

LA LETTRE

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

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

POINT SUR...

- ▶ Les 8 premiers DHU labellisés et le lancement du 2^e appel à projets DHU
- ▶ Classement SCImago 2011 : l'AP-HP classée au 4^e rang mondial en nombre de publications scientifiques

REGARDS

- ▶ Zoom sur une URC : l'URC du GH Henri Mondor
- ▶ Les essais à promotion industrielle : le point de vue d'une CRO

HORIZONS

Dossier : la loi relative aux recherches sur la personne (loi «Jardé»)

Rappel des grandes règles, les nouveautés,
les conséquences pour le Promoteur AP-HP
et pour les investigateurs...

ZOOM SUR

- ▶ La certification du réseau CRB foie
- ▶ La création de quatre centres de recherche clinique (CRC) à l'AP-HP



03 EDITO

04 UN POINT SUR...

- 4 Les deuxièmes vagues d'appels à projets du programme « investissements d'avenir » financé par le grand emprunt
- 8 Les DHU : labellisation des 8 premiers DHU et lancement d'un deuxième appel à projets
- 10 Classement Scimago 2011 : l'AP-HP classée au 4^e rang mondial en nombre de publications scientifiques parmi les institutions relevant du domaine de la santé

12 REGARDS

- 12 Zoom sur l'URC du GH Henri Mondor
- 15 Les essais à promotion industrielle : le point de vue d'une CRO
- 17 Le nouveau système des brevets aux États-Unis



© David Debray

18 HORIZONS

DOSSIER LOI « JARDÉ »

- 19 De la loi Huriet (1988) à la loi Jardé (2012)
- 21 La nouvelle typologie de la recherche issue de l'approche basée sur le risque
- 23 Modification de la législation concernant les collections biologiques et la recherche génétique
- 24 Les nouvelles règles concernant le consentement
- 27 La loi Jardé : conclusions pratiques



© Corgarashu

28 JURISDRCD

- 28 Les Fondations Hospitalières : un nouvel outil juridique au service de la recherche publique
- 29 DIRC Ile-de-France : une convention cadre pour mettre en place un groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI)

30 INNOVATION ET VEILLE TECHNOLOGIQUE

Actes innovants, identification, évaluation et valorisation

31 ZOOM SUR...

- 31 Les publications du semestre : Mise en évidence d'un biomarqueur dans la maladie d'Alzheimer SEPSISCOLL, une étude en soins courants
- 33 La certification du réseau CRB Foie
- 35 Système d'Information Recherche : la mise en place d'une équipe projet
- 37 La création de quatre centres de recherche clinique (CRC) à l'AP-HP

43 FICHE TECHNIQUE

La notification des EIG (de l'investigateur au promoteur)



LA LOI RELATIVE AUX RECHERCHES SUR LA PERSONNE¹

Pr. Olivier JARDÉ, Député de la Somme

Clinicien-chercheur au CHU d'Amiens, j'ai été moi-même confronté dans ma pratique au parcours du combattant que représentait la recherche clinique « sans risque » (5 guichets pour une recherche observationnelle avec une collection biologique !). Pour moi, la nécessité de simplifier le dispositif d'encadrement de la recherche clinique était une évidence, l'empilement depuis 2002 des textes consacrés à la recherche sur la personne – le mille feuille législatif ! – étant devenu totalement dissuasif. En outre, cette révision pour ainsi dire continue de la loi Huriet s'est faite par amendements déposés au hasard des supports législatifs disponibles, sans avoir jamais eu depuis 1988 la possibilité d'une refonte cohérente, dans une loi unique et spécifique consacrée à la recherche sur la personne. Aussi ai-je accepté avec enthousiasme la proposition que m'a faite Roselyne Bachelot de reprendre sous la forme d'une proposition parlementaire de loi, le projet de texte consacré à la recherche sur la personne que venait d'abandonner la loi HPST, et dont j'avais été dès 2008 le rapporteur présenté. L'enjeu était de simplifier et d'harmoniser les procédures réglementaires tout en améliorant la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

La loi du 5 mars 2012 unifie en effet les différentes catégories de recherche existantes dans un ensemble unique : la recherche impliquant la personne humaine, avec un socle réglementaire commun qui impose essentiellement la soumission de tous les projets à un CPP² et la désignation

d'un promoteur. Elle en précise aussi le périmètre. Cette loi « impliquant la personne humaine » ne concerne ainsi que les recherches « portant sur l'être humain », ce qui en exclut les recherches portant sur des données (rétrospectives), qui restent du ressort de la CNIL et celles qui portent sur des échantillons biologiques déjà collectés (loi bioéthique).

Au sein de cet ensemble, la loi identifie désormais trois catégories de recherches selon le niveau de risque encouru par la personne qui s'y prête, les recherches interventionnelles avec risque supérieur au risque minime, celles qui ne comportent qu'un risque minime et qui ne portent pas sur un médicament et les recherches non interventionnelles. Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contrainte réglementaire et les conditions de recueil du consentement sont différents et modulés en fonction du risque.

Au-delà, une adaptation fine des modalités de recueil du consentement en fonction de certaines recherches particulières a été inscrite dans la loi, notamment dans le cas des recherches avec risque minime en pédiatrie, des recherches en situation d'« urgence vitale », ou lorsque la méthodologie de l'essai interdit le recueil d'un consentement express (clusters, recherche épidémiologique interventionnelle).

Les comités de protection des personnes voient leur rôle diversifié et amplifié de façon notable. Afin d'harmoniser le fonctionnement de ces comités, jugé communément très inégal, et pour les coordonner,

la loi a créé une commission nationale placée auprès du ministre de la santé.

Enfin, de nombreuses améliorations ponctuelles vont être apportées à des difficultés d'application des textes en vigueur et qui n'avaient pas été prévues lors de leur élaboration, telles la mauvaise cohérence entre les dispositions prévues par la loi bioéthique et la loi de santé publique concernant les collections de produits biologiques ou l'interdiction des recherches en génétique portant sur des prélèvements issus de patients décédés et n'ayant pas consenti de leur vivant.

Je crois que l'objectif ambitieux que je m'étais fixé a été atteint, au terme d'une navette parlementaire particulièrement éprouvante. L'accord obtenu en commission mixte paritaire, à l'unanimité, en est le meilleur garant.

1. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (J.O du 6 mars 2012)
2. Comité de Protection des Personnes

LES DEUXIÈMES VAGUES D'APPELS À PROJETS

DU PROGRAMME « INVESTISSEMENTS D'AVENIR » FINANCÉ PAR LE GRAND EMPRUNT

Anne-Florence FAY, Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels-DRCD

► CONTEXTE

Le programme « investissements d'avenir »

Fin 2009, à partir du rapport de la commission sur les priorités stratégiques d'investissement et l'emprunt national, coprésidée par MM. Juppé et Rocard, un programme de 35 milliards d'euros a été annoncé pour financer des « investissements d'avenir » et accélérer ainsi la transition de la France vers un nouveau modèle de développement, « basé sur l'économie de la connaissance et l'économie verte ». Les quatre priorités stratégiques identifiées étaient : l'enseignement supérieur, la recherche, la formation ; les filières industrielles et PME ; le développement durable ; l'économie numérique.

La valorisation de l'innovation est au cœur de ces programmes puisqu'une priorité forte est mise sur l'articulation entre la recherche et l'industrie (accompagnement des chercheurs publics dans la valorisation de leur recherche, « preuve de concept industriel », réalisation de démonstrateurs, lancement de nouveaux partenariats public-privé).

Sur les 35 milliard d'euros du « grand emprunt », 21,9 milliard d'euros sont dédiés à l'enseignement supérieur et à la recherche et 1 milliard d'euros à l'action « fonds national de valorisation » qui a pour but d'améliorer l'efficacité du dispositif français de valorisation de la recherche publique. Le domaine de la santé est également concerné par le programme « développement de l'économie numérique » (4,25 milliard d'euros), géré par la caisse des dépôts, à travers les appels à projets « e-santé ».

Bilan à 2 ans

Depuis son lancement effectif par la loi de finances rectificative du 9 mars 2010, le programme d'investissements d'avenir, a

attribué 25,4 milliards d'euros à 894 projets lauréats qui se répartissent en 10,8 milliards d'euros de dotations consommables et 14,6 milliards d'euros de dotations non consommables.

Opérateurs des appels à projets

La plupart des appels à projets dans lesquels l'AP-HP était impliquée étaient ceux gérés par l'**Agence Nationale de la Recherche** (ANR). En 2011, l'AP-HP a été également concernée par des appels à projets gérés par la **caisse des dépôts et consignations** (CDC) ou **Oséo** :

- dans le cadre du programme e-santé géré par la CDC (fonds national pour la société numérique).
- dans le cadre des « plateformes mutualisées d'innovation » gérées par la CDC et des « projets de R&D structurants des pôles de compétitivité » gérés par Oséo.

Historique

L'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 a sélectionné 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.

La première vague d'appel à projets a eu lieu en 2010, avec un grand nombre de projets lauréats impliquant l'AP-HP sous différentes formes et à différents degrés¹. **La deuxième vague des appels à projets a eu lieu en 2011 et les résultats publiés début 2012. Cet article présente les résultats déjà publiés et l'implication de l'AP-HP dans les projets lauréats connue au jour de la publication.**

► RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS ANR (enseignement supérieur, recherche et formation)

IDEX (initiatives d'excellence)

Objectif de l'appel à projets : sélectionner des pôles pluridisciplinaires d'excellence d'enseignement supérieur et de recherche de rang mondial.

Cinq projets ont été retenus lors de la deuxième vague d'appel à projets dont 3 sur la région parisienne :

- **IPS** (index Paris-Saclay), porté par la fondation de coopération scientifique campus Paris-Saclay, regroupe Polytechnique, HEC, Centrale, Paris 11 Sud-Orsay et le Commissariat de l'Énergie Atomique (CEA).
- **SUPER** (Sorbonne Paris Cité), porté par le PRES Sorbonne Paris Cité, regroupe Paris 2 Assas – Paris 4 Sorbonne et Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie ainsi que le muséum d'histoire naturelle, l'In-sead et l'université de technologie de Compiègne.
- **USPC** (université Sorbonne), porté par le PRES Sorbonne Paris Cité, regroupe quatre universités (Paris 3 Sorbonne nouvelle, Paris 5 Descartes, Paris 7 Diderot, Paris 13 Nord Villetaneuse), Sciences Po Paris, l'Inalco (dit « langues o »), l'école des hautes études en santé publique (EHESP) et l'institut de physique du globe de Paris.

Ces cinq lauréats se partageront 5,5 milliards d'euros (sommes versées en capital au bout d'une période probatoire de 4 ans et si les objectifs sont atteints). Ces projets s'ajoutent aux trois IDEX qui ont déjà été sélectionnés au cours de la première vague (dont Paris Sciences et Lettres).

Les trois IDEX décrits ci-dessus intégrant la majorité des partenaires universitaires de l'AP-HP, un paysage simplifié devrait se dessiner dans les années à venir.

¹. Voir Lettre DRCD de juin 2011

Equipex (équipements d'excellence)

Objectif de l'appel à projets : financer des équipements scientifiques de taille intermédiaire (1 à 20 M€). 36 projets ont été retenus lors de cette deuxième vague, dont 25% dans le secteur de la biologie-santé. 210,3 M€ seront attribués aux lauréats d'ici à 2020, comportant des dotations en capital produisant des intérêts et des dotations immédiatement mobilisables pour de l'investissement.

Aucun des projets déposés par l'AP-HP n'a été retenu.

LabEx (laboratoires d'excellence)

Objectif de l'appel à projets : sélectionner des laboratoires à visibilité internationale. 71 laboratoires ont été retenus et seront financés jusqu'en 2020 pour un montant de 534,5 M€. 26,9% concernent le secteur de la biologie-santé.

Deux projets impliquent des équipes de l'AP-HP :

- **Biopsy** (laboratoire de psychiatrie biologique) porté par le PRES Sorbonne Paris Cité, rassemble des psychiatres, neuroscientifiques et généticiens de haut niveau avec l'objectif commun de mieux comprendre les causes et les mécanismes biologiques des troubles psychiatriques et d'améliorer les diagnostics et les traitements. Ce projet implique l'institut du fer à moulin, l'institut Mondor

de recherche biomédicale, le centre de recherche de l'institut du Cerveau et de la Moelle, Fondamental, à l'AP-HP, l'URC éco et l'hôpital Saint-Louis.

- **Transplantex** (nouveaux loci d'histocompatibilité et biomarqueurs en transplantation humaine, de la découverte à l'application clinique) porté par l'université de Strasbourg, a pour objectif d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les processus de rejet des greffes de reins ou de cellules souches à l'origine de toutes les cellules sanguines. L'avènement des technologies haut débit sur puce et de la nouvelle génération de plateformes de séquençage permettent au consortium de s'attaquer à ces questions à une échelle sans précédent. Ce projet implique les services de transplantation rénale de Saint-Louis et Necker et le service d'hématologie et de greffes de moelle osseuse de Saint-Louis à l'AP-HP.

Infrastructures

Objectif de l'appel à projets : financer de grandes infrastructures d'envergure nationale et très compétitives internationalement qui soutiendront les projets de



recherche dans le domaine des sciences de la vie.

Sur les 11 projets lauréats en 2011, 4 concernent les écosystèmes et les éco-technologies, 5 la médecine personnalisée (FLI, INGESTEM, IDMIT, E-CELLFRANCE, TEFOR) et 1 concerne la compréhension du cerveau (NEURATRIS). Enfin, un grand projet de cohorte de santé publique, CONSTANCES permettra de constituer un «laboratoire humain» à très grande échelle, ouvert à la communauté scientifique et aux projets extérieurs, dans des domaines aussi divers que l'alimentation, la nutrition, le vieillissement et l'environnement.

- **INGESTEM** propose de constituer une biobanque unique de cellules souches à vocation thérapeutique et de structurer cette filière autour d'un pôle industriel. Il est porté par la plate-forme Es-Team (institut André LWOFF, INSERM, CNRS, AP-HP hôpital Paul Brousse).

- **NEURATRIS** vise à renforcer l'infrastructure de recherche translationnelle de l'IHU-A-ICM (Pitié-Salpêtrière), avec un axe principal dans le domaine des biothérapies en neurosciences. NEURATRIS rassemble sur différents sites des compétences en neuro-imagerie, pharmacologie préclinique, biothérapie. Le projet est porté par le CEA.

Démonstrateurs pré-industriels en biotechnologie

Objectif de l'appel à projets : financer des démonstrateurs permettant d'établir les preuves de concept industrielles lorsque la preuve de concept scientifique est établie. Deux projets s'appuyant sur des partenariats industriels et biotechnologiques forts ont été retenus et devraient permettre à

Le soutien aux projets de télémédecine à l'AP-HP

La mission télémédecine de la Direction de la Politique Médicale (Dr Agnès CHABOUIS) et l'OTT&PI (Anne-Florence FAY et Benoît LABARTHE) ont mis en place une démarche visant à favoriser le montage de projets de R&D avec des partenaires industriels dans le domaine des technologies de l'information et de la communication en santé (télémédecine, téléformation, suivi des patients, etc.). Cette démarche initiée avec le pôle de compétitivité Medicen Paris région va être étendue au pôle Cap Digital et Systematic.

Le but est de pouvoir proposer dans un temps court à un porteur de projet innovant de l'AP-HP:

- des propositions de partenaires industriels et/ou académiques (CEA, INRIA, etc.) pouvant se joindre au projet de R&D et éventuellement le porter,
- une orientation vers des financements publics à l'innovation (FUI – fonds unique interministériel –, Oseo, centre francilien de l'innovation, agence nationale de la recherche...) selon la typologie du projet et les partenaires.

Des liens seront établis avec les URC des hôpitaux concernés et avec l'URC éco pour l'évaluation médico-économique.

Un des objectifs est aussi de sécuriser la propriété intellectuelle des porteurs de projets en protégeant les innovations, en établissant des contrats de confidentialité entourant les rencontres avec les industriels et en encadrant les conditions de valorisation de ces projets issus de l'AP-HP.

Depuis l'initiation de la démarche en juin 2011, plusieurs porteurs de projets ont été retenus, ont été mis en relation avec des partenaires et plusieurs projets impliquant l'AP-HP ont été déposés dans le cadre d'e-santé2.



la communauté médicale, scientifique et industrielle de bénéficier des outils les plus performants.

L'un des deux, **MétaGenoPolis** (MGP), est porté par MICALIS (microbiologie de l'alimentation au service de la santé, unité mixte de recherche associant l'INRA et l'AgroParisTech) et impliquera des équipes de l'IHU ICAN (Pitié-Salpêtrière). Il a pour objectif de démontrer l'impact de la flore microbienne intestinale humaine sur la santé.

Pôle de Recherche Hospitalo-Universitaire en cancérologie (PRHU-cancer)

Objectif de l'appel à projets : faire émerger une initiative innovante sur la thématique du cancer dans le cadre des investissements d'avenir (aucun Institut Hospitalo-Universitaire – IHU – sur les six retenus ne concernait ce domaine).

Trois projets ont été déposés, dont deux impliquant l'AP-HP.

Deux projets ont finalement été retenus, chacun devrait recevoir une dotation de 10 millions d'euros sur cinq ans :

- ▶ le projet **PACRI** pour «Paris Alliance of Cancer Research Institutes» est porté par le PRES Sorbonne Paris Cité et réunit les universités Paris 5, 7, 11 et 13, trois instituts – l'IGR, l'institut Curie et l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) à

l'hôpital Saint-Louis à Paris et quelques unités de recherche d'excellence ciblées de l'AP-HP (à l'HEGP, Beaujon et Cochin).

- ▶ le projet **Captor** (cancer et pharmacologie: projet de Toulouse Oncopole et de sa région) est porté par le PRES université de Toulouse et associe l'université de Toulouse, l'INSERM, le CNRS, le CHU, l'institut Claudius Regaud, l'institut des technologies avancées en sciences du vivant, le réseau régional de cancérologie ONCOMIP, le pôle de compétitivité cancer biosanté, le réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) et les industriels Pierre Fabre et Sanofi. Les axes de travail concernent la découverte du médicament, son évaluation clinique, la pharmacologie sociale et la formation qui sera déclinée à tous les niveaux.

SATT (sociétés d'accélération de transfert de technologie)

Suite à l'appel à projets de 2010, cinq projets ont été retenus au niveau national dont les deux 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. Quatre nouveaux projets ont été labellisés depuis.

- ▶ **Lutech** (78 millions d'euros) associe : l'université Pierre et Marie Curie (Paris 6) – le C.N.R.S. – l'ENSCI (école nationale

supérieure de création industrielle) – l'Institut Curie – l'INSEAD (institut européen d'administration des affaires) – l'université Paris Panthéon Assas (Paris 2) – l'ESPCI (école supérieure de physique et de chimie industrielle de la ville de Paris) – l'UTC (université de technologie de Compiègne) – l'ENSCP (école nationale supérieure de chimie de Paris),

- ▶ **IDF - Innov** (68 millions d'euros) associe : PRES Sorbonne Paris Cité – PRES université Paris Est – université de Cergy-Pontoise – INSERM – C.N.R.S ; l'AP-HP est partenaire stratégique de la SATT (car elle ne peut être actionnaire de la SATT). Les deux SATT franciliennes ont été officiellement créées début 2012.

Instituts Carnot

Un consortium de plusieurs instituts Carnot sur la santé a été sélectionné pour bénéficier de fonds du grand emprunt afin de développer leur activité à l'international (82 millions d'euros de dotation non consommable sur cinq ans).

«**Global care**» est le consortium de cinq instituts Carnot labellisés en 2011: «pasteur maladies infectieuses», «voir et entendre» (pathologies et handicaps de la vision et de l'audition), «l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière» (ICM), «Curie-cancer» et le «consortium pour l'accélération de l'innovation et de son transfert dans le domaine du lymphome» (Calym).

Objectif : augmenter à l'étranger ou avec des entreprises étrangères, la R&D partenariale des instituts.

IDEFI (initiatives d'excellence en formations innovantes)

Cet appel à projets vise à soutenir des projets emblématiques et innovants en matière d'enseignement supérieur. 37 projets ont été sélectionnés dont 10 dans le domaine des «sciences de la vie, santé, agronomie, écologie». Un des lauréats est le projet TIL «système interuniversitaire transdisciplinaire d'excellence appliqué aux métiers de la longévité et de l'autonomie», porté par l'université Pierre et Marie Curie.

Il est à noter que deux projets ont été retenus en province sur la simulation intégrée dans la formation des professionnels de santé :

- ▶ «**Cpa-simusan**te : développement d'un centre de pédagogie active – simulation avancée en santé pour la formation pluridisciplinaire initiale et continue des

professionnels de santé en Picardie» (CHU d'Amiens).

- «**Samsei** : stratégies d'apprentissage des métiers de santé en environnement immersif» (université Claude Bernard Lyon).

► RÉSULTATS DES APPEL À PROJETS CDC ET OSEO

E-santé

Objectif de l'appel à projets : il s'inscrit dans le cadre du soutien des investissements d'avenir aux « nouveaux usages, services et contenus numériques innovants mis en œuvre à travers les fonds national pour la société numérique (FSN) ».

La première vague (janvier 2011) a été centrée sur le développement de « solutions technologiques innovantes (capteurs, objets domotiques communicants, dispositifs médicaux...) destinées à faciliter le maintien de l'autonomie de la personne et le « bien vivre » des personnes sur leur lieu de vie.

La deuxième vague (dernier trimestre 2011) a pour objectif de « faire émerger des modèles économiques du secteur de l'e-santé via des démonstrateurs à échelle représentative, proposant un ensemble de services et reposant sur un large partenariat » (un montant total indicatif d'aide de 30 M€ soutiendra 10 à 15 projets).

