

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur le CIC :
Épidémiologie Clinique / Essai clinique Saint-Étienne
CIC 1408
sous tutelle des
établissements et organismes :
Institut National de la Santé et de la Recherche
Médicale - INSERM
Université Jean Monnet Saint-Étienne - UJM

Campagne d'évaluation 2014-2015 (Vague A)

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Didier HOUSSIN, président

Au nom du comité d'experts,²

Éric VICAUT, président du comité

En vertu du décret n°2014-1365 du 14 novembre 2014,

¹ Le président du HCERES "contresigne les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts et signés par leur président." (Article 8, alinéa 5)

² Les rapports d'évaluation "sont signés par le président du comité". (Article 11, alinéa 2)

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité : Épidémiologie Clinique / Essai clinique Saint-Étienne

Acronyme de l'unité : CIC 1408

Label demandé : CIC

N° actuel : CIC 1408

**Nom du directeur
(en 2014-2015) :** M. Hervé DECOUSUS

**Nom du porteur de projet
(2016-2020) :** M. Bernard TARDY

Membres du comité d'experts

Président : M. Éric VICAUT, Université Paris Diderot, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris

Experts : M^{me} Claire BONITHON-KOPP, CIC CHU Dijon, Dijon

M. Thibaud DAMY, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Délégué scientifique représentant du HCERES :

M. Gérard BREART

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Frederic BOIRON, CHU Saint-Étienne

M^{me} Michèle COTTIER, Université de Saint-Étienne

M^{me} Samia DEGHMOUN, INSERM

1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC

Le CIC a été créé en février 2003 à partir des activités du Groupe de Recherche sur la Thrombose intégré à l'équipe d'accueil 3065 et de la Délégation Régionale à la recherche clinique pour développer la recherche clinique et épidémiologique dans le domaine de la thrombose veineuse. D'autres thématiques se sont progressivement intégrées au CIC incluant la recherche en prévention dans le cancer en 2008, la vaccinologie en 2008/9, puis en 2012, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la neurologie.

Les locaux du CIC se situent dans le bâtiment recherche et le bâtiment A de l'hôpital Nord du CHU de Saint-Étienne avec une surface total de 230 m². L'équipe Cancer est hébergée par le Centre Hygiène, émanation du cancéropole CLARA, chargé de la prévention des cancers.

Equipe de direction

M. Bernard TARDY (coordonnateur) et M. Hervé DECOUSUS (coordonnateur adjoint).

Nomenclature HCERES

CIC : Épidémiologie Clinique-Essai Clinique CIC 1408

Effectifs du CIC

Effectifs du CIC	Nombre au 30/06/2014	Nombre au 01/01/2016
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	10	12
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4 PH 13 ITA	4 11 ITA
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	3	
N5 : Autres chercheurs (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	10	3 PH non titulaires, 11 ITA
TOTAL N1 à N6	40	41

Effectifs du CIC	Nombre au 30/06/2014	Nombre au 01/01/2016
Doctorants	8	
Thèses soutenues	8	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans le CIC		
Nombre d'HDR soutenues	3	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	10

2 • Appréciation sur le CIC

Avis global sur le CIC

Le CIC a été créé autour d'une thématique de recherche centrée sur la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Il a incorporé au cours des dernières années d'autres thématiques correspondant aux axes prioritaires de l'hôpital qui l'héberge ou de son environnement immédiat : Cancérologie, Vaccinologie, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et Neurologie. Même si on peut noter une certaine hétérogénéité selon les thématiques, la production scientifique du CIC est indiscutablement excellente, tant en quantité qu'en qualité avec en particulier des publications dans les journaux médicaux à plus fort facteur d'impact (par exemple, co-authorship pour 11 articles dans le New England Journal of Medicine). A l'échelle nationale, le CIC 1408 coordonne ou est fortement impliqué dans des réseaux de recherche clinique bien structurés et a une visibilité nationale et internationale de tout premier plan. Le CIC est très bien intégré dans son environnement et apparaît comme un élément fédérateur de l'activité de recherche clinique tant à l'intérieur du CHU de St-Étienne que vis à vis du centre de cancérologie voisin. Le CIC est aussi très bien intégré dans l'environnement de recherche du site, chaque thématique étant adossée non seulement aux services et laboratoires hospitaliers concernés mais aussi à des équipes de recherche labellisées (EA 3065 Groupe de recherche sur la thrombose et pharmacologie des anticoagulants, EA 4624 Laboratoire interdisciplinaire d'études des nanoparticules aérosolisées LINA, EA3064 Groupe Immunité des muqueuses et agents pathogènes, Inserm U1028 centre de recherche en neurosciences de Lyon).

Le CIC 1408 apparaît donc comme une structure d'excellence dans le domaine de la recherche clinique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Très haut niveau de publication en recherche clinique.

Très forte implication dans des réseaux d'investigations cliniques (dont certains réseaux F-CRIN).

Très bonne capacité de mutualisation des compétences ayant permis d'intégrer les différents axes prioritaires du CHU au CIC.

Rôle fédérateur tant au sein du CHU qu'avec les structures hospitalières voisines.

Grandes possibilités de développement avec la création d'un pôle ingénierie en santé qui nécessitera certainement des approches complémentaires en recherche clinique.

Points faibles et risques liés au contexte

L'intégration de plusieurs thématiques nouvelles par rapport à celles qui existaient au moment de la création du CIC a certainement induit une certaine hétérogénéité. Celle-ci nécessite certainement une attention particulière pour permettre à l'ensemble des thématiques de se situer au niveau d'excellence de la thématique sur la maladie thromboembolique. La faible proportion de personnel pérenne constitue aussi un risque de fragilisation, d'ailleurs très commun pour toutes les structures de recherche clinique.

Recommandations

Au cours des prochaines années, le défi du CIC sera d'amener toutes ses thématiques au niveau d'excellence de publication et de reconnaissance internationale d'ores et déjà atteint par certaines d'entre elles. Même si la coordination du CIC évolue, le maintien et même le développement d'une mutualisation entre les différentes structures locales de recherche clinique ne pourra que favoriser le développement du CIC et plus globalement la qualité de la recherche clinique dans le CHU et dans son environnement. Il nous semble aussi très important que les tutelles hospitalières/universitaires/ EPST puissent s'impliquer fortement dans la construction d'un socle de personnel pérenne suffisant pour permettre les développements futurs de ce CIC qui contribue incontestablement à la visibilité nationale et internationale de l'université et du CHU. L'arrivée dans l'environnement immédiat du CIC de structures de recherche et développement dans le domaine des technologies médicales représente un potentiel de développement considérable pour le site et le CIC pourra, si on lui en donne les moyens, en être un des acteurs majeurs.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Globalement, le CIC est à l'origine de 145 publications lors du dernier contrat, dont 42 % sont de rang A et 18 % de rang B. Un membre du CIC est signataire en bonne position (1^{er}, 2^{ème} ou dernière) de 30 de ces publications. Il existe néanmoins des variations tant quantitatives que qualitatives selon les thématiques liées en partie à l'intégration récente de certaines d'entre elles dans le CIC.

Dans le domaine des maladies veineuses thromboemboliques (MVTE), la moitié des 90 articles publiés l'ont été dans des revues généralistes ou de spécialité à fort facteur d'impact (11 NEJM, Blood, Am J Respir Crit Care, J Thromb Haemost, J Clin Oncol.) témoignant du dynamisme et de la très grande qualité scientifique de cet axe de recherche qui