Les lauréats de la première vague n'impliquaient pas d'équipes de l'AP-HP et les résultats de la deuxième vague (cf tableau) ne sont pas connus à la date de parution de l'article.

Projets structurants des pôles de compétitivité

Objectif de l'appel à projets : soutenir des projets de recherche et développement collaboratifs ambitieux et structurants au niveau d'une filière économique ou technologique ayant de fortes potentialités de retombées économiques. Doté d'une enveloppe de 300 M€ confiée à Oseo, cet appel à projets reste ouvert avec une date limite de dépôt des dossiers fixée au 15 janvier 2013.

Deux projets collaboratifs de recherche et développement, retenus pour leur caractère innovant, l'activité économique et l'emploi qu'ils devraient générer, ont déjà été sélectionnés, et vont bénéficier d'une aide financière de l'état de 46 M€.

Ces deux projets concernent le domaine des technologies de la santé et sont le fruit de la coopération entre des PME, des ETI¹, des laboratoires publics et des hôpitaux :

- le projet **c4c**, piloté par la société CellForCure, vise à mettre en place le premier plateau technique français d'industrialisation des thérapies cellulaires.
- le projet **Intense**, piloté par la société SORIN CRM, vise à développer de nouveaux dispositifs électroniques implantables pour étendre l'utilisation de la technique de la neurostimulation à des pathologies telles que l'insuffisance cardiaque.

L'AP-HP (hôpital Georges-Pompidou) est impliquée dans le projet Intense.

¹ ETI : Entreprise de Taille Intermédiaire

Appels à projets – Programme « Investissements d'avenir » - 2^{es} vagues

Appel à projets	Projets impliquant des équipes de l'AP-HP
Laboratoires d'excellence (LABEX)	<ul style="list-style-type: none"> ► Biopsy (Laboratoire de Psychiatrie Biologique) porté par le PRES Sorbonne Paris Cité (URC éco et l'hôpital Saint-Louis) ► Transplantex (Nouveaux loci d'histocompatibilité et biomarqueurs en transplantation humaine, de la découverte à l'application clinique) (Saint-Louis et Necker)
Infrastructures nationales de recherche en biologie et santé	<ul style="list-style-type: none"> ► INGESTEM (biobanque de cellules souches à vocation thérapeutique) (Paul Brousse). ► NeuRATRIS (renforcer l'infrastructure de recherche translationnelle de l'IHU-A-ICM) (Pitié-Salpêtrière)
Démonstrateurs pré-industriels en biotechnologie	<ul style="list-style-type: none"> ► MétaGenoPolis (MGP) (IHU ICAN, Pitié-Salpêtrière)
Pôle hospitalo-universitaire en cancérologie (PHUC)	<ul style="list-style-type: none"> ► Pacri (Paris Alliance of Cancer Research Institutes) porté par le PRES Sorbonne Paris Cité (IGR, Institut Curie, IUH, HEGP, Beaujon et Cochin)

GUICHET UNIQUE OTT&PI/ DRCD/ DPM : investissement.avenir@sls.aphp.fr

POUR EN SAVOIR PLUS : <http://investissement-avenir.gouvernement.fr/>

Les DHU :

LABELLISATION DES 8 PREMIERS DHU ET LANCEMENT D'UN DEUXIÈME APPEL À PROJETS



Pr. Marc HUMBERT, Vice-président « recherche » du Directoire de l'AP-HP, Président du CRMBSP / Pr. Jean-François DHAINAUT, Président du comité de pilotage de l'évaluation des DHU, ancien Président de l'AERES, Président de la DIRC Ile-de-France / Christophe MISSE, Directeur DRCD / Anne-Claire de REBOUL, Chargée de mission DHU, DPM

► LES 8 PREMIERS DHU LABELLISÉS

En réponse au premier appel à projets DHU lancé le 5 juillet dernier, 37 projets de DHU avaient été déposés.



Composition du jury international

Présidente : Pr. Kathryn WOOD, immunologie, Oxford, Royaume-Uni

Vice-président : Pr. Hervé AVET-LOISEAU, hématologie, Nantes, France

Dr Erwan BEZARD, neurosciences, Bordeaux, France

Dr Mathias CHAMAILLARD, infectiologie - immunologie, Lille, France

Pr. Liana EULLER-ZIEGLER, rhumatologie - inflammation, Nice, France

Pr. Christiano FERLINI, oncologie, Milan, Italie (et Etats-Unis)

Pr. Melanie KOENIGSHOFF, biologie cellulaire - pneumologie, Munich, Allemagne

Pr. Patrick LEVY, physiologie, Grenoble, France

Pr. Mike MARBER, cardiologie, Londres, Royaume-Uni

Le comité de pilotage de l'évaluation présidé par M. le Pr. J.F. DHAINAUT a défini les modalités de la procédure d'évaluation des projets de DHU, en identifiant 36 experts (dont 50 % d'étrangers) et en désignant les 9 membres du jury international.

Une téléconférence, rassemblant les membres du jury, organisée le 15 décembre 2011, a permis de sélectionner 21 projets, dont les responsables ont été auditionnés au cours de la réunion du jury international les 10, 11 et 12 janvier 2012.

Le jury international a proposé la labellisation de 8 projets en considération des expertises (2 à 3 expertises par dossier) et des auditions. Un rapport du jury a été élaboré par la présidente, Mme le Pr. Kathryn WOOD, en lien avec le vice-président, M. le Pr. Hervé AVET-LOISEAU. A l'issue de la réunion du jury, la présidente a par ailleurs enregistré un message à l'attention des membres du comité de labellisation, afin d'expliquer la démarche et les choix effectués par les membres du jury.

Le comité de labellisation, rassemblant l'ensemble des représentants légaux des partenaires concernés par cet appel à projets (présidents d'université, doyens de faculté de médecine, PDG de l'Inserm - président d'AVIESAN - et DG de l'AP-HP) s'est réuni le lundi 16 janvier 2012. Il a effectué ses choix, au vu des propositions transmises par le jury et après avoir entendu une communication de la présidente de ce jury.

Les expertises (rendues anonymes) et le rapport du jury ont été adressés à chaque porteur de projet.

Une décision de labellisation, signée par l'ensemble des autorités concernées (représentants légaux des partenaires du DHU),

a également été adressée à chaque porteur de projet le 6 mars 2012.

► UNE CONVENTION CADRE DE PARTENARIAT ET HUIT CONVENTIONS PARTICULIÈRES

Une convention cadre de partenariat a été élaborée. Elle a pour objectifs de définir les modalités d'organisation et de fonctionnement communes à tous les DHU. Chaque DHU pourra néanmoins, s'il le souhaite, préciser dans sa convention particulière des éléments complémentaires, adaptés à la réalisation de ses objectifs.

Il a été décidé que l'ensemble des partenaires signerait la convention cadre. En ce qui concerne les conventions particulières, seules les institutions fondatrices seraient signataires, les établissements associés (centre médico-chirurgical Marie Lannelongue, centre hospitalier Sainte-Anne, Institut Gustave Roussy...) apposeraient quant à eux leur visa au document, sauf s'ils souhaitent apporter des moyens.

La signature officielle de la convention cadre de partenariat aura lieu le mardi 12 juin prochain, à l'occasion d'un séminaire hospitalo-universitaire rassemblant l'ensemble des partenaires concernés par la mise en œuvre des DHU.

► LE LANCEMENT DU DEUXIÈME APPEL À PROJETS DHU

Après la labellisation des 8 premiers DHU, les partenaires avaient décidé de lancer le plus rapidement possible un deuxième appel à projets. Ce deuxième appel à projet a été lancé le 30 avril dernier.

La mission qui avait été confiée à M. le Pr. J. F. DHAINAUT lors du 1^{er} appel

Les 8 premiers DHU labellisés

Investigateur principal	Titre	Acronyme	GH	Université
AMSELEM Serge / KLATZMAN David	Inflammation-Immunopathology- Biotherapies from rare to common diseases	i2B	GH Pitié-Salpêtrière - Charles Foix / Hôpitaux Universitaires Est Parisien	Université Pierre et Marie Curie
BODAGHI Bahram	Vision and Handicaps (Vigilance, prevention and therapeutic innovations)		GH Pitié-Salpêtrière - Charles Foix	Université Pierre et Marie Curie
CHABRIAT Hugues	NeuroVasc		GH Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal	Paris Diderot
CRESTANI Bruno	Fibrosis Inflammation, REmodeling in cardiovascular, respiratory and renal diseases	FIRE	Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val-de-Seine	Paris Diderot
GOFFINET François	Risks in Pregnancy		Hôpitaux Universitaires Paris Centre	Paris Descartes + Paris Diderot
GRESSENS Pierre	Promoting Research Oriented Towards Early CNS Therapies (the developing brain and childhood handicap)	PROTECT	Hôpital Universitaire Robert Debré	Paris Diderot
HUMBERT Marc	Thorax Innovation	TORINO	Hôpitaux Universitaires Paris Sud	Paris Sud
PAWLITSKY Jean-Michel	Virus, Immunity and Cancers	VIC	GH Henri Mondor	Université Paris Est Créteil Val-de-Marne - UPEC

à projets DHU, consistant, en sa qualité de président du comité de pilotage de l'évaluation (COFIL), en l'identification des experts et en la désignation des membres du jury international, devrait par ailleurs être reconduite.

Un colloque DHU, rassemblant l'ensemble des institutions concernées en Ile-de-France (AP-HP, Inserm, organismes de recherche membres d'AVIESAN, universités) et ouvert aux établissements hospitalo-universitaires (CHU en particulier) et aux universités des autres régions, sera organisé au cours du mois de novembre 2012.

Ce colloque « national » DHU visera à présenter l'ensemble des principes directeurs et des éléments de doctrine qui ont permis la labellisation des premiers DHU en Ile-de-France, afin de garantir la transposition du modèle au sein des autres centres hospitaliers et universitaires.

Calendrier prévisionnel du 2^e appel à projets DHU

- ▶ Lancement du 2^e appel à projets : lundi 30 avril 2012
- ▶ Date limite pour l'envoi des résumés des projets : vendredi 15 juin 2012
- ▶ Date limite de réception des dossiers : lundi 17 septembre 2012
- ▶ Réunion du comité de pilotage de l'évaluation : jeudi 20 septembre 2012
- ▶ Expertise des dossiers : du lundi 1^{er} octobre au vendredi 2 novembre 2012
- ▶ Transmission des projets et des expertises au jury :
vendredi 30 novembre 2012
- ▶ Première réunion du jury (choix des projets à auditionner) :
mercredi 12 décembre 2012 (10 h 30 à 15 h 30)
- ▶ Envoi des convocations pour les auditions par le jury :
jeudi 13 décembre 2012
- ▶ Réunion du jury : du mardi 15 au jeudi 17 janvier 2013
- ▶ Comité de labellisation des DHU : avant la fin du mois de janvier 2013
- ▶ Réunion du CRMBSP : jeudi 24 janvier 2013

A l'image du 1^{er} appel à projets, le 2^e appel à projets DHU sera entièrement piloté par le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD).

UN ESPACE INTERNET ENTIÈREMENT DÉDIÉ AUX DHU A ÉTÉ OUVERT SUR LE SITE DU DRCD, À L'ADRESSE SUIVANTE : <http://rechercheclinique.aphp.fr>, rubrique DHU

Nous vous invitons à la consulter si vous souhaitez obtenir de plus amples informations sur la labellisation des DHU.



CLASSEMENT SCIMAGO 2011 :

L'AP-HP CLASSÉE AU 4^e RANG MONDIAL EN NOMBRE DE PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PARMIS LES INSTITUTIONS RELEVANT DU DOMAINE DE LA SANTÉ

Anne GLANARD, Bibliométrie – SIGAPS – SIGREC, DRCD

Le SIR (SCImago Institutions Rankings) classe les meilleures universités et institutions de recherche dans le monde et analyse leur performance en fonction de 6 indicateurs : production, collaborations internationales, impact scientifique « normalisé », publications d'excellence, Index de spécialisation et taux d'excellence.

Cette troisième édition du classement Scimago des institutions de recherche dans le monde (« SIR World Report 2011 ») est basée sur l'analyse de la production scientifique entre 2005 et 2009 de 3 042 universités et organismes de recherche ayant publié au moins 100 articles scientifiques au cours de l'année 2009. 104 pays sont représentés, soit 20 de plus que dans la précédente édition. Au total, les institutions classées « représentent plus de 80 % de la production scientifique mondiale » sur la période.

La France, avec 168 institutions, occupe la 4^e place mondiale, après les États-Unis, la Chine et le Japon.

Pour sa première apparition dans ce classement bibliométrique international, l'AP-HP figure à la 21^e position mondiale en nombre de publications scientifiques (tous domaines scientifiques confondus).

Au niveau national, en deuxième position derrière le CNRS (lui-même 2^e au rang mondial), l'AP-HP devance l'Inserm (60^e), l'université Pierre et Marie Curie (74^e), le CEA (83^e), l'université Paris-Sud (175^e), l'université Paris-Diderot (203^e), l'Inra (251^e), l'université Claude-Bernard Lyon-I (277^e) et l'université Paul-Sabatier Toulouse-III (300^e).

Parmi les institutions relevant du domaine de la santé, notre institution se classe au

4^e rang mondial : l'AP-HP est la première institution hors USA.

Ce classement révèle le dynamisme des équipes de l'AP-HP. La visibilité de notre institution dans ce classement international est notamment due au travail réalisé par Scimago sur les affiliations. Le positionnement de notre institution dans les différents classements internationaux est régulièrement pénalisé par les signatures approximatives des auteurs qui ne mentionnent que leur hôpital. Incontestablement, dans les années à venir, la mobilisation des auteurs quant à l'importance de la mention systématique de leur appartenance à l'AP-HP permettra à notre institution de bénéficier d'une meilleure visibilité dans ces classements internationaux. L'investissement de nos chercheurs et de nos équipes n'en sera que mieux récompensé par le juste positionnement en leader mondial de l'institution qui est la leur, l'AP-HP.

Annexe

Rang Monde/Région/Pays	Institution	Secteur	Nombre de publications	IC (%)	Q1 (%)	NI	Spe	Exc
1 / 1 / 1	Chinese Academy of Sciences (Chine)	GO	144 269	21,5	40,5	0,9	0,6	11,3
2 / 1 / 1	Centre National de la Recherche Scientifique (France)	GO	130 977	49,0	61,9	1,4	0,5	18,7
3 / 1 / 1	Russian Academy of Sciences (Russie)	GO	88 907	35,0	24,2	0,5	0,7	5,9
4 / 1 / 1	Harvard University (USA)	HE	69 995	34,4	79,0	2,4	0,5	35,7
5 / 2 / 1	Max Planck Gesellschaft (Allemagne)	GO	49 987	65,0	72,2	1,8	0,7	29,3
6 / 2 / 1	University of Tokyo (Japon)	HE	48 947	26,3	56,7	1,2	0,5	17,9
7 / 2 / 2	National Institutes of Health United States (USA)	HL	46 819	35,3	84,3	2,3	0,7	40,1
8 / 3 / 1	University of Toronto (Canada)	HE	45 771	41,1	65,7	1,8	0,4	24,3
9 / 3 / 1	Consejo Superior de Investigaciones Cientificas (Espagne)	GO	42 087	49,4	68,8	1,4	0,6	21,9
10 / 4 / 3	Johns Hopkins University (USA)	HE	41 399	29,8	74,5	2,1	0,6	30,1
11 / 3 / 2	Tsinghua University (Chine)	HE	41 197	18,6	26,8	0,8	0,7	6,6
12 / 5 / 4	University of Michigan Ann Arbor (USA)	HE	41 059	25,3	70,3	2,0	0,4	25,6
13 / 1 / 1	Universidade de Sao Paulo (Brésil)	HE	40 196	24,8	39,4	0,8	0,5	9,9
14 / 4 / 3	Zhejiang University (Chine)	HE	40 140	15,7	28,6	0,7	0,6	7,4
15 / 6 / 5	University of Washington (USA)	HE	39 428	26,2	71,7	2,1	0,4	28,6
16 / 7 / 6	Partners HealthCare System (USA)	HL	38 096	28,5	80,7	2,6	0,7	36,5
17 / 8 / 7	University of California Los Angeles (USA)	HE	37 994	29,3	70,7	2,1	0,4	28,9
18 / 4 / 1	Consiglio Nazionale delle Ricerche (Italie)	GO	37 928	42,5	63,8	1,3	0,6	17,7
19 / 9 / 8	Stanford University (USA)	HE	37 885	29,5	69,8	2,3	0,4	29,1
20 / 10 / 9	Veterans Affairs Medical Centers (USA)	HL	36 902	16,3	77,8	2,0	0,7	30,6
21 / 5 / 2	Assistance Publique Hôpitaux de Paris (France)	HL	36 013	24,6	49,6	1,6	0,8	21,1
	(...)							
60 / 11 / 3	Inserm (France)	HL	22 679	39,8	73,2	1,8	0,7	35,4
	(...)							
74 / 17 / 4	Université Pierre et Marie Curie (France)	HE	20 786	51,4	65,6	1,5	0,6	23,5
	(...)							
83 / 20 / 5	Commissariat à l'Énergie Atomique (France)	GO	19 935	51,1	60,7	1,5	0,8	19,6
	(...)							
175 / 47 / 6	Université Paris-Sud (France)	HE	13 781	55,5	62,6	1,5	0,7	20,9
	(...)							
203 / 59 / 7	Université Denis Diderot (France)	HE	12 526	57,8	65,5	1,6	0,7	23,6
	(...)							

GO Government – HE Higher Education – HL Health – PR Private – OT Others

IC (%) – Collaborations internationales : nombre de publications en collaboration avec des institutions étrangères (plus d'une publication avec une institution à l'étranger).

Q1(%) – Publications d'excellence : journaux classés dans le 1^{er} quartile (25%) du SJR

NI – Impact scientifique « normalisé » : rapport entre l'impact moyen d'une institution et l'impact mondial pour une même discipline. Les valeurs sont indiquées en pourcentage et révèlent l'impact moyen de l'institution par rapport à l'impact moyen mondial : un score de 0,8 indique que l'institution a un taux de citation de 20% inférieur à la moyenne, un score de 1,3 que l'institution a un taux de citation de 30% supérieur à la moyenne.

Spe – Indice de spécialisation : mesure de la concentration thématique/dispersion de la production scientifique d'une institution. Les valeurs sont comprises entre 0 et 1, indiquant les institutions généralistes vs spécialisés. Cet indicateur est calculé selon l'indice de Gini utilisé dans l'économie

Exc – Taux d'excellence : indique la proportion de scientifiques d'une institution participants aux 10% des publications les plus cités dans leurs domaines respectifs scientifiques.



Zoom sur une URC : **L'URC DU GH HENRI MONDOR**

Pr. Sylvie BASTUJI-GARIN, Responsable de l'URC Henri Mondor



► CONTEXTE

L'URC «Paris 12» devenue «URC Mondor» a été créée en 2002. Initialement coordonnée par le Dr Patrick Maison, ses missions d'aide à la recherche clinique (assistance méthodologique, logistique, documentation, assurance qualité, monitoring, gestion des données, transmission des EIG, valorisation,...) se déployaient sur deux hôpitaux de l'AP-HP, Henri Mondor-Albert Chenevier et Emile-Roux ainsi que l'hôpital intercommunal de Créteil (CHIC). Son périmètre s'étend à présent également sur les hôpitaux Joffre-Dupuytren et Georges-Clémenceau dans le cadre du nouveau groupe hospitalier, le GH Henri-Mondor. Depuis le 1^{er} avril 2011, l'URC est coordonnée par le Pr. Sylvie Bastuji-Garin (PU-PH Epidémiologie, UPEC, EA4393) et ce pour une mandature de 4 ans.

Le GH qui totalise plus de 3000 lits regroupe des structures de 400 à 1270 lits dont 3 hôpitaux exclusivement gériatriques (2000 lits de gériatrie). Aussi, le développement d'un programme de recherche clinique en gériatrie est l'une des priorités du GH, et donc de l'URC. L'hôpital H. Mondor - A. Chenevier et le CHIC comportent essentiellement des lits de MCO, avec des activités diversifiées et complémentaires. On peut identifier un axe fort autour du VIH, des hépatites et du cancer, avec la création d'un DHU (VIC), mais également des axes forts dans les domaines pneumo-cardiovasculaire et neuropsychiatrique. Le site regroupe également

6 centres de «maladies rares» labellisés, maladie de Huntington, syndromes drépanocytaires majeurs, cytopénies auto-immunes, syndrome néphrotique idiopathique, neurofibromatoses 1 et dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes.

► L'ÉQUIPE ET LE FONCTIONNEMENT

L'équipe est composée d'une cinquantaine de personnes, les effectifs précis variant selon l'activité et les contrats obtenus. Suite au changement de coordonnateur (2011), l'URC a été réorganisée avec un regroupement par métiers plutôt que par thématique afin de mieux professionnaliser les différents acteurs.

Un comité de direction a été créé, il associe le médecin responsable de l'URC (Pr. S. BASTUJI-GARIN), son adjoint (Dr S. KATSAHIAN, PH), le cadre de pôle (ML. BOURHIS) et le cadre administratif chargé de la coordination financière (P. NOYER). Le comité se réunit de manière hebdomadaire ce qui permet d'ajuster la politique de l'URC, en particulier pour les recrutements, la gestion des personnes et la communication. Le comité de direction, et plus particulièrement le coordonnateur, assure les relations avec les instances locales (Direction, CMEL, faculté de médecine et université), le centre de recherche du site, ainsi que le DRCD-Siège. L'activité de l'URC repose également sur 3 coordinatrices d'études cliniques (CEC) et

une coordinatrice des Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) qui ont un rôle pivot dans la gestion des personnes au quotidien (ARC et TEC) et la prise en charge du bon déroulement des études. Chaque coordinatrice est aidée d'un «ARC support». Parmi les TEC, deux sont dédiés à la cancérologie (TEC Inca), trois à l'aide au recrutement dans les essais industriels (TEC CeNGEPS) et deux forment une équipe mobile d'aide à la recherche clinique pour les hôpitaux environnants (TEC EMRC). L'URC comporte également un «pôle biométrie» qui associe deux statisticiennes, dont une dédiée à la recherche clinique en gériatrie (PHRC régional 2011), un informaticien et deux data managers dont un est financé par l'université (cf organigramme).

Nous avons également un groupe dédié à l'assurance qualité. Celui-ci comporte les référents qualité en charge des procédures internes et qui travaillent depuis longtemps avec le pôle qualité gestion des risques du DRCD mais également une CEC et le coordonnateur adjoint. Ce dernier pilote le groupe avec pour missions de mettre en place : 1) l'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de la certification de l'hôpital, ainsi qu'un 2) système de management par la qualité (norme ISO 9001) en relation avec le pôle qualité du DRCD.

Un Comité de Pilotage de l'URC, associant un représentant de chacun des pôles du GH ainsi qu'un représentant de la plateforme de ressources biologiques et du CIC, sera créé

cette année. Ce comité devrait permettre une meilleure information sur le rôle de l'URC et son fonctionnement. Il participera à la coordination scientifique de l'URC et permettra de déterminer la politique de l'URC en relation avec le DHU VIC et l'ensemble des autres pôles.

Le fonctionnement de l'URC est cependant difficile en raison de l'absence d'unité de lieu. En effet, les personnels sont répartis sur cinq lieux différents, dont les réseaux informatiques différents (la faculté de médecine, le service de santé publique, un bâtiment administratif de l'hôpital Henri-Mondor, et l'hôpital Albert-Chenevier).

► MISSIONS DE L'URC

Aide à la Recherche clinique en collaboration avec les autres structures du site dédiées à la recherche clinique.

L'URC, antenne locale du DRCD, est à la fois un service médico-technique inséré dans une structure hospitalo-universitaire et un représentant du promoteur. Les missions de notre URC sont celles de toutes les URC de l'AP-HP et concernent l'aide à la recherche clinique, « de l'idée à la publication » :

- diffusion des appels d'offre et soutien pour la réponse aux appels à projets institutionnels et non institutionnels,
- aide méthodologique auprès des investigateurs, planification et rédaction des protocoles de recherche clinique,
- mise en œuvre, aide logistique, assistance technico-règlementaire, suivi et contrôle de la qualité des protocoles de recherche, formation et encadrement des TEC, ARC et des investigateurs...
- gestion des données, production d'e-CRF, création, gestion et data-management des bases de données,
- analyse statistique,
- aide à la rédaction des rapports et à la publication,
- gestion administrative.

Afin de mieux structurer et rendre plus lisible l'aide à la recherche clinique, nous avons mis en place un staff formel d'aide à la recherche clinique. Ce staff est un lieu de discussions collégiales. Il comporte les méthodologistes de l'URC, de santé publique et d'une équipe de recherche en épidémiologie clinique (EA4393), un membre du Centre d'Investigation Clinique (CIC) et une coordinatrice ou son ARC support. A la fin du staff, un méthodologiste (formalisation précise de la méthode, rédaction



du plan d'analyse, estimation du nombre de sujets) et un CEC (aspects logistiques, techniques et réglementaires, estimation du budget...) sont désignés pour aider à la construction effective du protocole ; le projet est enregistré dans une base de données avec un bref compte rendu de réunion mentionnant les structures qui devraient être contactées. Ce staff est également un lieu de formation pour les plus jeunes (internes, stagiaires en recherche clinique en statistique ou CEC). Depuis mai 2011, trente six investigateurs de différentes spécialités sont venus présenter des projets, les demandes concernent quasiment toujours une aide méthodologique et/ou réglementaire. Pour 27 demandes, il s'agissait d'aider à construire un projet pour répondre à un appel d'offre. L'URC, pierre angulaire du dispositif, a un rôle central dans ce circuit qui a été discuté avec l'ensemble des partenaires (Centre d'Investigation Biologique, Centre d'Investigation Clinique, Plateforme de Ressources Biologiques, URCEco, service de Santé Publique et Comité de Protection des Personnes). Notre expérience nous a montré qu'une collaboration étroite entre les différentes structures dédiées de recherche clinique était nécessaire pour optimiser les réponses aux appels d'offre et la prise en charge des études. Notre objectif à terme est d'anticiper les réponses aux appels d'offre afin que les protocoles soient préparés très en amont.

Activité DIRC

En plus de son activité centrée sur le GH, l'URC apporte son soutien à d'autres structures hospitalières. A titre d'exemple, cette année 74 études ont été réalisées en collaboration avec 34 centres en Ile-de-France hors de l'AP-HP, dont les 3 CLCC d'Ile-de-France, 25 autres institutions d'Ile-de-France, et bien sûr avec des hôpitaux plus proches tels que l'hôpital national Saint-Maurice, l'hôpital Esquirol, le CH de Villeneuve-Saint-Georges et le CHI de Créteil (CHIC) ; par ailleurs, nos TEC EMRC assurent l'inclusion et le suivi d'études de 6 hôpitaux ou cliniques du 91 et 92. Notre activité de méthodologie en termes d'aide à la construction du protocole, analyse et valorisation s'étend également à ces structures hospitalières.

Formation

L'URC est également un lieu très actif de formation, nous encadrons des stagiaires de différents métiers de la recherche clinique : ARC/TEC, CEC, externe, internes, statisticiens de l'ISUP et de l'ENSAI, étudiants de M1, M2 et doctorants en recherche clinique. Parallèlement, plusieurs membres de l'URC (data manager, TEC, et ARC) participent à l'enseignement du DU de Formation des Techniciens de Recherche Clinique et de Ressources Biologiques. De même, une coordinatrice et un ARC participent à l'enseignement du M2 Biothérapies Tissulaires Cellulaires et Géniques, cours «spécificités

du monitoring des essais en Biothérapie». Cette participation à l'enseignement est fondamentale pour la formation continue des personnels de l'URC; elle permet une remise à jour des connaissances et une formalisation des acquis. De plus, le coordinateur de l'URC (Pr. S.BASTUJI-GARIN) est responsable du parcours de Recherche Clinique du M2 Recherche en Santé Publique ainsi que d'une équipe de recherche labellisée en épidémiologie clinique (EA4393) qui accueille de nombreux étudiants. La participation conjointe des étudiants aux différents staffs permet l'enrichissement de tous.

► ETUDES PRISES EN CHARGE

L'URC Henri-Mondor dépose chaque année de 25 à 35 projets en réponse aux principaux appels d'offre institutionnels. L'année 2011 aura été marquée par un nombre plus important de PHRC acceptés par rapport aux autres années, avec un taux de succès de 48 %. Le nombre d'études prises en charge est de l'ordre de 160 à 190 avec 40 à 60 nouvelles études chaque année. Les principales thématiques concernent l'oncologie, les maladies rares, le cardiovasculaire, ou encore la neuropsychiatrie. Quelques exemples d'études figurent ci-dessous.

Neurofibromatose 1 (Pr. Pierre WOLKENS-TEIN), 4 études ont été prises en charge par l'URC dont 3 financées par le PHRC (PHRC 2002, 2005 et 2010). Ces études ont permis de standardiser le recueil du phénotype, de créer une base de données couplée à une banque biologique et ainsi d'identifier un phénotype à risque de mortalité, un phénotype associé à l'existence de tumeur des gaines nerveuses, d'estimer la surmortalité, et d'identifier des gènes modificateurs. Enfin, un essai thérapeutique multicentrique de phase IIa, preuve de concept (NFI-tor, financé par l'industrie) en cours, évalue le RAD001 en monothérapie dans le traitement des neurofibromatomes plexiformes internes non opérables chez des patients dont le pronostic vital est engagé.

EFAPRE-TH-CHC (Dr Thomas DECAEN). Cette étude nationale de cohorte prospective a pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de récurrence tumorale à un an après transplantation hépatique pour carcinome

hépatocellulaire. L'objectif à terme étant de mieux cibler les patients éligibles à la transplantation.

HEPEPE (Pr. Bassam HADDAD). L'objectif principal est d'évaluer l'effet préventif de l'adjonction d'énoxaparine à dose préventive durant toute la grossesse, à l'Aspirine à faible dose, chez des femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie sévère afin d'éviter une récurrence de complication vasculaire lors d'une grossesse suivante.

SEPSISCOOL (Dr Schortgen) Cette étude multicentrique, prospective, randomisée, cherchait à évaluer l'impact d'un refroidissement externe chez des patients hospitalisés en réanimation pour choc septique. L'objectif escompté a été atteint en 15 mois, l'analyse est terminée et les résultats sont en cours de publications.

PROTOCOLE H10 : «Essai randomisé intergroupe GELA/EORTC/FIL H10 sur l'adaptation précoce du traitement guidée par la TEP versus traitement standard avec chimiothérapie et radiothérapie chez des patients atteints de lymphome Hodgkinien de stade I ou II», (Investigateur coordinateur : Dr Oumedaly REMAN, service d'Hématologie – CHU Caen). Il s'agit d'une vaste étude internationale (France, Belgique, Suisse et Italie) qui a inclus 1956 patients dont 972 en France. La date théorique de la fin du suivi du dernier patient est prévue pour février 2014.

WINDOWS (STIC 2009, Pr. Jean-Pierre BEC-QUEMIN). Cette étude avait pour objectif de démontrer prospectivement la baisse de la mortalité périopératoire et de la morbidité des anévrismes aortiques complexes, et d'estimer les coûts respectifs du traitement endovasculaire et de la chirurgie classique. Une analyse intermédiaire vient d'être donnée à la DGOS afin d'obtenir la codification de l'acte et le remboursement des endoprothèses.

Maladie de Huntington, MH (Pr. Anne-Catherine BACHOUD-LEVI). Au cours de ces 10 dernières années, différents types de recherche sur cette maladie ont été mis en place en France et en Belgique : un essai de thérapie cellulaire (MIGHD), un essai pragmatique (NEUORHD) visant à comparer

3 neuroleptiques fréquemment prescrits ainsi qu'une étude de recherche de biomarqueurs (BIOHD) prédictifs de l'évolution de la MH. Plus récemment un PHRI visant à évaluer l'impact sur les aidants de la vie au quotidien auprès d'un patient Huntington, a été obtenu par une infirmière du CIC.

Suite à une étude de faisabilité réalisée en 2002-2003 en collaboration avec l'URC et la pharmacologie clinique, le Pr. CESARO et le Dr VILLAFANE (service de neurologie) ont déposé un brevet, par l'intermédiaire de l'AP-HP, sur l'utilisation des patchs nicotiques comme neuroprotecteur. Sur les éléments issus de cette première étude, un second projet a débuté en 2009 (NICOPARK2) dont les résultats devraient être disponibles fin 2012.

► PERSPECTIVES

L'URC Henri-Mondor soutien et accompagne de nombreux projets de recherche clinique depuis 2002. Le changement de coordination à conduit à une réorganisation de l'URC. Les modifications importantes de l'organisation et de la gestion des personnes, ainsi que la mise en place d'une équipe de direction, ont nécessité une période d'adaptation. L'équipe occupant des fonctions pérennes (coordinatrices, ARC supports et data managers) a volontiers accepté de plus lourdes charges de travail et a fait preuve de dynamisme et de solidarité. La plus grande ouverture de l'URC sur l'environnement hospitalo-universitaire, et en particulier la participation des coordinatrices aux discussions collégiales très en amont de la réponse aux appels d'offre a permis une valorisation de leur travail. Les missions et le rôle de l'URC ne sont pas encore assez connus des investigateurs, aussi la politique de communication de l'URC devra être renforcée. La création d'un DHU (VIC 2012), puis peut-être d'autres, conduira l'URC à préciser son partenariat avec ces structures. Le développement de la recherche clinique en gériatrie est également un défi que nous devons relever. Le chemin à parcourir pour une efficacité optimale est encore long, les objectifs prioritaires de 2012 seront la mise en place d'une base projet commune permettant une gestion plus fluide des projets, de leur financement mais également des personnels et de leurs déplacements, ainsi que l'organisation d'un pilotage par la qualité afin de répondre à la norme ISO 9001.



LES ESSAIS À PROMOTION INDUSTRIELLE :

LE POINT DE VUE D'UNE CRO

Propos recueillis par Stéphane PILATE

Capucine LEPICARD

QUINTILES est la principale société de prestation (CRO, Contract Research Organization) interlocutrice du Guichet Industriel de l'AP-HP. Capucine LEPICARD est la Directrice Associée de la Cellule Start-up qui intervient au sein du Département des Opérations Cliniques de QUINTILES France.

► Pouvez-vous, dans un premier temps, nous présenter QUINTILES et plus particulièrement la Cellule Start-up que vous animez ?

«QUINTILES a fêté ses 30 ans en février 2012. Leader mondial présent dans 60 pays, QUINTILES intervient dans le développement et la commercialisation des produits pharmaceutiques, de la phase I à la phase IV. Nous concevons notre intervention plus dans un rôle de conseil que de simple prestataire, en proposant des solutions cliniques, commerciales et de gestion financière.

QUINTILES regroupe près de 750 collaborateurs en France. La mission principale de la Cellule Start-up est de permettre aux essais de débuter dans les meilleures conditions et d'en assurer le suivi au niveau réglementaire et contractuel jusqu'à leur

clôture. Nous sommes une équipe d'une trentaine de personnes avec une fonction support au service des projets et des ARC. Notre rôle est notamment d'expliquer à nos interlocuteurs hors du territoire national les spécificités technico- réglementaires françaises, et le contexte dans lequel les essais sont mis en place. En France, contrairement à d'autres pays, les établissements hospitaliers et les investigateurs ne sont pas des spécialistes, ni des professionnels dédiés à la recherche clinique ; cette dernière constitue une activité supplémentaire à celle des soins. Le plus complexe à faire comprendre à nos partenaires étrangers est l'aspect contractuel des essais : nous contractualisons avec l'investigateur qui utilise les moyens de l'hôpital, alors que dans les autres pays, la signature des conventions intervient directement avec l'hôpital qui permet à l'investigateur de faire l'essai.

► En tant que CRO, vous êtes l'interface entre tous les intervenants (promoteurs, investigateurs, pharmacies, directions hospitalières). Quelles sont les contraintes dont vous devez tenir compte dans votre activité au quotidien ?

«Les essais sont de plus en plus complexes, la Cellule Start-up travaille en amont et en support des ARC qui interviennent au niveau opérationnel. Nous essayons de simplifier au maximum mais la complexité des essais demeure, et nous devons nous adapter à des situations très hétérogènes. Nous sommes une société qui travaille avec l'essentiel des laboratoires au niveau mondial, aussi bien de grandes sociétés pharmaceutiques que des sociétés de biotechnologie qui démarrent leur activité, et qui maîtrisent

moins les process de la recherche clinique et les spécificités françaises. Leurs besoins et leurs attentes sont différents.

Les médecins investigateurs ne sont pas des professionnels des surcoûts et de la contractualisation, et nous devons faire face à une démultiplication des contrats pour un même essai dans un établissement pour répondre à des modes de financement différents et à la mobilisation de multiples intervenants.

En ce qui concerne les pharmaciens, l'appréciation de la notion de médicament expérimental, bien que théoriquement claire, est variable selon les études et les sites. Nous sommes amenés en permanence à évaluer la maîtrise et le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) à la demande des promoteurs. Une accréditation publique officielle BPC des pharmacies, également des laboratoires, valable pour une période donnée, serait une avancée. En Italie, par exemple, les médecins doivent être accrédités ICH-BPC (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) pour avoir le droit de participer à un essai.

Au niveau des directions hospitalières, nous constatons parfois un manque de réactivité pour la rédaction des contrats et l'évaluation des surcoûts, avec des gestionnaires qui ne sont pas forcément dédiés et qui peuvent manquer d'expertise. Nous devons nous adapter à l'organisation de chacun. Il nous arrive d'envoyer un dossier sans savoir quelle suite sera donnée et dans quels délais».

► **La dimension internationale de votre société vous place dans une position concrète pour apprécier l'attractivité de la France en matière de recherche clinique. Quels sont les points positifs que vous valorisez à l'international et ceux sur lesquels des axes d'amélioration sont attendus ?**

«La France est avant tout un pays important du fait du potentiel de son marché pharmaceutique. Par ailleurs, l'expertise des investigateurs est reconnue dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie, ou certaines pathologies comme les maladies rares, avec des centres présentant un niveau de recrutement satisfaisant.

Le contexte réglementaire national vu de l'extérieur paraît compliqué alors que dans la réalité, les délais d'obtention de l'avis du CPP et de l'autorisation de l'AFSSAPS sont raisonnables, et les échanges avec ces deux autorités sont fluides.

La partie contractuelle est peut être la plus délicate du fait, d'une part, de la multiplicité des contrats et, d'autre part, des clauses demandées par les promoteurs qui ne sont pas toujours en adéquation avec la réalité de l'organisation de l'hôpital et de la recherche en France. Il peut aussi exister des divergences entre les contraintes du droit français et celles de législations étrangères, pas toujours conciliables.

La dimension de la recherche clinique vue du côté des patients a longtemps été oubliée. La recherche clinique n'a pas d'image auprès des patients, voir une image négative, il y a certainement des voies d'amélioration en matière de communication à développer. Des initiatives en ce sens commencent à être mises en place».

► **QUINTILES est la première CRO intervenant sur les essais industriels mis en place à l'AP-HP (40 nouveaux essais et 86 essais actifs en 2011). Quelles sont les particularités de votre institution ?**

«L'AP-HP est le CHU le plus important en France, QUINTILES est la première CRO dans le monde et en France, les promoteurs nous choisissent vous et nous, nous avons vocation à travailler ensemble !

Dans les faits, nous avons très peu d'essais où il n'y a pas au moins un établissement de l'AP-HP qui ne participe. L'importance de la population de la région Ile-de-France est un facteur de sélection des centres. L'expertise de certains investigateurs est reconnue, leurs centres présentent un bon taux de recrutement. D'après une étude récente lancée à l'initiative du LEEM (Les Entreprises du Médicament), la DIRC Ile-de-France concentre à elle seule 31% des patients recrutés en France en 2010 dans les essais à promotion industrielle».

► **Le DRCD de l'AP-HP a ouvert le Guichet Industriel dès 2004. Quel regard portez-**

vous sur notre structure 8 ans après sa création ?

«Nous travaillons en collaboration avec le Guichet Industriel depuis le début. Cela nous a permis de mettre en place des actions destinées à améliorer nos échanges, à l'écoute de nos contraintes respectives. J'insiste sur le facteur de synergie de notre collaboration, chaque partie y mettant du sien et en tirant un bénéfice. Nous suivons les dossiers ensemble, jusqu'à la dernière étape que constitue la facturation des surcoûts.

Les procédures du Guichet Industriel sont précises et transparentes, elles sont respectées par ses gestionnaires. Nous pouvons de fait y adhérer sans problème, quels que soient les intervenants de notre équipe. Le fait que nous ayons des contacts privilégiés avec des gestionnaires identifiés, expérimentés et disponibles, pour l'évaluation des surcoûts et la rédaction des conventions (Sophie COURTIAL-DESTEMBERT) et pour la facturation des surcoûts (Rosa CARVALHO), est très apprécié par notre équipe».

► **Quels sont vos souhaits d'amélioration de la prise en charge administrative et financière des essais industriels ?**

«Il reste des améliorations à apporter à notre niveau, notamment pour vous fournir les informations nécessaires à la facturation des surcoûts dans des délais raisonnables. De votre côté, afin de devancer les demandes potentielles des promoteurs relatives à une modification du texte de la convention, nous apprécierions de disposer d'un argumentaire rédigé par les juristes du DRCD de l'AP-HP expliquant ce que vous pouvez ou ne pouvez pas accepter.

Au niveau national, nous souhaiterions que la grille de surcoûts soit réellement homogène. Il n'y a pas un essai où les frais variables prévisionnels par inclusion soient les mêmes d'un centre à l'autre : pour une même étude, nous pouvons recevoir des évaluations avec presque rien et d'autres avec plusieurs actes, des consultations, des hospitalisations, du temps paramédical, du temps médical L'aspect prévisionnel des surcoûts est difficilement gérable par rapport à une enveloppe fixe prédéterminée, notre marge de manœuvre est limitée».

LE NOUVEAU SYSTÈME DES BREVETS AUX ETATS-UNIS

Florence GHRENASSIA, Responsable de l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels-DRCD en collaboration avec le Cabinet de Brevets REGIMBEAU

► LA NOUVEAUTÉ

Après une décennie de discussions pour réformer la loi sur les brevets, les Etats-Unis ont finalement adopté le «**Leahy-Smith America Invents Act**». Cette nouvelle loi a été signée par le Président Obama le 16 septembre 2011.

La règle mondiale qui prédomine est la règle du «premier déposant» («*first-to-file*»), c'est-à-dire que le premier à pouvoir jouir des droits conférés par un brevet est celui qui fait la démarche de dépôt en premier. Avant cette réforme les Etats-Unis disposaient d'un système exceptionnel du «premier inventeur» («*first-to-invent*») dérogeant à la règle mondiale. C'est le premier à avoir eu l'idée qui avait les droits du brevet, qui se datait à la date de conception de l'invention revendiquée.

Cette nouvelle loi apporte un certain nombre de changements à la loi nord-américaine sur les brevets et à la pratique de l'Office des Brevets.

En accord avec les lois sur les brevets applicables dans le reste du monde, les Etats-Unis vont désormais considérer comme date clé, non plus la date de conception de l'invention revendiquée, mais la date de dépôt de la demande de brevet revendiquant l'invention. Ceci met fin aux procédures d'interférence qui existaient aux Etats-Unis en instaurant à la place, la procédure dite de «dérivation» («*derivation proceedings*»), par laquelle un inventeur ayant déposé une demande peut prouver que l'objet d'une demande antérieure déposée par un tiers découle de sa propre invention.

Cette loi permet également des possibilités de révision de brevet après délivrance (entrée en vigueur : un an après la promulgation).

Enfin, il devient possible pour un tiers selon de nouvelles procédures, d'obtenir la révision d'un brevet américain après sa délivrance. Le tiers peut remettre en cause sa validité en requérant une révision post-délivrance.

► LA CONSÉQUENCE POUR LES INVENTEURS

La vie va changer pour les inventeurs américains qui disposaient d'un délai pour déposer leurs brevets si toutefois ils avaient

divulguée et ainsi non brevetable dans le reste du monde, devient une alternative impossible désormais.

N'hésitez pas à prendre contact avec les ingénieurs brevets et conseils spécialistes en propriété intellectuelle, licences et partenariats industriels de l'AP-HP (www.ottpi.aphp.fr) dès que vous pensez avoir une «bonne idée» pouvant être commercialisée. Une bonne idée se définissant comme toute innovation, tout résultat innovant pouvant donner lieu à un nouveau traitement,



© Maksim Shebeko

divulgué leurs inventions lors de publications, d'échanges avec des partenaires ou prospects externes au brevet ou lors de congrès. Les Etats-Unis étaient en effet le seul territoire où une divulgation ne remettait pas en cause la brevetabilité.

Les inventeurs étrangers devront redoubler de vigilance car protéger en dernier recours aux Etats-Unis une invention qui avait été

[combinaison de médicaments existants ou nouvelle indication de médicament connu], un nouveau test diagnostique, un nouveau dispositif médical, un logiciel innovant, une base de donnée intéressante, etc.

Ces innovations doivent être protégés avant toute publication courante ou scientifique, écrite ou orale, qui rendraient le brevet impossible, et depuis septembre impossible dans le monde entier...

LA LOI RELATIVE AUX RECHERCHES SUR LA PERSONNE

LOI « JARDÉ »

- ▶ *De la loi Huriot (1988) à la loi Jardé (2012)*
- ▶ *Les grandes lignes de la loi Jardé*
- ▶ *La nouvelle typologie de la recherche issue de l'approche basée sur le risque*
- ▶ *Modification de la législation concernant les collections biologiques et la recherche génétique*
- ▶ *Les nouvelles règles concernant le consentement*
- ▶ *La loi Jardé : conclusions pratiques*



DE LA LOI HURIET (1988) À LA LOI JARDÉ (2012)

Pr. François LEMAIRE, Conseiller scientifique – DRCD

Avant le mois de décembre 1988, il n'existait pas en France de législation encadrant la recherche sur la personne. Certes, la Direction de la Pharmacie et du Médicament du ministère de la santé avait bien publié une année auparavant un Guide des Bonnes Pratiques mais ce dernier était resté lettre morte. Et c'est sous la double influence des «affaires d'Amiens»* et de la volonté de l'industrie pharmaceutique de se doter d'une législation qui lui permît de réaliser sur le territoire national des essais médicamenteux de phase 1, qu'une poignée de pharmacologues avait rédigé un avant projet de loi portant sur «Les essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique destinée à faire l'objet d'une demande d'AMM». Contacté et informé par une association loi 1901 créée à cet effet le 29 mai 1986 par H. Albin et P. Jaillon, l'«Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique»⁽¹⁾, le sénateur Huriet s'était emparé du sujet et avait brillamment assuré le parcours parlementaire de la loi qui allait désormais porter son nom, et qui traiterait de la «protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales» Ainsi, à partir de décembre 1988, les «expérimentations» sur l'homme, comme on disait alors, étaient autorisées et encadrées en France. C'était une étape aussi décisive qu'irréversible. La loi Huriet allait ensuite connaître deux révisions importantes, en 2004 et en 2012.

La législation française est longtemps restée fidèle aux dispositions issues de la recherche sur le médicament, qui en étaient l'origine, alors que son champ d'application avait été étendu bien au delà, et concernait toute la recherche interventionnelle. Très rapidement se sont fait entendre les voix des médecins investigateurs, chirurgiens, réanimateurs,

radiologues, dont la recherche se trouvait soudainement entravée voire empêchée par des dispositions inadaptées. Par exemple, la recherche sur des patients «hors d'état de consentir» en raison d'une atteinte des fonctions cognitives (en dehors des situations d'urgence), soit 90% des patients de réanimation, ne pouvaient être inclus dans des essais ! S'ajoutaient d'autres difficultés liées au caractère artificiel et éthiquement contestable de la distinction des recherches avec et sans bénéfice individuel direct (BID), ou à l'obligation pour le promoteur de fournir les médicaments expérimentaux, y compris lorsqu'ils étaient délivrés dans le cadre de leur AMM.

Une «plateforme», signée par la quasi totalité des sociétés savantes françaises a listé en 2001 l'ensemble des dispositions à réviser ou à introduire dans notre législation⁽²⁾. Après en avoir pris connaissance, Bernard Kouchner, alors secrétaire d'Etat à la santé, m'avait confié en avril 2001 la mission de faire des propositions d'adaptation de notre législation, avec l'appui de la DGS. Le rapport qui l'a conclue, remis à JF Mattei à l'été 2002, a été une des bases de la révision de la loi Huriet de 2004, révision devenue fort opportunément nécessaire en raison de la transposition en droit français de la directive européenne «essais cliniques» de 2001. C'est donc la loi de santé publique, promulguée à l'été 2004, qui va porter une première et profonde refonte de la loi Huriet. Les CCP-PRB, devenus CPP, voient leur composition modifiée, leur avis devient obligatoire, la distinction des recherches avec et sans BID est remplacée par la balance bénéfique/risque. Il devient possible de réaliser des essais sur des personnes «hors d'état de consentir» ; une procédure «allégée» pour les recherches «portant sur le soin courant» est proposée.

A la démarche isolée initialement des investigateurs et de leurs sociétés savantes se sont maintenant joints, dans la demande de révision de la loi, à la fin des années 1990 et au début des années 2000, d'autres instances tels l'INSERM (1995), le CCNE (1998) ou l'Académie de médecine (2003). Mais une

forte résistance à toute modification de la loi du 20 décembre 1988 apparaît aussi au même moment : «... Ces arguments ne convainquent pas Claude Huriet, qui dénonce avec des mots très durs un sabotage de la loi... Les dispositions envisagées ne sont pas assez protectrices. Je reste opposé à ce qu'on fasse des essais sur des personnes hors d'état d'y consentir. Il y a un glissement dangereux... Cela n'est pas bien défini, pas assez encadré. La notion de bénéfique/risque n'a aucun sens...» édition de La Croix du 26 avril 2004.

Pourtant, dès la concertation menée par la DGS sur le décret d'application de la loi de santé publique, et la mise en œuvre des nouvelles dispositions, il apparaît que la révision de 2004 a été incomplète. La demande d'une nouvelle adaptation de la loi est portée par le monde de la recherche académique, dynamisée par un généreux financement assuré par le ministère de la santé, le PHRC. Sur une suggestion de la DGS, tous les organismes promoteurs de recherche académique se fédèrent au sein d'une coordination des promoteurs institutionnels (CPI), qui voit le jour en 2005 et qui va porter les demandes spécifiques de la recherche «non commerciale».

Les demandes de révision portent maintenant sur l'intégration des recherches non interventionnelles dans le périmètre de la loi⁽³⁾, une meilleure définition des recherches avec un risque minime, l'adaptation des modalités de recueil du consentement à certaines situations particulières, les procédures issues de la loi bioéthique concernant les collections biologiques, particulièrement inadaptées, la recherche en génétique portant sur des échantillons issus de patients décédés et n'ayant pas consenti à des recherches futures. Cette nouvelle révision est inscrite à l'automne 2007 dans la loi HPST de Roselyne Bachelot. Mais ce volet «recherche» en est sorti lors des arbitrages finaux en septembre 2008 et se retrouve ainsi privé de support législatif. Il est alors repris comme une proposition parlementaire de loi par Olivier Jardé, député de la Somme. Ce dernier saura le mener à son terme en mars 2012.

* Affaires d'Amiens : en 1988, un médecin avait fait inhaler, à titre expérimental, un produit hautement toxique à un patient en état de mort cérébrale.

1. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 Med Sciences 2008 ; 24 : 323-6 ; P JAILLON et JP DEMAREZ

2. Révision de la loi du 20 décembre 1988 : plateforme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades Réanimation 2001 10 : 435-8

3. Recherche non interventionnelle : définition, aspects réglementaires et propositions Thérapie 2008 ; 63 : 97-101 F LEMAIRE, S RAVOIRE et D GOLINELLI

Les grandes lignes de la loi Jardé (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine)

	Loi santé publique 2004	Loi Jardé 2012
Art L.1121-1	2 catégories de recherche <ul style="list-style-type: none"> ▶ R biomédicales (RBM) ▶ R portant sur les soins courants Promoteur seulement pour la RBM	3 catégories de recherche <ul style="list-style-type: none"> ▶ R interventionnelles ▶ R interventionnelles à risque minime ▶ R non interventionnelles Promoteur requis pour les 3 catégories
Art L.1121-3	Contrôle qualité : prévu seulement pour les RBM ; « accord » des participants nécessaire	Contrôle qualité : pour les 3 catégories : Information, absence d'opposition Accès données médicales (dossier) par des « personnes mandatées par le promoteur » (ARC)
Art L 1121-4		Avis CPP pour les R non interventionnelles Notification à l'AFFSAPS
Art L 1121-10		R risque minime : souscription obligatoire d'une assurance
Art L 1121-13	Autorisation de lieu pour les phases 1 sauf si service de spécialité	Autorisation de lieu pour toutes les phases 1 , même si la spécialité du service correspond à la recherche
Art L 1121-16-1		Recherches à finalité non commerciales : <ul style="list-style-type: none"> ▶ prise en charge par l'AM si le médicament expérimental a l'AMM ▶ si changement de finalité, remboursement à l'AM
Art L 1121-16-3		CNIL : si R non interventionnelle avec avis favorable d'un CPP, pas de soumission au CCTIRS
Art L 1122-7°		Information sur le traitement des données personnelles
Art L 1122-1-1		<ul style="list-style-type: none"> ▶ R avec risque minime : consentement express ▶ R non observationnelles : opposition
Art L 1122-1-2		Si urgence vitale : dérogation possible au consentement de la famille même si présente. Consentement de poursuite requis « dès que possible »
Art L 1122-1-3		R avec risque minime : dérogation consentement possible si « exigences méthodologiques incompatibles avec recueil du consentement » L'information peut être « collective »
Art L 1122-2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ R sur majeur « hors d'état » de consentir : pas de consentement de poursuite 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ R avec risque minime sur des mineurs : consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale possible ▶ R sur majeur « hors d'état » de consentir : consentement de poursuite exigé (idem situation d'urgence)
Art L 1123-1		CPP dotés personnalité juridique de droit public
	Loi santé publique 2004	Loi Jardé 2012
Art L 1123-1-1		Commission nationale des CPP (<i>attendre le décret</i>)
Art L 1123-6	Choix du CPP : proximité géographique comité / investigateur coordonateur	Choix du CPP : tirage au sort
Art L 1123-7		Avis du comité sur : <ul style="list-style-type: none"> ▶ pertinence scientifique et éthique des collections d'échantillons biologiques ▶ traitement de données à caractère personnel
Art L 1123-7-1		Si recherche hors UE, avis CPP français possible
Art L 1123-10		Evénements et effets indésirables notifiés au promoteur et à l'AC pour chaque type de recherche (<i>attendre le décret</i>)
Art L. 1231-1-1 Et code civil art. 6-10	Recherche génétique sur prélèvements issus patients décédés sans avoir consenti : impossible	Recherche génétique sur prélèvements issus patients décédés : la dérogation au consentement peut être donnée par le CPP
Art L. 1243-3		Déclaration des collections de produits biologiques au MESR : pas temps que dure la recherche sur la personne (<i>attendre le décret</i>)

LA NOUVELLE TYPOLOGIE DE LA RECHERCHE

ISSUE DE L'APPROCHE BASÉE SUR LE RISQUE

Mihaela MATEI, Ingénieur d'étude, Conseil et expertise juridiques des protocoles de recherche, DRCD



© Steve Young
© Anatoly Maslennikov

L'approche basée sur le risque dans laquelle s'inscrit la loi Jardé a conduit à une révision en profondeur des principales catégories de recherche impliquant la personne humaine. Ainsi, la création d'une nouvelle classification des recherches en fonction du niveau de risque et de contrainte encourus par les personnes qui se prêtent à la recherche est au cœur même de cette loi.

De cette classification découle ensuite l'ensemble des règles et contraintes réglementaires, le régime d'autorisation des recherches, les modalités d'information et de consentement, les conditions de mise en œuvre des recherches (qualification de l'investigateur, bonnes pratiques cliniques), etc. Le but du législateur est d'assouplir ces contraintes pour les recherches qui ne comportent pas de risques pour les personnes tout en leur assurant une protection adaptée.

► QU'EST-CE QUI CHANGE AVEC LA LOI JARDÉ?

Nouvelle typologie de la recherche

L'actuelle typologie de la recherche est remplacée par une nouvelle classification au sein de laquelle il faut distinguer **trois catégories** en fonction des risques et des contraintes ajoutés par la recherche.

Ainsi, les recherches biomédicales sont remplacées par les recherches interventionnelles. Les anciennes recherches visant à évaluer les soins courants ne constituent plus une catégorie de recherche à part entière. Elles sont remplacées par les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales. Toutefois, le champ de ces dernières n'est pas limité aux anciennes

recherches portant sur les soins courants. Il a été étendu à toutes les recherches interventionnelles à risque minimale, ce qui correspond en pratique aux anciennes recherches biomédicales classées, selon la grille AP-HP, en risque A et éventuellement en risque B (hors médicament). En tout état de cause, le champ précis des recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales sera déterminé par une liste fixée par arrêté, après avis de l'AFSSAPS.

1. «**l'intervention**» ajoutée par la recherche et son impact sur la prise en charge habituelle ;
2. «**les risques et les contraintes**» ajoutés par cette intervention.

Ainsi, les recherches interventionnelles sont définies notamment par l'intervention qu'ajoute la recherche à la prise en charge habituelle du patient : «[elles] *comportent une intervention sur la personne non jus-*

TYPOLOGIE ACTUELLE DE LA RECHERCHE issue de la Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (en vigueur)	NOUVELLE TYPOLOGIE DE LA RECHERCHE issue de la Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (pas encore en vigueur ; en attente de la parution des décrets d'application)
1. Recherches biomédicales	1. Recherches interventionnelles (qui comportent des risques et des contraintes supérieures aux risques et aux contraintes minimales)
2. Recherches visant à évaluer les soins courants	2. Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales ► elles ne portent pas sur des médicaments ► liste fixée par arrêté En pratique ! anciennes recherches visant à évaluer les soins courants + anciennes recherches biomédicales classées en risque A et éventuellement B, hors médicament (Grille AP-HP)
3. Recherches non interventionnelles	3. Recherches non interventionnelles

Nouveaux critères de définition et de qualification des protocoles de recherche

La loi Jardé s'est également penchée sur la définition de chacune des 3 catégories de recherches impliquant la personne humaine, en établissant principalement deux critères :

tifiée par sa prise en charge habituelle» [article L. 1121-1 du CSP modifié].

S'agissant des «**recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales**», le législateur a fait le choix de ne pas définir le risque minimale. A la place, une liste sera établie par arrêté, ce qui évitera les divergences de qualification

sur le caractère minime d'une intervention. Par ailleurs, les recherches dont l'objectif est l'évaluation des médicaments ont été exclues du champ de cette catégorie de recherche.

Enfin, la définition actuelle des « **recherches non interventionnelles** » n'est pas modifiée par la loi Jardé : « *recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes*

sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance ».

« **Doute sérieux** » sur la qualification d'une recherche

Le législateur a néanmoins souhaité anticiper d'éventuelles difficultés de qualification

soulevées lors de la mise en œuvre de cette nouvelle typologie. Pour ce faire, il a prévu qu'en cas de « doute sérieux » sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherches impliquant la personne humaine, « le comité de protection des personnes concerné saisit pour avis l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » (anciennement Afsaps).

► LA QUALIFICATION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE EN PRATIQUE

Identifier dans un protocole les actes liés aux soins et les actes ajoutés par la recherche (la distinction **soin-recherche**) devient une étape préalable indispensable à la qualification du protocole.

Au regard des critères établis par la loi Jardé, quatre questions sont donc essentielles :

1. **Quels sont les actes et/ou les stratégies ajoutés par la recherche ?**
2. **Ces interventions modifient-elles la prise en charge habituelle du patient ?**
3. **Le risque ajouté par ces interventions est-il minime ? (vérifier si les interventions ajoutées par la recherche se trouvent sur la liste des interventions à risque minime)**

4. **L'objectif de la recherche est-il d'évaluer des médicaments ?**

La réponse à ces questions permet de classer le protocole dans l'une des 3 catégories de recherches prévues par la loi Jardé :

Critères de qualification \ Catégories de recherche	Recherches interventionnelles (qui comportent des risques et des contraintes supérieurs aux risques et contraintes minimales)	Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales (et qui ne portent pas sur des médicaments)	Recherches non interventionnelles
Actes ajoutés par la recherche (≠ soin habituel)	► Oui <i>En pratique, anciennes RBM classées en risque B, C et D.</i>	► Oui <i>Liste fixée par arrêté</i>	► Non
Modification de la prise en charge habituelle	► Oui	► Oui	► Non
Risques et contraintes ajoutés par l'intervention	► Oui <i>Supérieurs aux risques et contraintes minimales</i>	► Oui <i>Minimes</i>	► Non <i>Pas de risque ajouté par la recherche</i>
Actes ou pratiques évalués par la recherche (innovants/de routine)	► Innovants ► De routine	► Innovants ► De routine	► De routine
Possibilité d'évaluer des médicaments	► Oui	► Non <i>(interdit par la loi)</i>	► Oui <i>Exemple : essais de Phase IV</i>

Ainsi, la loi Jardé devrait-elle faciliter la qualification et la mise en œuvre des protocoles de recherches impliquant la personne humaine. Tout d'abord, sa typologie oblige à mieux définir les frontières entre le soin et la recherche ainsi qu'entre les recherches interventionnelles et les recherches non interventionnelles. Par conséquent, de nombreuses recherches qui sont actuellement classées soit en recherches biomédicales, soit en recherches non interventionnelles bénéficieront d'un encadrement juridique précis et adapté au degré de risque encouru par les personnes.

Ensuite, la publication d'une liste des interventions à risque minime permettra d'éviter les divergences éventuelles sur le caractère « minime » des risques comportés par la recherche. Par ailleurs, la justification du caractère courant des pratiques évaluées par la recherche (qui s'était avérée délicate en pratique) ne sera plus exigée, en raison de la suppression des recherches visant à évaluer les soins courants en tant que catégorie de recherche à part entière. Enfin, cette nouvelle classification permettra d'élargir le champ de la loi à d'autres types de

recherches impliquant la personne humaine. En effet, bien qu'essentielles au développement des connaissances biologiques et médicales, de nombreuses recherches sont à ce jour classées « hors cadre » en raison d'une typologie de la recherche inadaptée (les recherches en épidémiologie interventionnelle à risque minime, les recherches en cluster).

Si la loi Jardé fixe le cadre juridique général, les modalités pratiques de mise en œuvre de cette nouvelle classification seront précisées ultérieurement par décret et arrêté.

MODIFICATION DE LA LÉGISLATION

CONCERNANT LES COLLECTIONS BIOLOGIQUES ET LA RECHERCHE GÉNÉTIQUE

Ingrid CALLIES, DEA (Paris 2), LLM (University of Virginia), PHD (Paris Descartes), Avocat membre d'un barreau étranger, Présidente de l'Institutional Review Board de l'Institut Pasteur, Paris

Les chercheurs qui utilisent des échantillons biologiques d'origine humaine à visée scientifique vont (enfin), à la publication des décrets d'application de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé, pouvoir se consacrer aux recherches plutôt qu'à leur déclaration.

« L'usine à gaz » créée par la loi de bioéthique de 2004, unanimement décriée, vient d'être largement simplifiée par le législateur.

Il résulte de cette simplification la création d'une dichotomie entre :

- ▶ les recherches impliquant des personnes au sens, pour ce qui concerne les échantillons biologiques, du prélèvement ou du recueil de nouveaux matériaux : prise de sang, biopsies de peau, écouvillons nasopharyngés... et
- ▶ les recherches ne portant que sur des échantillons déjà prélevés, par exemple dans le cadre du parcours de soin de la personne, associés ou non à des données personnelles elles aussi déjà recueillies.

La première catégorie de recherches sera nécessairement soumise au nouveau cadre mis en place par la loi Jardé, ce qui impliquera, notamment, le passage systématique devant un Comité de protection des personnes (CPP), chargé de donner un avis sur la pertinence scientifique et éthique du projet de recherche (art 1123-7 du CSP).

Les échantillons biologiques d'origine humaine utilisés dans le cadre de la deuxième catégorie de recherches (déjà prélevés, ce qui recouvre le cas des échantillons conservés à l'issue d'une recherche impliquant des personnes) seront quant à eux déclarés au ministère chargé de la recherche et lorsque l'organisme est un établissement de santé, conjointement au directeur général de l'Agence Régionale de Santé



territorialement compétent. Le CPP ne sera pas obligatoirement consulté dans ce cadre. Il ne devra l'être que dans le cas où une dérogation à l'information serait souhaitée par l'investigateur, en vertu de l'article L. 1211-2 alinéa 2 du Code de la santé publique (CSP), dans l'hypothèse où ce dernier estime qu'il n'est pas nécessaire de revenir vers la personne à l'origine des échantillons afin de l'informer que ceux-ci vont être utilisés dans une nouvelle finalité et sous réserve de l'avis favorable du CPP. En vertu de la dérogation créée par le nouvel article

L. 1131-1-1 (CSP) qui permet (enfin) de réaliser des recherches génétiques dans des cas où la personne n'y avait pas expressément consenti et qu'il est impossible de la retrouver, le CPP doit obligatoirement être saisi et donner un avis favorable.

S'agissant du processus d'information/consentement et/ou recueil de la non-opposition des personnes :

1. pour la première catégorie de recherches, c'est, là aussi, le cadre mis en place par la loi Jardé qui a vocation à s'appliquer :

- ▶ consentement libre, éclairé et recueilli par écrit pour les recherches interventionnelles
- ▶ consentement express, oral ou écrit pour les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales
- ▶ information avec possibilité d'opposition pour les recherches non interventionnelles,

2. pour la deuxième catégorie de recherches, s'agissant d'échantillons déjà prélevés, le principe est celui d'une information des personnes

- ▶ avec possibilité d'opposition et dérogations possibles (en cas d'impossibilité de retrouver la personne ou d'avis favorable du CPP saisi pour dérogation : c'est le régime déjà cité de l'article L. 1211-2 alinéa 2 du CSP).

Attention, en cas de recherche génétique portant sur des échantillons déjà collectés (changement de finalité), une dérogation au recueil du consentement est possible, autorisant désormais une simple information de la personne. Elle est assortie de l'introduction d'une seconde dérogation à cette information, déjà détaillée ci-dessus, et qui implique l'avis favorable d'un CCP (nouvel article L. 1131-1-1 du CSP) en cas d'impossibilité de retrouver cette personne, ce qui recouvre bien évidemment le décès.



LES NOUVELLES RÈGLES CONCERNANT LE CONSENTEMENT

Mihaela MATEI, Ingénieur d'étude, Conseil et expertise juridiques des protocoles de recherche, DRCD

L'approche basée sur le risque proposée par la loi Jardé a également conduit à la révision des règles actuelles relatives aux modalités d'information et de consentement des personnes qui se prêtent à la recherche.

En proposant une nouvelle typologie de la recherche en fonction du risque, la loi a ouvert le débat sur l'articulation entre les différentes catégories de recherche et les règles du consentement ainsi que le contenu de l'information qui doit être délivrée aux personnes préalablement à leur participation à la recherche.

Au terme de nombreuses discussions entre le Sénat et l'Assemblée nationale, les dispositions finales de la loi Jardé peuvent être résumées ainsi :

- ▶ gradation des procédures de recueil du consentement en fonction du degré de risques et de contraintes que présentent les catégories de recherches concernées ;

- ▶ introduction de règles particulières pour certains types de recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales, notamment la possibilité de dérogation à la règle du recueil du consentement et à l'obligation d'information individuelle, sous réserve du respect de certaines conditions ;

- ▶ clarification et harmonisation des règles de consentement et d'information applicables dans le cadre des recherches impliquant des personnes vulnérables, tout en renforçant leur protection.

► RÈGLES DE CONSENTEMENT SPÉCIFIQUES POUR CHACUNE DES TROIS CATÉGORIES DE RECHERCHE : ADAPTATION AU DEGRÉ DE RISQUES ET DE CONTRAINTES COMPORTÉS PAR LA RECHERCHE

Catégorie 1 : Recherches interventionnelles (qui comportent des risques et des contraintes supérieurs aux risques et contraintes minimales)	Catégorie 2 : Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales	Catégorie 3 : Recherches non interventionnelles
<ul style="list-style-type: none"> ► Obligation d'information individuelle de la personne <i>(article L. 1122-1 modifié)</i> ► Consentement <ul style="list-style-type: none"> · Libre · Eclairé · Recueilli par écrit 	<ul style="list-style-type: none"> ► Obligation d'information individuelle de la personne <i>(article L. 1122-1 modifié)</i> ► Consentement <ul style="list-style-type: none"> · Libre · Eclairé · Express 	<ul style="list-style-type: none"> ► Obligation d'information individuelle de la personne <i>(article L. 1122-1 modifié)</i> ► Droit d'opposition <ul style="list-style-type: none"> · pas de formalisme particulier

Catégorie de recherches n° 1

Les règles du consentement pour la catégorie 1 ne changent pas. Toutefois, le législateur revient sur le contenu de l'information à délivrer au patient préalablement à son inclusion dans un protocole de recherche. Ainsi, l'article L 1122-1 du Code de la santé publique relatif à l'information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine est complété par de nouvelles dispositions concernant notamment la qualification de la personne qui délivre l'information, l'information des personnes de la nécessité d'un traitement des données personnelles, etc.

Catégorie de recherches n° 2

Des règles de consentement spécifiques sont prévues pour les «*recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales*». Ainsi, conformément à l'article L. 1122-1-1 modifié, le consentement doit être libre, éclairé et **express**. Ces règles sont en conformité avec la **Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Oviedo)** qui a été ratifiée par la France le 13 décembre 2011, donc avant l'adoption définitive de la loi Jardé. Au regard des rapports explicatifs de ce texte, le

consentement «**express**» peut être «**oral**» ou «**écrit**». N'exigeant plus le recueil systématique du consentement par écrit, la loi Jardé assouplit donc les règles applicables à la deuxième catégorie de recherche.

Catégorie de recherches n° 3

Oubliées par la loi relative à la politique de santé publique (2004), les «**recherches non interventionnelles**» bénéficient également de règles spécifiques dans le cadre de la loi Jardé. Ainsi, l'article L 1122-1-1 (modifié) du CSP prévoit qu'«*aucune recherche non interventionnelle ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée*».

► CAS PARTICULIERS : RÈGLES ALLÉGÉES

Les recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement et l'information individuelle de la personne

Un assouplissement est introduit par la loi, en prévoyant la possibilité d'une dérogation au recueil du consentement express de la personne et à l'obligation d'information individuelle. Cette dérogation s'applique

sous réserve de l'avis favorable du CPP. Le législateur prévoit dans ce cas une information collective. En tout état de cause, la recherche ne pourra être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée.

En pratique, ces dispositions visent principalement les recherches en cluster et les recherches en épidémiologie interventionnelle qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales.

Catégorie 2 : cas particulier	Règles allégées	Conditions d'application
<ul style="list-style-type: none"> ► Recherches interventionnelles qui comportent des risques et des contraintes minimales dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement et l'information individuelle de la personne <p>En pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Recherches en épidémiologie interventionnelle ; ► Recherches en cluster, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> ► Dérogation au recueil du consentement et à l'obligation d'information individuelle possibles ; <p>Toutefois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Information collective ; ► Droit d'opposition. 	<ul style="list-style-type: none"> ► les exigences méthodologiques de la recherche ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement et l'information individuelle de la personne ; ► la recherche comporte des risques et des contraintes minimales ; ► dérogation au consentement express prévue dans le protocole ; ► sous réserve de l'avis favorable du CPP.

Les recherches non interventionnelles qui portent sur l'observance d'un traitement et dont la réalisation répond à une demande de l'Afssaps, de la HAS ou de l'Agence européenne des médicaments.

Dans ce cadre, la loi Jardé prévoit la possibilité de ne délivrer aux personnes qu'une « information préalable succincte sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ».

Catégories 3 : cas particulier	Règles allégées	Conditions d'application
Recherches non interventionnelles qui portent sur l'observance d'un traitement et qui sont réalisées sur demande de l'Afssaps, de la HAS ou de l'EMA	► information préalable succincte sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche (article L. 1122-1 modifié du CSP)	► aucun risque sérieux prévisible pour la personne qui s'y prête.

► RÈGLES DE CONSENTEMENT SPÉCIFIQUES POUR LES RECHERCHES IMPLIQUANT DES PERSONNES VULNÉRABLES : AJUSTEMENT ET CLARIFICATION

La loi Jardé revient également sur les règles spécifiques applicables aux recherches impliquant des personnes vulnérables, en ajustant, clarifiant et harmonisant les dispositions

existantes. Par ailleurs, elle étend ces règles à l'ensemble des trois catégories de recherches impliquant la personne humaine. En outre, de nouvelles situations sont prévues

explicitement par le législateur : les mineurs devenant majeurs au cours de leur participation à la recherche, les personnes en situation d'urgence vitale immédiate.

Catégories de personnes concernées	Loi Jardé Modifications et nouvelles dispositions
Mineurs	<ul style="list-style-type: none"> ► Dérogation à la règle du recueil du consentement préalable des deux titulaires de l'autorité parentale : consentement du seul titulaire de l'autorité parentale présent ► Modification des conditions d'application de cette dérogation : <ul style="list-style-type: none"> • Suppression de la condition suivante : la recherche n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête (loi 2004). • Ajout de la condition suivante : Le mineur ne se prête pas à la recherche au titre de volontaire sain. • Les autres conditions ne changent pas : <ul style="list-style-type: none"> · La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales ; · L'autre titulaire de l'autorité parentale ne peut donner son consentement dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.
Personne mineure devenant majeure dans le cours de sa participation à la recherche	<ul style="list-style-type: none"> · Obligation d'information et de recueil du consentement de confirmation de sa participation à la recherche.
Personnes hors d'état de consentir	<ul style="list-style-type: none"> · Obligation d'informer et de recueillir le consentement de poursuite de la personne si elle retrouve sa capacité à consentir.
Personnes en situation d'urgence	<ul style="list-style-type: none"> · Obligation d'informer et de recueillir le consentement de poursuite de la famille ou de la personne de confiance si elles n'ont pas été présentes lors de l'inclusion de la personne et si cette dernière n'a pas retrouvé sa capacité à consentir ; · Information de la famille ou de la personne de confiance de la possibilité de s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne.
Personnes en situation d'urgence vitale immédiate	<ul style="list-style-type: none"> · Possibilité de dérogation à l'obligation d'informer et de recueillir le consentement préalable de la famille ou de la personne de confiance « présentes » ; · Disposition à prévoir dans le protocole et à soumettre à l'appréciation du CPP.



La loi Jardé : CONCLUSIONS PRATIQUES

Pr. François LEMAIRE, Conseiller scientifique – DRCD

La première conclusion pratique est qu'il faudra attendre la publication des décrets d'application avant de mettre en œuvre les nouvelles procédures d'encadrement de nos recherches. On ne peut guère l'espérer avant le début de l'année 2013, même si le Secrétariat général du Gouvernement impose actuellement que le temps de rédaction des textes d'application de toute loi votée ne dépasse pas six mois ! Il est néanmoins permis de se préparer.

La deuxième recommandation qui vient à l'esprit en priorité concerne la **pédagogie** de la nouvelle loi, que le DRCD devra mettre en œuvre rapidement, faute de pénaliser les investigateurs de l'AP-HP dans les premières années de son application. Cette pédagogie devra s'adresser à tous les acteurs de la recherche, investigateurs et promoteurs confondus. Les règles de base de la nouvelle **qualification des protocoles**, qui conditionne aussi bien la rédaction des projets que les démarches réglementaires, devront être connues et diffusées le plus largement possible.

L'adaptation des contraintes et des procédures au niveau de risque encouru par la personne qui se prête aux recherches est au cœur de la loi Jardé. Cette règle est particulièrement manifeste pour ce qui concerne les modalités de recueil du consentement. Le DRCD veillera à ce que les différentes modulations de ces nouvelles règles soient bien connues et

appliquées, de façon à éviter les navettes avec le CPP, sources de délai supplémentaires.

Rien ne devrait changer dans la conduite des recherches interventionnelles (comportant des risques supérieurs aux risques minimes,

déjà, le DRCD devra s'approprier le plus vite possible les procédures. L'« esprit » de la loi, tel qu'on peut l'appréhender à la lecture du débat parlementaire, est de simplifier ces recherches sans risque. L'enjeu essentiel sera pour nous de ne pas les complexifier,



© David Debray

ex RBM), pour lesquelles les procédures réglementaires actuelles continueront de s'appliquer.

En revanche, concernant les nouvelles catégories que sont les **recherches à risque minime** et les **recherches non interventionnelles**, dont tout laisse à penser qu'elles seront majoritaires, si elles ne le sont pas

[la fabrication de l'« usine à gaz » étant une spécialité nationale]. En particulier, tout devra être mis en œuvre pour échapper à la **[déclaration d'EIG imaginaires]**, que la réglementation actuelle nous impose, et qui se révèle grande consommatrice de ressources. L'ambitieuse réforme de la Vigilance en cours au DRCD en dépend.



Les Fondations Hospitalières : **UN NOUVEL OUTIL JURIDIQUE**

AU SERVICE DE LA RECHERCHE PUBLIQUE

Lauren DEMERVILLE, Chargée de mission, Expertise juridique, DRCD

Deux lois ont été nécessaires pour établir le dispositif juridique permettant de créer des fondations hospitalières (la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires dite HPST¹ ; et la loi modifiant certaines dispositions de la loi HPST²) ; dispositif qui ne sera totalement opérationnel qu'à compter de la publication d'un décret en Conseil d'Etat.

Ainsi, en application de l'article L. 6141-7-3 du code de la santé publique, les établissements publics de santé peuvent créer des fondations hospitalières, dotées de la personnalité morale, résultant de l'affectation irrévocable de biens, droits ou ressources apportés par les fondateurs pour la réalisation d'une ou plusieurs œuvres d'intérêt général et à but non lucratif, afin de concourir aux missions de recherche.

Cette fondation, créée à l'initiative d'un ou plusieurs établissements publics de santé, aura une personnalité juridique distincte du ou des établissements créateurs : ainsi, elle sera totalement indépendante de son (ses) créateur(s), et disposera d'une autonomie financière.

Soumise au contrôle du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé, la fondation hospitalière est administrée par un conseil d'administration composé de représentants des établissements publics fondateurs. Elle devrait bénéficier du même dispositif fiscal que les fondations reconnues d'utilité publique (entreprises : réduction d'impôt sur les sociétés de 60%, particuliers : réduction d'impôts sur le revenu de 66%).

Cette fondation hospitalière œuvrera dans un champ d'intervention limité : elle doit avoir pour seul objectif de concourir aux missions de recherche du service public. Ainsi, elle n'a pas vocation à se substituer à d'autres acteurs intervenant dans le monde de la santé ou de la recherche (association de patients par exemple, fondations supports des centres – et réseaux – thématiques de recherche et de soins, ou des Instituts Hospitalo-universitaires, etc.)

Les statuts de la fondation préciseront notamment les actions concrètes que pourra mener la fondation pour contribuer au développement de la recherche (par exemple, le financement de projets de recherche par le biais d'appels à projets propres à la fondation).

Il ne s'agit en aucun cas de se substituer aux missions des Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) des établissements de santé (le Département de la Recherche Clinique et du Développement – DRCD – à l'AP-HP).

Après avoir bénéficié d'une dotation initiale du (des) établissement(s) de santé créateur(s) pour permettre sa mise en place, la fondation hospitalière devra mobiliser d'autres sources de financement,

parmi lesquelles des dons, des legs, faire appel au mécénat, ou encore gérer les sommes versées par les promoteurs industriels dans le cadre des essais industriels.

En effet, le dispositif des fondations hospitalières a été conçu suite aux préconisations formulées par l'Inspection Générale des Affaires Sociales³ pour répondre à la problématique des sommes versées par les promoteurs industriels dans le cadre des essais industriels, et dont les montants pourraient être gérés par la fondation, permettant un moindre recours aux associations.

Ainsi, la fondation hospitalière a pour ambition de constituer un outil contribuant à accroître la transparence du financement par l'industrie des activités de recherche menées au sein des établissements publics de santé, tout en préservant la souplesse d'emploi de ces sommes.

1. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

2. Loi n° 2011-904 du 10 août 2011 modifiant certaines dispositions de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

3. « Enquête sur la rémunération des médecins et chirurgiens hospitaliers », Inspection générale des affaires sociales, janvier 2009.

DIRC Ile-de-France :

UNE CONVENTION CADRE

POUR METTRE EN PLACE UN GROUPEMENT INTERRÉGIONAL DE RECHERCHE CLINIQUE ET D'INNOVATION

Pr. Jean-François DHAINAUT, Président de la DIRC Ile-de-France / Lauren DEMERVILLE, Chargée de mission, Expertise juridique, DRCD

Constituées par le Ministère de la Santé en 2005¹ les Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) ont été créées pour assurer, à l'échelon interrégional, des missions spécifiques d'animation et de soutien à l'activité de recherche ne pouvant être efficacement assurées au niveau local.

Au nombre de sept en France, les DIRC assurent les missions suivantes :

- ▶ organisation de la formation permanente des professionnels participant à la recherche ;
- ▶ soutien à la mise en œuvre d'une politique de valorisation et de transfert vers l'industrie,
- ▶ réponses aux questions liées à la propriété intellectuelle, en concertation avec les structures de valorisation de l'université et de l'Inserm ;
- ▶ aide à la réponse aux appels d'offres européens ;
- ▶ appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur : système d'assurance qualité (y compris les activités de monitoring des essais multicentriques), vigilance et mesures urgentes de sécurité... ;
- ▶ soutien à la participation des centres hospitaliers non universitaires aux activités de recherche ;
- ▶ évaluation des programmes de recherche institutionnels et accompagnement à la certification des équipes et des structures de recherche clinique hospitalières.

En Ile-de-France, l'établissement siège de la DIRC est l'AP-HP, représentée par le Département de la Recherche Clinique et du Développement.

A ce titre, il anime la recherche clinique à promotion institutionnelle pour l'ensemble des établissements de santé de la région Ile-de-France, en particulier pour les établissements qui n'ont pas mis en place de structure de promotion.

La circulaire du 29 juillet 2011² relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique prévoit la transformation des DIRC en Groupements



Pr. Jean-François DHAINAUT, Président de la DIRC Ile-de-France

Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI).

Globalement, les missions des GIRCI reprennent celles qui avaient été confiées aux DIRC.

Le GIRCI doit être matérialisé par une convention impliquant à minima, les établissements de l'interrégion pourvu d'une Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation³, et dans l'idéal, tous les établissements de l'interrégion ayant une activité de recherche identifiable via les indicateurs utilisés pour les MERRI.

Dès 2012, la mise en place de cette convention constituant le GIRCI conditionnera l'octroi des crédits MERRI délégués au titre de l'activité interrégionale et au titre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique interrégional.

En Ile-de-France, tous les établissements de l'interrégion ayant une activité de recherche identifiable via les indicateurs utilisés pour les MERRI seront invités à adhérer au GIRCI, par la signature de cette convention cadre.

Le GIRCI ne constituera pas un nouvel acteur en matière de recherche en Ile-de-France : il ne sera pas doté d'une personnalité juridique distincte des établissements qui le constituent, mais matérialisera la mutualisation des moyens de l'interrégion Ile-de-France dédiés à la recherche clinique institutionnelle.

1. Circulaire DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique et au renforcement des personnels de recherche.

2. Circulaire DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique

3. Au nombre de six en Ile-de-France, depuis la circulaire du 29 juillet 2011 : l'AP-HP (DRCD), le CH Sainte-Anne, l'Institut Curie, le CH de Versailles, l'hôpital Foch, et l'Institut Gustave Roussy

Actes innovants

IDENTIFICATION, ÉVALUATION ET VALORISATION

Dr Alexandre BARNA – PIVT-CEDIT / Dr Louis BRUNEL – DIM-DPM / Julie CHASTRES – DEFIP / Dr Karine CHEVREUL – URC-éco

Que ce soit du point de vue des pratiques médicales comme du point de vue économique, l'AP-HP souhaite que les actes innovants soient identifiés, évalués scientifiquement et valorisés. Le PIVT-CEDIT (voir Lettre DRCD de décembre 2011) s'est autosaisi de cette question et a suscité la mise en place d'un groupe de travail interne, associant d'autres structures comme la DEFIP, le Département de l'Information Médicale (DIM) de la DPM et l'URC en économie de la santé (URC-éco).

Cette initiative prend en compte les textes existants (L162-1-7 du CSS) et également les nouveaux dispositifs législatifs tels que l'article L 1151-1 du CSP (loi HPST – juillet 2009) et surtout l'article L 165-1-1 du CSS (LFSS 2009), connu sous le nom de « forfait innovation », qui permet une prise en charge temporaire de produits, prestations ou actes innovants, par décision des ministres et après proposition de la HAS.

L'objectif du groupe de travail AP-HP est de concevoir une procédure centralisée permettant d'identifier et de sélectionner de tels actes. Pour cela, le groupe travaille en étroite collaboration notamment avec les Collégiales de spécialités et les médecins DIM. Un courrier vient d'être adressé par le Pr. Michel Fournier, Directeur de la Politique Médicale, à tous les présidents de Collégiales, leur faisant part de cette procédure et leur demandant d'indiquer, via une fiche de signalement conçue à cette fin, les actes considérés innovants par les Collégiales.

La sélection des dossiers se fera sur des critères d'intérêt thérapeutique, de santé publique (ex : besoin non couvert), économiques, ou en termes d'innovation technologique. Trois voies sont ensuite possibles, en fonction des données scientifiques disponibles :

- ▶ dépôt d'un dossier HAS et UNCAM s'il existe suffisamment de données ;
- ▶ proposition d'une saisine du CEDIT si cela s'avère utile et nécessaire ;
- ▶ orientation vers la recherche si les données existantes sont insuffisantes pour permettre une évaluation par la HAS :

contact DRCD-URC, projets PHRC et/ou STIC, partenariats avec les fabricants de DM, etc.

Pour les dossiers étayés par suffisamment de données, la suite de la procédure est la constitution d'un dossier de demande d'inscription à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), à réaliser en étroite collaboration et avec l'appui de la Collégiale de spécialité. Le dossier est ensuite déposé à la HAS et à l'UNCAM. Au sein de la HAS, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de santé (CNEDIMTS) est chargée d'évaluer les dossiers déposés et de donner un avis à l'UNCAM, soit pour une prise en charge dans le cadre d'une inscription à la CCAM, soit pour une prise en charge temporaire, dans le cadre du « forfait innovation ».

A ce jour, plusieurs Collégiales de spécialité ont répondu au courrier de la DPM et ont signalé un certain nombre d'actes considérés comme innovants. Le processus de sélection est en cours afin d'assurer un premier dépôt de dossiers pour obtenir une reconnaissance économique des activités innovantes.



© Oleg Sviridov



APinnov

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Les Rencontres de Transfert de Technologie de l'AP-HP · Neuvième édition le 2 juillet 2012 à Paris
Hôtel POTOCKI, 27, avenue de Friedland 75008 PARIS – Pour consulter le programme aller sur le site www.apinnov.com

ZOOM SUR LES PUBLICATIONS DU SEMESTRE

MISE EN ÉVIDENCE D'UN NOUVEAU BIOMARQUEUR ET D'UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Pr. Jacques HUGON, Centre Mémoire Paris Nord Ile-de-France, GH Saint-Louis – Lariboisière – Fernand Widal



Pr. Jacques HUGON

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs incluant une aphasie, une apraxie et une agnosie. Sur le plan neuropathologique, la formation de plaques amyloïdes faites de peptide A β , les enchevêtrements neurofibrillaires de protéine tau, la perte neuronale et l'inflammation cérébrale en sont les caractéristiques majeures. La cause des dégradations des neurones et de leur mort dans le cerveau des patients n'est pas connue mais constitue une cible importante pour de nouveaux traitements. Le diagnostic de la MA se fait sur l'examen clinique et neurologique, sur les tests neuropsychologiques, sur l'imagerie cérébrale et l'analyse de marqueurs du liquide céphalorachidien des patients incluant le dosage des protéines A β , tau et tau phosphorylée. Il n'existe pas de

traitement actuel permettant de freiner efficacement l'évolution inexorable de la maladie.

Une équipe de l'hôpital Lariboisière dirigée par le Pr. Jacques HUGON (AP-HP, Université Paris Diderot, Inserm Unité 839 Institut du Fer à Moulin) a mis en évidence la présence d'une « enzyme tueuse », la protéine kinase R (PKR), dans le cerveau et en circulation dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux ont fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'AP-HP et d'une publication dans la revue *Biological Psychiatry*¹.

La kinase PKR est une enzyme ubiquitaire présente à l'état quiescent dans les cellules. Lorsqu'elle est activée par autophosphorylation induite par les virus, les stress cellulaires ou le peptide A β , PKR peut déclencher un processus d'inflammation et entraîner la mort cellulaire par apoptose. Elle altère aussi après activation, la constitution de la mémoire chez les animaux d'expérience. L'équipe du Pr. Jacques HUGON a montré que le niveau de la protéine kinase R activée était 3 fois plus élevé dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de MA que chez les patients non atteints. Le taux de PKR était également élevé dans le liquide céphalo-rachidien d'un groupe de patients souffrant de troubles cognitifs légers, phase précoce de la MA. La sensibilité de ce test est de 91 % et la spécificité est de 94 %. Par ailleurs, les taux de PKR activée sont corrélés avec les taux de protéine tau hyperphosphorylée, un biomarqueur du liquide céphalo-rachidien actuellement

exploré dans le LCR de patients atteints de MA. La présence de PKR dans le LCR est un reflet de la mort neuronale observée dans la MA. Chez certains patients MA dont les biomarqueurs du LCR A β , tau et tau phosphorylée étaient dans les limites de la normale, les taux de PKR ont été retrouvés anormalement élevés.

Cette étude révèle donc que la PKR pourrait être un puissant et précoce médiateur des déficits de mémoire et de la destruction des neurones, un acteur du processus inflammatoire et un possible nouveau biomarqueur de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalo-rachidien. La PKR représente une nouvelle cible thérapeutique pour ralentir la progression de la MA et pour réduire la dégradation des fonctions cognitives des patients atteints de cette maladie.

La kinase PKR est impliquée dans plusieurs processus dégénératifs observés dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer. De nouvelles recherches sont en cours pour diminuer son activité grâce à des inhibiteurs spécifiques de cette kinase, qui pourraient représenter un moyen puissant pour freiner l'évolution des troubles de la mémoire des patients atteints.

1. *Biol Psychiatry*. 2012 Jan 24 - Increased Cerebrospinal Fluid Levels of Double-Stranded RNA-Dependent Protein Kinase in Alzheimer's Disease. Mouton-Liger F, Paquet C, Dumurgier J, Lapalus P, Gray F, Laplanche JL, Hugon J; for the Groupes d'Investigation du Liquide Céphalorachidien Study Network.

ÉTUDE SEPSISCOOL :

MÊME LES QUESTIONS SIMPLES MÉRITENT UNE RÉPONSE SCIENTIFIQUE

Dr Frédérique SCHORTGEN, PH, Réanimation Médicale, Groupe Hospitalier Henri Mondor

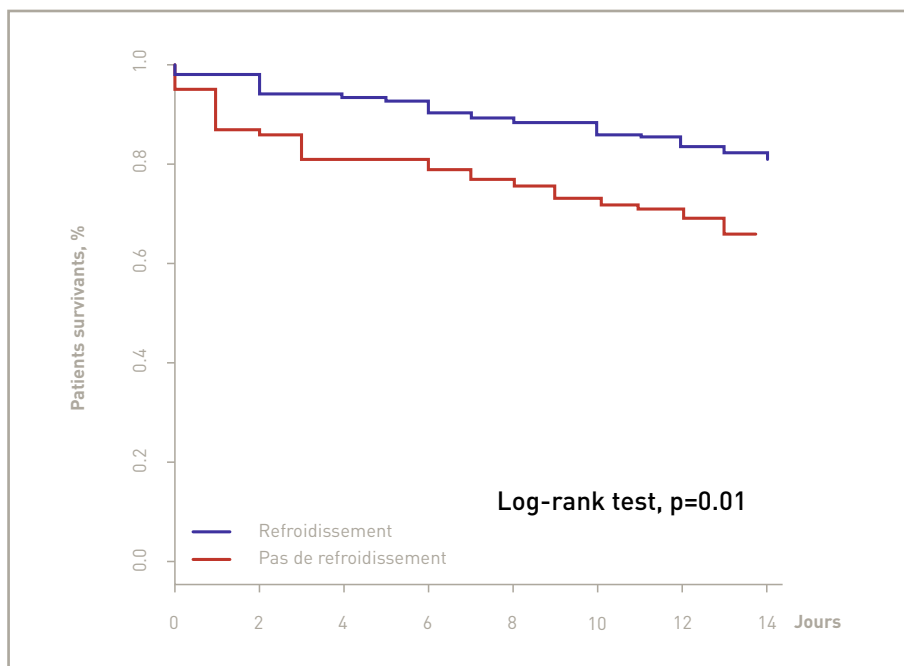
La fièvre est un symptôme fréquent au cours des infections. Sa signification et ses conséquences sont débattues dans la littérature médicale. La fièvre fait peur aux patients, à leur famille et parfois aux personnels soignants alors qu'elle est considérée par la communauté médicale comme un phénomène d'adaptation aidant à se défendre contre l'infection. L'élévation de la température corporelle stimule les défenses immunitaires et altère la croissance des microorganismes, mais ces données proviennent d'études expérimentales et n'ont jamais été évaluées en clinique. Plusieurs enquêtes révèlent que les pratiques vont à l'encontre de l'opinion des experts puisque beaucoup de patients hospitalisés reçoivent un traitement antipyrétique. Les patients présentant une forme sévère d'infection peuvent développer des défaillances d'organes liées à un défaut d'oxygénation tissulaire. La fièvre augmente la consommation en oxygène et peut donc aggraver l'hypoxie tissulaire. Le stade extrême de l'infection est l'apparition d'un état de choc dont le pronostic est très péjoratif ; environs la moitié des patients vont

décéder. Beaucoup de traitements ont été étudiés afin d'améliorer l'oxygénation tissulaire et la survie de ces patients mais la plupart sont décevants et seuls le remplissage vasculaire et l'administration d'agent vasopresseurs sont reconnus comme efficaces. L'objectif de l'étude SepsisCool était de déterminer si un traitement de la fièvre par refroidissement externe du corps permettrait d'améliorer l'évolution d'un état de choc septique. Cet essai a été financé par l'appel d'offre « médecine aiguë 2006 ». Le refroidissement externe est une pratique courante de réanimation dénuée de risque majeur, cette étude randomisée a donc pu être menée dans le cadre de la loi sur les soins courants (articles L.1121-1-2° et R 1121-3 du code de la santé publique). Ce cadre législatif a facilité la mise en place de l'essai et l'inclusion des 200 patients dans 8 centres, dont 4 à l'AP-HP. Les patients fébriles admis pour choc septique, sous ventilation mécanique et nécessitant un traitement sédatif ont été inclus sur une période de 18 mois. Deux groupes ont été comparés, l'un traité par refroidissement externe durant 48 heures pour obtenir une

température comprise entre 36°5 et 37°C, l'autre dans lequel la fièvre était respectée. L'efficacité du refroidissement était jugée sur la décroissance des doses de vasopresseurs et la mortalité. Les équipes soignantes ont été particulièrement investies dans cet essai puisque le traitement testé, le refroidissement externe, était administré par les infirmières et les aides soignantes. L'étude ne pouvant pas être réalisée en aveugle, les doses de vasopresseurs étaient gérées de la même façon par les infirmières dans les deux groupes en fonction d'un algorithme précis. A l'inclusion, la fièvre était en moyenne de 38,8 °C. Dès la deuxième heure de traitement, la température était significativement plus basse dans le groupe refroidi. Grâce au refroidissement, les doses d'agents vasopresseurs ont pu être réduites plus vite et la survie à J14 était significativement améliorée. Ce bénéfice persistait après ajustement sur la gravité du choc septique.

Le dogme des bienfaits de la fièvre au cours des infections n'a donc pas été confirmé par cette première étude randomisée chez les patients les plus vulnérables. Les résultats de cette étude sont très encourageants, mais cet effet favorable doit être confirmé à plus long terme. Le déroulement de cet essai, jusqu'à sa publication, illustre :

- ▶ l'utilité d'un soutien académique pour évaluer des pratiques de soins,
- ▶ l'importance d'un cadre législatif de recherche allégé permettant de valider des pratiques médicales simples et sans risque,
- ▶ l'implication nécessaire des personnels soignants dans la recherche clinique,
- ▶ la fragilité des raisonnements médicaux lorsqu'ils ne reposent que sur des données de la recherche fondamentale.



Publication: Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever Control Using External Cooling in Septic Shock: a Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Feb 23. [Epub ahead of print].



L'équipe du CRB Foie - Hôpital Beaujon

Un réseau national certifié NF S96-900

DES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES DES TUMEURS DU FOIE

RESEAU
des CRB FOIE

Dr Françoise DEGOS, responsable du CRB Foie, hôpital Beaujon / Ingrid VERON, Chargée de mission, Recherche cancer-DRCD

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), est l'un des cancers les plus répandus au monde, et la troisième cause de mortalité par cancer. D'où l'intérêt d'identifier des moyens efficaces de détecter le CHC et de nouvelles thérapeutiques ciblées. Pour cela, il est important d'identifier des biomarqueurs spécifiques afin d'améliorer le diagnostic et le pronostic du CHC, et faciliter la découverte et le développement de nouveaux traitements. Pour y parvenir il est primordial d'identifier les altérations génétiques et génomiques survenant au cours du CHC, d'évaluer dès que possible l'efficacité et l'innocuité de médicaments innovants par des études pré-cliniques et cliniques, opter pour des classifications fiables du CHC afin de prescrire un traitement adapté à un groupe de patients. La découverte de biomarqueurs est actuellement limitée par l'accès à des échantillons biologiques humains précisément annotés, collectés, conservés et distribués selon des procédures strictes d'assurance qualité, et selon les standards internationaux ainsi que les règles éthiques.

Au début des années 2000, grâce à l'approche génétique et les études à plus large

échelle qui a données une grande quantité d'informations, un réseau a été mis en place par plusieurs groupes de recherche français. Ce réseau a pour objectif, l'organisation des échanges d'information et de matériel biologique, sur la base de procédures standardisées à la fois pour la collecte et la conservation des échantillons de CHC, et pour les annotations, concernant les renseignements démographiques, cliniques biologiques et histologiques dont l'assurance qualité et la traçabilité sont garanties.

En 2003, a été créée une banque nationale de carcinomes hépatocellulaires, reconstruite et financée par le Ministère de la santé (DGOS), l'Inserm, l'INCa et le Ministère de la recherche. Le réseau national des CRB Foie comprend plusieurs centres de prélèvements répartis sur le territoire français dont quatre à l'AP-HP (Beaujon, Antoine Béclère, Paul Brousse, Henri Mondor) et quatre en région (Bordeaux, Grenoble, Rennes, Nantes). Les objectifs principaux du réseau sont :

- ▶ la collecte, le stockage, la conservation au froid et l'annotation des échantillons

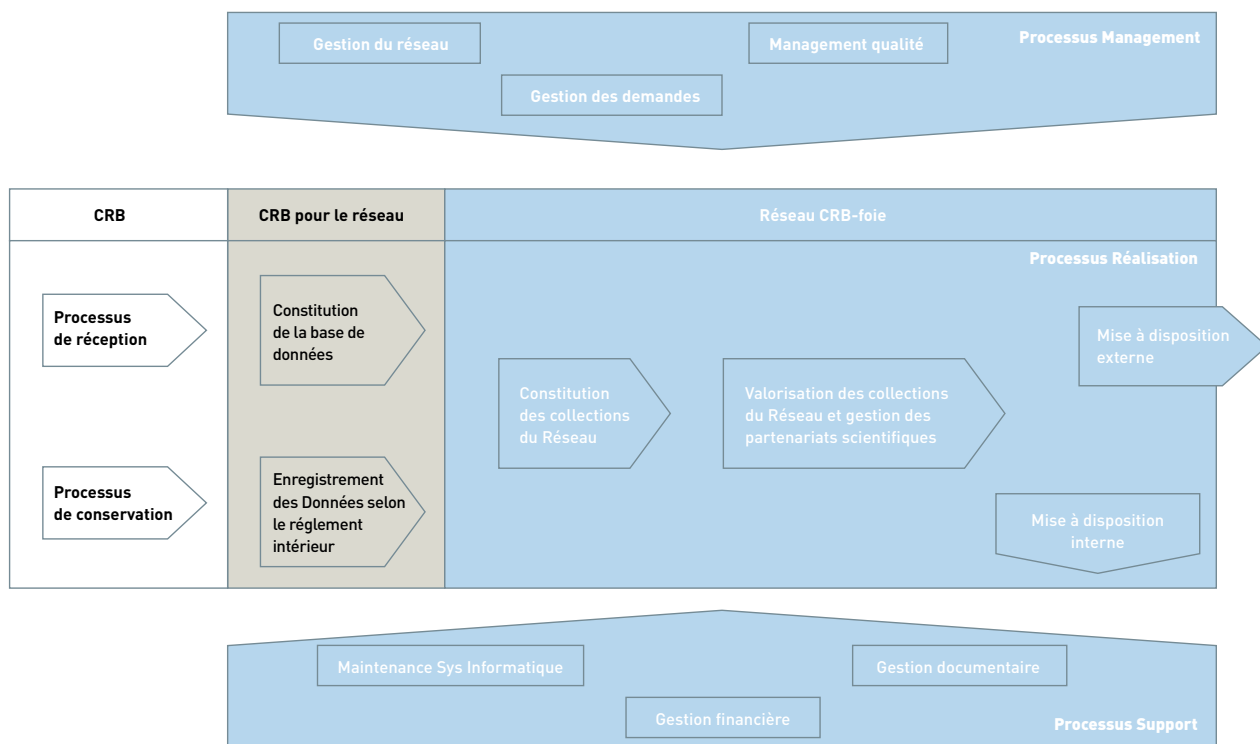
de foie, selon des procédures harmonisées dans les centres participants ;

- ▶ la mise à disposition et la maintenance d'une base de données clinico-biologique centralisée située à Bordeaux ;
- ▶ la gestion d'un site internet pour les utilisateurs et d'un intranet pour les membres du réseau.

En septembre 2011, le réseau a rassemblé 1743 tumeurs provenant de 1549 patients. Le réseau participe à plusieurs programmes nationaux (INCa, ANRS) et internationaux (ICGC), ainsi qu'à la construction de l'infrastructure pan-européenne BBMRI, et nationale Biobanques (investissement d'avenir). Le réseau comprend un conseil scientifique, un directoire et la gestion de données assurée par l'ISPED (Bordeaux).

Depuis 2008, le réseau s'est engagé dans une démarche de certification selon la norme NF S 96-900 (Qualité des centres de ressources biologiques - Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques). Les sites de prélèvements sont eux-mêmes certifiés et la démarche a permis de définir les périmètres respectifs des sites et du réseau, et

Processus d'organisation du CRB



de mettre en place des procédures assurant la qualité et la pérennité des processus impliqués dans le travail du réseau. La certification a été obtenue le 24 août 2011, après évaluation de la gouvernance, la visite du centre épidémiologique de Bordeaux et la visite du site de Rennes.

Cette démarche se poursuit dans le temps et s'accompagne d'audits internes du réseau ; elle est un gage de qualité pour l'ensemble des processus mis en place, et la surveillance de l'implication permanente des acteurs. Cette certification est la garantie de la qualité du matériel et des données fournies par le réseau, auquel tout chercheur impliqué dans une recherche fondamentale, translationnelle ou clinique sur les tumeurs du foie peut faire appel. Des demandes provenant de

centres de recherche étrangers sont aussi possibles.

Durant les années à venir, le réseau s'est fixé pour objectif l'extension du réseau à d'autres centres, la création de nouveaux modules en particulier les données concernant les prélèvements sanguins, d'autre type de tumeurs du foie, et l'amélioration de l'interface du site Internet, y compris l'accès direct aux ressources biologiques et aux données afférentes, et l'interopérabilité avec d'autres bases de données nationales et internationales. Cette structure en réseau thématique, la première certifiée en France constitue un modèle intéressant de mutualisation et de collaboration multidisciplinaire pour une meilleure efficacité de l'utilisation nationale et internationale des ressources biologiques.

Systeme d'Information Recherche :

LA MISE EN PLACE D'UNE EQUIPE PROJET

Hélène GILARDI, Directrice adjointe DRCD / Pr. Philippe AEGERTER, Responsable URC Paris Ile-de-France Ouest

Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), rattaché à la Direction de la Politique Médicale, est chargé de piloter les projets de recherche clinique promus par l'AP-HP et de suivre l'ensemble des activités de recherche se déroulant au sein de l'institution. Il met en œuvre l'ensemble des règles de promotion (au sens des articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique) et de gestion de la recherche clinique au sein de l'AP-HP.

A partir de la modélisation de ses processus métiers, capital informationnel indispensable, le DRCD engage une démarche de refonte du système d'information intéressant le Siège et les URC (voir dossier de La Lettre du DRCD de juin 2011). Celle-ci est devenue nécessaire suite à la forte croissance de l'activité de recherche clinique ces 10 dernières années (création des 12 Unités de Recherche Clinique pour déconcentrer une partie de l'activité, plus de 900 projets en cours, environ 1000 collaborateurs impliqués), dans un contexte où les exigences réglementaires, méthodologiques et économiques se renforcent continuellement.

Les principaux objectifs du nouveau système d'information sont : la couverture des besoins informationnels et fonctionnels de l'ensemble des structures du DRCD, la conformité aux exigences technico-réglementaires, l'alignement avec les nouveaux objectifs stratégiques du DRCD, le recours à des solutions techniques fiables et évolutives garantissant de façon pérenne les droits des patients ainsi que la qualité des informations de la recherche.

Un Comité de Direction commun anime ou encadre les 2 démarches qui se nourrissent mutuellement : la démarche qualité ISO 9001 et la refonte du système d'information.

Le comité est composé de:

- ▶ Philippe AEGERTER, responsable médical de l'URC des hôpitaux universitaires Paris Ile-de-France Ouest

(R. Poincaré – Berck – A. Paré – Sainte Périne),

- ▶ Cécile LUBRANO-BERTHELIER, cadre en charge de la coordination et du suivi opérationnel du pôle promotion,
- ▶ Anne-Marie LE BRAS, ingénieur qualité en charge de la démarche de certification ISO 9001,
- ▶ Chantal LUCAS, responsable du système d'information,
- ▶ Hélène GILARDI, directrice adjointe du DRCD.

La conception du Système d'Information s'appuie sur les processus métiers qui permettent notamment :

- ▶ de donner une visibilité explicite sur les différents processus organisationnels (objectifs, activités, acteurs et responsabilités (rôles), ressources, événements...) dans un cadre unificateur,
- ▶ de définir le périmètre du Système d'Information de la Recherche partagé entre les différents acteurs de la recherche (DRCD Siège, URC, investigateurs, correspondants administratifs de recherche clinique...),
- ▶ de définir le positionnement du Système d'Information – Recherche par rapport aux systèmes d'information patient et de gestion de l'AP-HP,
- ▶ de programmer la 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),
- ▶ de capitaliser des ressources nécessaires au maintien de la cohérence et à la maîtrise du système d'information.



© Kurhan

L'étape suivante sera une modélisation des processus orientée « système d'information », qui sera focalisée sur la structure et l'utilisation de l'information. Seront ainsi décrits en parallèle le « quoi » : informations, structurées ou non (textes) et le « comment » : la façon dont ces données sont créées, modifiées, transmises, stockées, indexées, manipulées. Il en sera déduit le niveau de traitement et d'automatisation atteignable et optimal.

Ce sera l'occasion pour le DRCD de définir un dictionnaire de données partagé, permettant notamment de se mettre d'accord sur la sémantique des données, leur cycle de vie 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.

Ces différents travaux sont menés en très étroite collaboration avec les futurs utilisateurs du Système d'Information de la Recherche, et c'est pour cela que nous avons fait un appel à candidatures ouvert à tous les personnels du DRCD (Siège et URC) afin de constituer l'équipe projet qui participera à l'expression des besoins des différents métiers présents au sein du DRCD.

Les missions de l'équipe projet sont les suivantes :

- ▶ participer aux réflexions en cours concernant l'organisation du DRCD-Siège et du DRCD-URC, afin de les traduire dans le système d'information,
- ▶ participer aux réunions de spécifications fonctionnelles du système d'information, aboutissant à l'élaboration de la documentation d'expression des besoins et de spécifications générales,
- ▶ solliciter l'avis des différents métiers, via l'animation de groupes de travail au sein d'une URC ou d'un pôle, ou encore dans le cadre d'approches transversales orientées « métier », afin d'avoir une expression de besoins représentative,

Gestion Electronique de Documents (GED) : un projet du SI-Recherche prioritaire pour 2012

La finalité principale de ce projet est de mettre à disposition du personnel du DRCD une solution pour aider à la production des documents, en assurer le partage et la capitalisation.

Cette solution doit répondre aux exigences fortes de sécurité et de contraintes réglementaires de nos métiers et sera adaptée aux organisations et aux processus métiers du DRCD.

▣ Ces objectifs principaux :

- ▶ Unicité du système documentaire : l'information doit être partagée entre les différents secteurs d'activité du DRCD : Siège, URC, DEC-AGEPS,
- ▶ Maîtrise des flux documentaires : la gestion du cycle de vie du document (élaboration en mode collaboratif, circuit de validation, diffusion contrôlée des documents) doit pouvoir être automatisée en conformité avec nos processus métiers,
- ▶ Homogénéisation des pratiques : la solution doit servir de cadre commun à l'élaboration des documents par la mise à disposition de modèles types, de circuit-type de validation,
- ▶ Augmentation globale de notre efficacité : la solution doit faciliter la production et l'accès aux documents.

▣ L'équipe projet :

Un Groupe Projet composé de personnels des différents secteurs d'activité du DRCD a été constitué.

Il s'est réuni pour la première fois le 8 mars 2012.

Les premiers travaux consistent à recenser l'ensemble des documents qui constitueront le fonds documentaire puis à définir leurs règles de gestion.

La maîtrise d'ouvrage du projet a été confiée au pôle qualité – gestion des risques, assisté du pôle système d'information qui assure également la maîtrise d'œuvre. Le cahier des charges pour l'achat du logiciel a été finalisé et transmis à la structure ACHAT (centrale d'achat d'équipement hôtelier, d'alimentaire et de prestations de services de l'AP HP) pour publication.

- ▶ participer au paramétrage et à la validation fonctionnelle des futures applications,
- ▶ participer à la rédaction des guides utilisateurs,
- ▶ participer à la conduite du changement liée à la refonte du système d'information, anticiper les impacts de la mise en place des nouvelles solutions,

- ▶ participer au déploiement des nouvelles solutions et à la formation des utilisateurs,
- ▶ contribuer au retour d'expérience.

Le premier projet, d'ores et déjà engagé, concerne la gestion documentaire avec la mise en place d'une Gestion Electronique des Documents (GED).

LA CRÉATION DE QUATRE CENTRES DE RECHERCHE CLINIQUE (CRC) À L'AP-HP

► LES CENTRES DE RECHERCHE CLINIQUE (CRC)

Dans le cadre de la circulaire n° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation, et au renforcement des structures de recherche clinique, un appel à projets a été lancé par les autorités ministérielles afin de labelliser des centres de recherche clinique (CRC).

Les CRC sont des plateformes dont la création devrait permettre d'optimiser les moyens dédiés à la recherche clinique et d'améliorer la qualité des essais cliniques institutionnels ou industriels réalisés dans les établissements de santé en facilitant notamment l'inclusion des patients et des volontaires sains, l'investigation et l'acquisition de données. Cet appel à projets était ouvert à l'ensemble

des sites hospitaliers ne comportant pas de centre d'investigation clinique (CIC), un Groupe Hospitalier (GH) de l'AP-HP pouvant comporter plusieurs sites.

28 dossiers de CRC au total ont été retenus au plan national, dont 3 dossiers de CRC concernant des établissements de santé de l'Ile-de-France hors AP-HP : IGR, Institut Curie et hôpital Foch.

Les équipes de l'AP-HP ont déposé 8 dossiers de CRC ; 4 dossiers ont été retenus :

- le CRC Paris Sud pour le GH Bicêtre – A. Béclère – P. Brousse (site de l'hôpital Bicêtre), porté par M. le Pr. Bernard CHARPENTIER
- le CRC du GH Avicenne – J. Verdier – R. Muret (site de l'hôpital Avicenne), porté par M. le Pr. Vincent LEVY

- le CRC du GH Paris Est et du GH Diaconesses – Croix-Saint-Simon (site de l'hôpital Saint-Antoine), porté par Mme le Pr. Tabassome SIMON
- le CRC du GH Saint-Louis – Lariboisière – F. Widal (site de l'hôpital Lariboisière), porté par M. le Pr. Eric VICAUT

A partir de l'exercice tarifaire 2011, une enveloppe budgétaire annuelle de 400 000 euros, allouée par la DGOS (pendant 5 ans) pour chaque CRC labellisé, sera gérée, au sein de l'AP-HP, par les GH.

Les pouvoirs publics ont annoncé le lancement d'un deuxième appel à projets CRC en 2012.

► CRC PARIS SUD



l'URC-DRCD, antenne locale du promoteur AP-HP DRCD, le Centre d'Investigation Biologique Paris Sud (CIB), et le Centre de Ressources Biologiques (CRB).

Les HUPS sont classés (SIGAPS) au 9^e rang des CHU Français. L'université Paris Sud fait partie des 100 premières universités mondiales dans le secteur médecine-santé dans le dernier classement de Shanghai.

L'activité de recherche clinique est axée essentiellement autour de 4 domaines d'excellence : **la pneumologie (DHU TORINO), l'immunopathologie, la reproduction-endocrinologie et les neurosciences.**

La création du CRC Paris Sud a deux objectifs principaux :

- A)** aider les équipes médicales, paramédicales et de recherche à participer à des projets de recherche clinique,

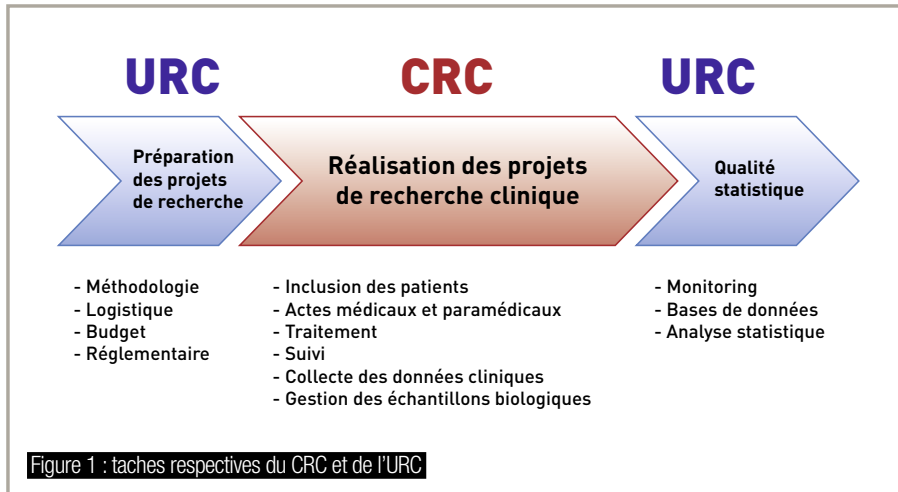
- B)** faciliter l'accès des patients aux projets de recherche menés dans le GH.

Ces objectifs se déclineront dans différents axes :

- 1)** permettre aux services médicaux du GH de participer à la recherche clinique institutionnelle de type PHRC qu'ils soient centre coordinateur mais aussi et surtout centre associé,
- 2)** permettre aux équipes médicales de participer à la recherche clinique en partenariat avec les entreprises du médicament,
- 3)** augmenter le recrutement,
- 4)** aider les équipes médicales à valoriser leurs cohortes de patients atteints de maladies rares au travers d'essais interventionnels (11 centres nationaux référents maladies rares sont coordonnés par les médecins du GH),
- 5)** permettre aux unités de recherche fondamentale (du GH, de la faculté de

Introduction

Les hôpitaux universitaires Paris Sud (HUPS) correspondent aux 3 hôpitaux du GH Paris Sud (Bicêtre, Paul Brousse et Antoine Béclère) totalisant 2327 lits d'hospitalisation. Les HUPS accueillent 24 équipes de recherche, 11 centres de référence de maladies rares, 2 écoles doctorales, 20 contrats d'interface sont actuellement en cours. Des structures hospitalières de recherche clinique ont été successivement créées :



pharmacie et des sciences de l'université Paris Sud) d'avoir l'opportunité de confronter leurs travaux à la physiopathologie humaine (**recherche translationnelle**).

Le CRC Paris Sud est dirigé par le **Pr. Bernard Charpentier** assisté par le **Pr. Laurent Becquemont**. Un comité de pilotage restreint commun au CRC et à l'URC est chargé de piloter la montée en charge du CRC, d'en définir les modalités de fonctionnement et de coordination et de choisir les études sur lesquelles le CRC travaillera.

Comité de pilotage du CRC :

Pr. Xavier Mariette,
Représentant l'hôpital Bicêtre

Pr. Vincent Gajdos,
Représentant l'hôpital Antoine Bécclère

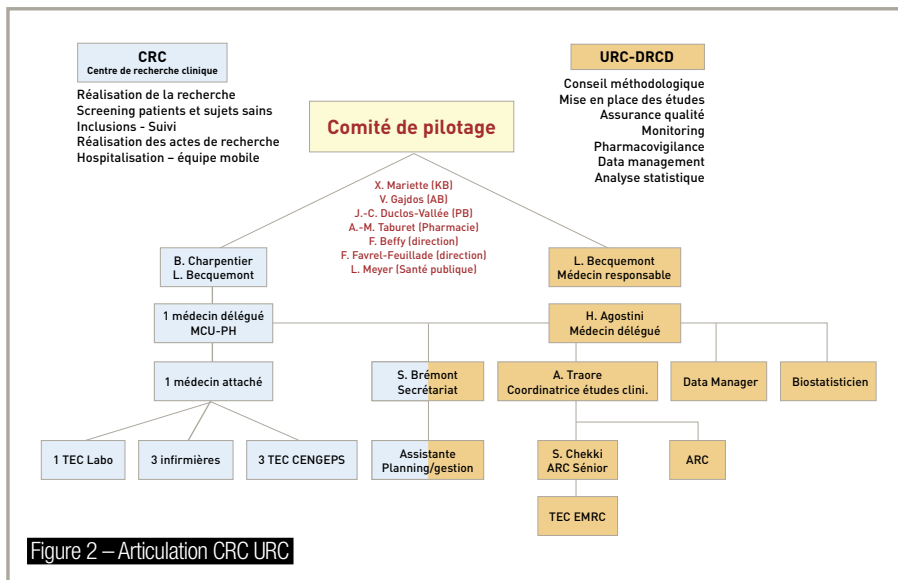
Pr. Jean-Charles Duclos Vallée,
Représentant l'hôpital Paul Brousse

Mme Anne Marie Taburet,
Représentant la pharmacie

Pr. Laurence Meyer,
Représentant la santé publique

Mme Florence Favrel-Feuillade,
Directrice recherche du GH

Mme Fabienne Befly,
Cellule de gestion administrative de la recherche du GH



Articulation du CRC avec l'URC

L'équipe du CRC travaillera en complète synergie avec l'URC (fig. 1), sans redondance des tâches (fig. 2), dans des locaux contigus (fig. 3).

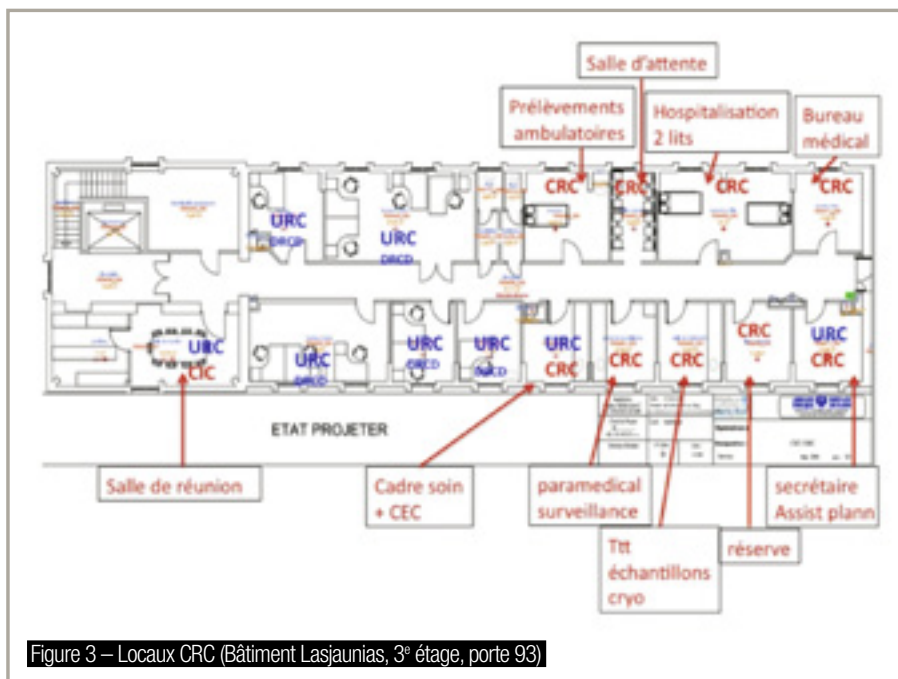
Modalité de fonctionnement du CRC

Il s'agit d'un CRC **Plurithématique**. Les patients ou sujets sains acceptant de participer à des recherches pourront être pris en charge par l'équipe médicale et paramédicale du CRC selon 3 modalités :

Patients ambulatoires hors actes très spécialisés : le CRC accueille les patients (inclusion) et réalise l'ensemble des actes de la recherche dans ses locaux dédiés (cf supra).

Patients ambulatoires nécessitant des actes spécialisés : le CRC reçoit les patients dans ses locaux dédiés et réalise les actes de recherche sous la supervision d'un investigateur se déplaçant au CRC.

Pour les patients ne pouvant être déplacés, l'équipe du CRC se rend dans les services cliniques pour y réaliser les actes de



recherche. Selon l'étude, un ou plusieurs membres de l'équipe se rendra(ont) dans le service de soin pour informer le patient, l'inclure, lui pratiquer les actes de recherche et le suivre. La préparation des échantillons biologique (simple) pourra être réalisée dans les services cliniques à l'aide de matériel transportable.

Le choix entre ces 3 modes d'intervention sera conditionné par la population recrutée. Le comité de pilotage décidera de la solution la plus adaptée. Pour certaines études, la recherche pourra débuter dans le service de soin et le suivi dans les locaux du CRC lorsque le patient ira mieux.

► LE CRC PARIS EST



Pr. Tabassome SIMON,
responsable URC des
Hôpitaux Universitaires
Est Parisien, responsable
CRC, hôpital Saint-Antoine

Le CRC de Paris Est (CRC-Est) est une structure plurithématique de soutien mobile à la recherche clinique. Il permet la mise à disposition d'un personnel médical et paramédical mutualisé et mobile dans les différents services des hôpitaux de 2 GH : 4 hôpitaux AP-HP du GH Hôpitaux Universitaires Est Parisien (Saint Antoine, Tenon, Trousseau et Rothschild) et 2 hôpitaux hors AP-HP du GH Diaconesses-Croix Saint Simon. Le choix de sites AP-HP et hors AP-HP correspond à une collaboration, fonctionnelle et efficace, datant de plus de 6 ans, après la signature d'un contrat de partenariat entre le DRCD, l'AP-HP et le GH Diaconesses-Croix Saint Simon.

Le CRC vient renforcer l'Unité de Recherche Clinique (URC-Est) créée en 2002 et le centre de ressources biologiques (CRB) du GH HUEP, créé en 2010 et certifié en novembre 2011. L'activité du CRC est distincte mais tout à fait complémentaire de l'URC. L'expérience montre que la majorité des essais cliniques peuvent être réalisés directement dans les services et ne nécessitent pas de lits spécifiques dans une structure dédiée. En revanche, compte tenu

La structure fonctionnera comme un hôpital de jour disposant de deux lits d'hospitalisation et d'une salle de consultation/prélèvements ambulatoires. Le CRC sera ouvert du lundi au vendredi (hors ouverture exceptionnelle motivée par une recherche spécifique) hors jours fériés de 8h du matin à 18h. Les hospitalisations de jour seront privilégiées.

Composition de l'équipe du CRC

- Médecin délégué MCU-PH
- Médecin PHC
- 3 infirmières
- une technicienne de laboratoire
- 0,5 ETP de secrétariat.

des exigences actuelles, ces essais ont de plus en plus besoin de disposer, au sein des services cliniques, de personnels de recherche clinique formés et dédiés, des TEC mais également des infirmières de recherche et des médecins.

Par la mutualisation de personnel médical et paramédical, mobile, et dédié à l'aide au recrutement et la réalisation des études au sein des services, le CRC offre un apport essentiel pour développer localement la recherche clinique dans les services des 2 GH concernés, notamment dans la perspective de la création de l'institut universitaire de cancer (IUC) et de DHU, mais également pour améliorer les passerelles entre les chercheurs et les cliniciens en vue des essais de phases précoces. Dans cette perspective, le soutien apporté par les directeurs des 2 GH, l'ensemble de la communauté médicale, le président du CLRBS, et les coordonnateurs de l'Institut Fédératif de Recherche (IFR 65) et du CDR regroupant la totalité des équipes labellisées et les plateformes, reflètent parfaitement cette ambition.

Le CRC-Est sera **plurithématique**, accessible à toutes les équipes médicales et paramédicales, avec une priorité accordée aux thématiques prioritaires des 2 GH, aux essais cliniques des futurs DHU, aux essais dont le coordonnateur principal appartient au site, aux protocoles innovants à fort potentiel en terme de publication et valorisation, mais également aux essais pour lesquels la volonté d'innover n'est pas nécessairement

Avancement du projet

Les recrutements sont en cours ; la première infirmière de recherche clinique a pris ses fonctions en mars. L'équipe devrait être au complet au plus tard en juin 2012. Les travaux devraient démarrer au premier semestre 2012.

En conclusion

La création d'un CRC plurithématique est motivée par la volonté d'accroître la participation des équipes des pôles hospitaliers et de recherche à l'activité de recherche clinique. Cette demande s'intègre parfaitement dans la démarche structurante de fusion récente des 3 hôpitaux constituant le GH Paris-Sud.

soutenue par une longue expérience en matière de recherche clinique (handicap, odontologie, gériatrie par exemple). Le personnel du CRC-Est, composé d'un médecin, d'infirmières de recherche et de TEC, sera mobile et pourra aider à la réalisation des essais dans les services cliniques (cas le plus fréquent) des 6 hôpitaux de l'AP-HP et hors AP-HP, et/ou réaliser les protocoles nécessitant l'inclusion de sujets témoins dans des locaux dédiés avec une autorisation de lieu (cas plus rare). Pour permettre la réalisation des rares essais évaluant également des témoins adultes (patients ou volontaires sains), une convention signée avec le pôle de médecine spécialisée à l'hôpital Saint-Antoine permet la mise à disposition de lits d'hospitalisation et/ou des boxes de consultations. Cette organisation permet de ne pas mobiliser inutilement des lits hospitaliers durant toute l'année, mais uniquement et si besoin pendant les périodes des essais.

L'objectif du CRC est d'aider au screening, aux inclusions, et leur suivi dans des essais innovants à promotion institutionnelle et industrielle, grâce à la mutualisation d'un personnel formé, dédié, mobile dans les services des 6 hôpitaux, en réduisant si possible la mobilisation des équipes de soin. Le personnel de la plateforme de recherche clinique, regroupant le CRC et l'URC, participent également à la formation et l'enseignement de la recherche clinique au sein des sites avec pour objectif d'inciter les équipes, y compris le personnel paramédical des 2 GH, à concevoir des essais

soumis aux appels d'offres (PHRC, PHRI, STIC, INCA...).

Chaque protocole de recherche précisera le mode de collaboration entre le CRC-Est, l'URC-Est, CRB HUPE, les plateaux techniques, les équipes INSERM, les équipes labellisées, les partenaires académiques ou industriels. La plateforme de recherche clinique est pilotée par un coordonnateur (T. Simon, PU-PH) qui assure la complémentarité des missions, et l'efficacité

optimale entre les structures. En plus du coordonnateur, une partie du personnel est également mutualisée au sein des structures, en particulier le personnel administratif et financier et le secrétariat pour éviter les redondances, assurer un calcul efficace des budgets, et optimiser les ressources et les moyens humains existants.

Le CRC-Est travaillera sous le contrôle d'un comité de pilotage. La répartition de

l'activité de l'équipe mobile entre les 6 sites hospitaliers, les protocoles prioritaires à prendre en charge ainsi que le suivi de l'avancement des projets en cours seront sous le contrôle de ce comité. Le comité de pilotage sera commun aux 2 structures de recherche clinique (URC et CRC), afin de s'assurer de la complémentarité et de l'absence de redondance des activités et missions entre ces deux structures, et de la mise en place d'actions concertées performantes et efficaces.

► CRC DU GH DE SEINE-SAINT-DENIS

Pr. Vincent LEVY, responsable URC des Hôpitaux Universitaires Paris – Seine-Saint-Denis, responsable CRC Seine-Saint-Denis, hôpital Avicenne

Préambule

Disposant d'un centre d'étude sur volontaires sains, depuis peu d'une Unité de Recherche Clinique, et assumant une activité de recherche clinique croissante, le GH a désiré se doter d'un outil de recherche clinique afin : (i) d'améliorer la qualité des essais cliniques et la sécurité des patients inclus, (ii) d'accélérer le recrutement des patients, (iii) d'optimiser les moyens dédiés à la recherche sur le site.

Le potentiel du site

En amont, la population de Seine-Saint-Denis est de 1,5 millions d'habitants. Cette population cumule un certain nombre d'indicateurs socio-économiques et sanitaires défavorables, avec par exemple une prévalence élevée d'obésité et de cancer, et donc un important potentiel en termes d'inclusion dans les essais cliniques.

Le Groupe Hospitalier est composé de 2 hôpitaux d'aigus (Avicenne 549 lits, Jean Verdier 322 lits) et un hôpital Gériatrique (René Muret 541 lits), proposant la majorité des spécialités médicales et chirurgicales (à l'exception de la chirurgie cardiaque et de l'urologie p.e.).

Plusieurs services du GH sont centres de référence (maladies interstiellaires pulmonaires, cytopénie auto-immunes, hépatites virales, obésité par exemple), ont une expertise internationale (myélodysplasie, leucémie lymphoïde chronique), ou sont particulièrement innovant sur le plan chirurgical (1ère greffe bronchique en 2011).

En 2011, plus de 350 protocoles de recherche sont en cours sur les 3 hôpitaux. Le Groupe Hospitalier dispose par ailleurs

d'un plateau technique extrêmement riche dans les domaines suivants :

- ▶ Radiologie (1 IRM, 2 TDM, biopsies dirigées)
- ▶ Médecine nucléaire (2 TEP TDM, 2 gamma caméras à scintigraphie)
- ▶ Une plateforme d'imagerie en fluorescence (analyse cellulaire macro, micro et nanoscopique)
- ▶ L'ensemble des services biologiques de support (biochimie, biologie moléculaire, hématologie biologique, anatomo-pathologie, bactériovirologie, histo-embryologie, CECOS)

Fonctionnement envisagé

Le projet de CRC s'inscrit dans une dynamique de site soutenu par les cliniciens, les chercheurs, la direction de l'hôpital et l'université. Les moyens mis à la disposition du CRC par l'hôpital sont une surface d'environ 150 m², aménagée de façon à pouvoir accueillir des patients pour tous types d'essais y compris les essais de phase précoce.

Le CRC fonctionnera de façon modulaire avec une activité réalisée localement (patients venant à la recherche) et une activité « mobile » (recherche venant au patient et au clinicien). Cette dernière activité permettra de déléguer sur site le personnel technique de recherche clinique nécessaire à la réalisation des investigations. Un budget spécifique sera alloué (déplacements, informatique).

Personnel et gouvernance

L'organisation du CRC sera sous la responsabilité du médecin coordonnateur et se hiérarchisera en 3 volets : (i) investigation clinique, (ii) méthodologie, (iii) assurance qualité.

Le personnel du CRC comportera, en dehors du médecin coordonnateur et du médecin délégué, 3 infirmier(els), 1 pharmacien mi-temps, 1 chef de projet, 1 technicien(ne) de recherche clinique, 1 secrétaire, 1 aide soignant. L'activité du CRC sera sous la supervision d'un comité technique et d'un conseil scientifique.

Les autres structures de recherche du site

Plusieurs Unités de Recherche collaborent avec les services cliniques en termes de recherche clinique : (i) l'UMR INSERM U978 dans le domaine des hémopathies malignes, (ii) avec l'UMR INSERM U557 dans le domaine de la nutrition et de l'obésité, par le biais du CRNH installé et (iii) avec l'EA 3969 dans le domaine de l'aide à la prescription et de l'observance. Sur le plan biostatistique il existe une interaction très étroite de plusieurs services avec l'INSERM U717 pour la menée d'essais cliniques utilisant des schémas innovants.

Les structures de soutien sont l'Unité de Recherche Clinique (URC) récemment créée et le département de santé publique (Pr. A. Venot).

Modalités d'accueil, d'hébergement des patients en lits et places

Les patients rentrant dans le cadre d'un protocole de recherche pourront, en fonction du type d'étude, de pathologie et des moyens nécessaires, être pris en charge dans les locaux du CRC ou dans leur service d'hospitalisation ou de consultation par l'équipe mobile.

Pour l'accueil des patients le CRC comportera :

- ▶ 3 chambres à 1 lit
- ▶ 1 chambre permettant de recevoir de 1 à 3 patients pour les prélèvements.
- ▶ 1 box de consultation
- ▶ 1 salle d'attente

Objectifs du projet

Le projet du CRC est de soutenir et développer la recherche clinique du groupe hospitalier avec les investigateurs du GH et les cliniciens des centres hospitaliers désirant mener des projets de recherche, en interaction avec les structures de recherche fondamentale (Inserm, autres EPST, université).

Le CRC est par construction plurithématique, et aura une activité scientifique de recherche clinique portant initialement sur un nombre d'axes thématiques prioritaires du site : hémato-oncologie, immunologie, hépato-gastro-entérologie, pneumologie, infertilité, pour ce qui concerne les activités nécessitant les locaux du CRC. L'équipe mobile sera à la disposition des cliniciens désirant mener une activité de recherche clinique locale.

Ces axes doivent être envisagés comme le socle sur lequel seront proposés des essais dans des thématiques différentes, en particulier dans le domaine de la gériatrie.

Le projet de CRC s'inscrit dans une dynamique de site autour de la recherche comme en témoigne, entre autre, l'arrivée récente de l'Unité INSERM U 978 (adaptateur de signalisation en hématologie), la création d'une Unité de Recherche Clinique, et l'obtention d'un LABEX « INFLAMED ».

Retombées clinique attendues

La création du CRC permettra de mettre à la disposition des patients des essais cliniques ne pouvant être réalisés que dans des structures de soins ad hoc (essais de phase précoces en particulier), ainsi que la réalisation d'études physiopathologiques et de cohorte nécessitant du personnel formé et en fonctions des besoins des locaux dédiés.

Le CRC sera structuré pour apporter une aide mobile aux investigateurs, permettant lorsque nécessaire à la recherche clinique de venir aux malades.

Cette offre de recherche clinique représente un attrait du site par rapport à la proposition de soins de l'hospitalisation privée,

particulièrement développée en Seine-Saint-Denis. Elle est également un puissant outil fédérateur du groupe hospitalier et d'attrait vis-à-vis des étudiants, médecins et scientifiques.

A terme, elle rend encore plus attractif le groupe hospitalier comme terrain d'essai de nouveaux traitements pour les industriels, et l'implantation locale d'unités de recherche. Par ailleurs les interactions scientifiques avec les unités de recherche travaillant dans les sciences humaines permettent de générer des hypothèses de travail originales et des travaux innovants sur une population particulièrement vulnérable.

Activité de formation et d'animation

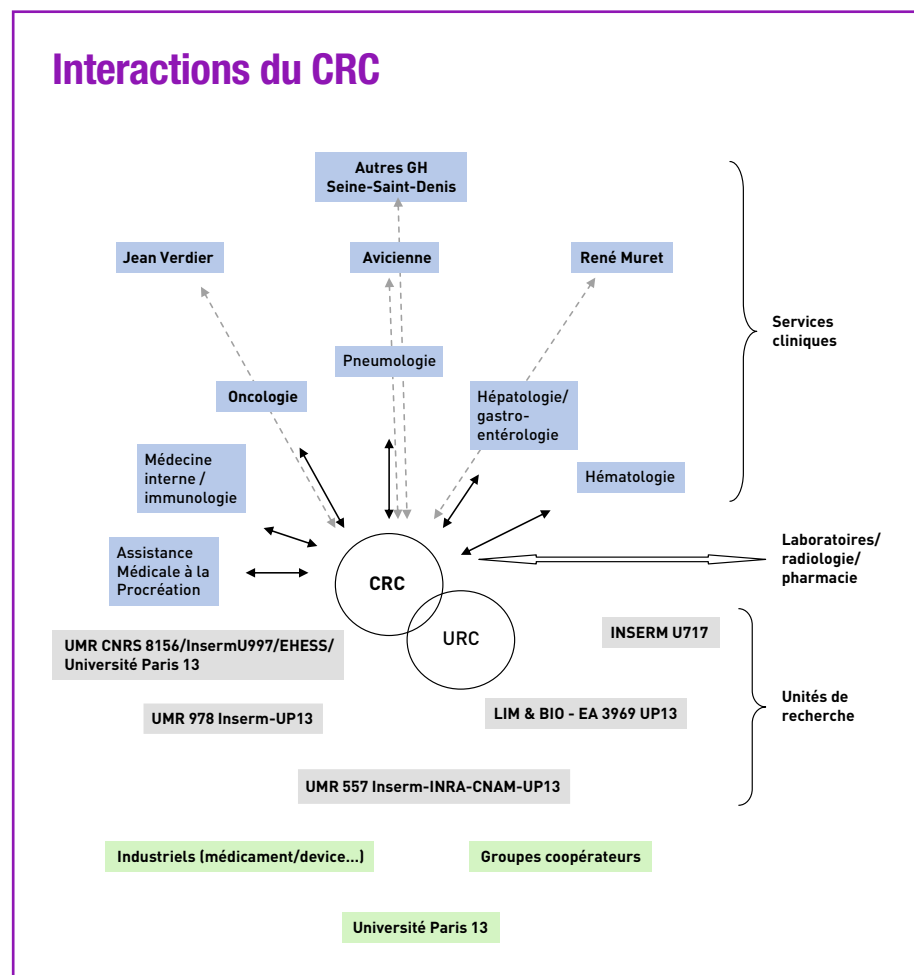
Le médecin responsable du CRC assure un enseignement dans deux masters 2 (Méthode en évaluation thérapeutique à Paris 7 et Pharmacologie à Paris 6, ainsi qu'un enseignement de pharmacologie en PAES. Il intervient par ailleurs auprès de l'association SILLC (patients atteints de LLC) à Paris et en région avec des membres de l'intergroupe Français de la LLC.

Des séminaires de recherche clinique seront organisés de façon trimestrielle sur le site, associant les cliniciens et chercheurs du site, et des invités extérieurs, dans les domaines suivants (liste non limitative) : biostatistique, épidémiologie, aspects réglementaires, éthiques, etc. Mais également sur suggestion des équipes et investigateurs. A titre d'exemple sont présentés les Pr. CHEVRET, FALISSARD, MOATTI, VALLERON, LEMAIRE.

La formation des personnels paramédicaux, ingénieurs et techniciens sera assuré par les médecins et par la participation à des séminaires / congrès portant sur leurs domaines d'exercice, avec un budget dévolu.

Un séminaire interne de recherche clinique sera assuré sur place une fois par an d'une durée de 2 jours et sera ouvert à l'ensemble des acteurs du GH et des CHG.

Le CRC pourra être lieu d'accueil des internes des différents services de l'hôpital durant quelques semaines pour une initiation à la recherche clinique, en accord avec les chefs de pôle et la direction du GH.



► AIDER LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LA MÉDECINE D'URGENCE : LE DÉFI DU CRC LARIBOISIÈRE 24/24



Pr. Eric VICAUT, responsable du CRC Lariboisière

Les raisons du projet

Le projet de CRC «**LARIBOISIÈRE 24/24**» est fondé sur une analyse approfondie des spécificités des activités de recherche clinique menées au sein du site Lariboisière. Cette démarche a été menée par la Commission de Recherche Clinique du site.

L'activité de recherche clinique du site est une des plus importantes de l'AP-HP. L'activité de soin est large mais une grande part est liée à une activité clinique menée dans le cadre de la médecine *d'urgence* : Lariboisière est en effet le 1^{er} SAU de Paris. Sans exhaustivité, on peut citer les prises en charge des arrêts cardiocirculatoires, les intoxications médicamenteuses aiguës, les infarctus du myocarde et les défaillances cardiaques, les AVC, etc. Cette situation représente à la fois une spécificité du site et à l'intérieur du site un aspect extrêmement *transversal* qui recouvre la plupart des axes thématiques du site.

L'objectif principal du CRC est de permettre de superposer l'activité de recherche clinique à l'activité clinique du site compte-tenu de sa spécificité. En pratique, de permettre la collection de données cliniques, para-cliniques et biologiques 24h sur 24 et 7 jours sur 7.

Les formes de l'intervention : Equipe mobile et lits dédiés

L'analyse des besoins spécifiques du site nous a conduit à privilégier un CRC dont **l'essentiel de l'activité sera menée par une équipe mobile** permettant d'aider la recherche clinique là où elle se fait réellement, c'est-à-dire *dans les services*, en interaction constante avec la prise en charge thérapeutique.

Toutefois, certains protocoles de recherches (phase I, études physiologiques, physiopathologiques et pharmacologiques (PK/PD)...) ne peuvent être facilement menés à bien dans les services de soin. Même si ces projets sont relativement rares sur notre site, le

CRC Lariboisière 24/24 souhaite pouvoir les prendre en charge de façon optimale. C'est pourquoi nous avons inclus dans notre projet une structure de recherche associative (Unité de Recherche Thérapeutique) qui à l'heure actuelle offre la possibilité de 3 lits d'hospitalisations/explorations dans des locaux ayant l'agrément pour les essais de phase précoce et les volontaires sains. Les responsables de cette unité (Pr. J.-F. BERGMANN – Pr. S. MOULY) ont proposé de mettre leurs locaux mais aussi leur expérience au service du projet de CRC.

Les moyens en personnel du CRC.

Les besoins en personnels basés sur l'analyse des difficultés rencontrées sur le site nous amènent à proposer un recrutement de personnel **essentiellement paramédical**, techniciens d'étude clinique et infirmières d'étude clinique qui puissent être mobilisable par un service d'astreinte afin que l'inclusion dans les protocoles et la collection de données, souvent urgente, puisse être réalisée **à tout moment de la journée ou de la nuit.**

Les liens avec les structures de soutien à la recherche

Nous avons souhaité favoriser l'interaction entre le CRC et l'URC. Ces deux structures nous semblent en effet éminemment complémentaires. Ces interactions sont très nombreuses, citons par exemple la conception même des protocoles, pour laquelle l'URC doit prendre en compte les aspects de faisabilité qui sont conditionnés par les activités du CRC. Certains aspects spécifiques des études dépendent aussi étroitement des interactions URC/CRC (par exemple recueil des données pour les comités de validation des événements critiques). L'activité de monitoring de l'URC et l'évaluation d'éventuels retards de remplissage fait aussi partie des éléments de contrôle qualité externe de l'activité du CRC. L'implication éventuelle des personnels du CRC doit aussi être prise en compte dans l'établissement des budgets des projets en anticipant les possibilités de mutualisation de personnels.

Le lien avec la Plateforme de Recherche Biologique assurant la collection des prélèvements nous semble aussi fondamental et sera assuré par un personnel spécifique du CRC. Il en est de même pour la pharmacie.

Gouvernance du CRC

La gouvernance du CRC a été conçue dans une démarche essentiellement pragmatique. Un **comité de pilotage** est chargé de mettre en œuvre la démarche générale d'organisation mais surtout de procéder à des choix de priorisation des protocoles pris en charge. Le comité de pilotage comprend le coordonnateur du CRC (Pr. Eric VICAUT), le président de la commission de recherche clinique de l'hôpital Lariboisière au moment du dépôt du projet (Pr. Alain COHEN-SOLAL) et le directeur du site (Christian NICOLAS) et surtout des représentants médicaux des principaux axes de recherche. Les représentants sont tous des médecins effectivement impliqués dans des PHRC ou des projets équivalents : Pr. A. MEBAZAA (Anesthésie-Réanimation), Pr. C. STAPF (Neurologie), Dr Karine PAUTRAT (Chirurgie Digestive), Pr. P. RICHETTE (Rhumatologie), Pr. P. PLAISANCE (Urgences), Pr. S. MOULY (Médecine Interne), Dr D. LOGEART (Cardiologie), un représentant de la pharmacie, un représentant des laboratoires (Pr. J.-M. LAUNAY), une représentante de la direction des soins infirmiers, un représentant des services d'imagerie.

Quelques remarques de conclusion

Voilà plusieurs années que nous soulignons la nécessité d'une aide directe aux investigateurs pour la collection des données de recherche clinique. L'appel d'offre des CRC a constitué une réponse institutionnelle novatrice et extrêmement importante pour permettre ce soutien.

Avec ce projet de CRC Lariboisière 24/24 nous pensons avoir mis en place une structure particulièrement originale, même si notre but n'était certainement pas l'originalité en elle-même. Notre projet de CRC est venu d'une réflexion pragmatique basée sur les nécessités propres du site. L'ensemble du site a bien entendu reçu l'acceptation du projet comme un signal fort d'encouragement à la recherche clinique dans les situations d'urgences. Toutefois nous sommes tous convaincus que le plus dur reste à faire, construire une équipe qui pourra se mobiliser avec les investigateurs pour inclure dans les études quelque soit le moment où arrivent les patients. C'est notre défi.

NOTIFICATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES (EIG) PAR L'INVESTIGATEUR AU PROMOTEUR

Pôle Qualité Gestion des Risques – DRCD

Contexte réglementaire applicable pour l'investigateur

(1^{er} alinéa de l'art. R. 1123-54 du code de la santé publique) :

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Cette notification fait l'objet d'un rapport écrit et est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés. L'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables et les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui

se prêtent à la recherche biomédicale, conformément aux exigences de notification définies dans le protocole et dans les délais spécifiés par celui-ci.

Rappel :

Pour chaque personne participant à une recherche, l'investigateur est tenu de notifier tout EIG lié aux risques ajoutés par la recherche :

- ▶ à partir de la date de signature du consentement,
- ▶ pendant toute la durée de participation à la recherche,
- ▶ jusqu'à 4 semaines ou plus après la fin de la participation à la recherche (en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments expérimentaux) pour les RBM portant sur un médicament expérimental,

- ▶ sans limitation de temps lorsque l'EIG est susceptible d'être dû au médicament expérimental ou aux procédures de la recherche (ex : des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tel que des cancers ou anomalies congénitales).

Pour chaque protocole, une grille de notification des EIG est rédigée par le promoteur en collaboration avec l'investigateur coordonnateur. Elle est basée sur les risques ajoutés par la recherche et recense d'une part, les événements décrits dans le protocole comme ne devant pas être notifiés au promoteur et d'autre part, ceux à notifier sans délai au promoteur.

Tableau explicatif des responsabilités de l'investigateur

	Notification initiale	Rapport de suivi «follow-up»	Demande d'information complémentaire «Queries»
Quoi	L'investigateur doit notifier au promoteur tous les événements indésirables graves (EIG), sauf ceux recensés dans le protocole ou la brochure investigateur, comme ne nécessitant pas une notification immédiate.	L'investigateur doit communiquer au promoteur des informations complémentaires concernant les EIG.	L'investigateur doit répondre à toutes demandes d'informations complémentaires émanant du promoteur.
Quand	Sans délai à compter du jour où il en a connaissance.	Toute notification initiale doit être suivie rapidement dans un délai maximum de 15 jours à compter de la date de transmission de la notification initiale par un ou plusieurs rapports de suivi.	A réception sans délai.
Comment	Rapport écrit et signé à l'aide d'un formulaire spécifique de notification des EIG : <ul style="list-style-type: none"> ▶ soit en format papier ▶ soit en format issu de l'eCRF complété, validé, imprimé et signé par l'investigateur. Par télécopie au pôle Vigilance du DRCD au 01 44 84 17 99 . Si l'investigateur considère que l'EIG est lié aux actes ou procédures de la recherche ou aux médicaments expérimentaux / dispositifs médicaux, il transmet tout document (CRH, résultats biologiques...) pouvant être utile au promoteur. Ces documents doivent être anonymisés et complétés par les mentions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▶ acronyme de la recherche ▶ numéro et initiales du patient ▶ nom du notificateur ▶ description de l'EIG et date de survenue. 	Mêmes modalités	L'investigateur complète et signe le formulaire spécifique de demande d'informations complémentaires transmis par le promoteur. Ce formulaire complété est transmis au promoteur, par télécopie au pôle vigilance du DRCD au 01 44 84 17 99



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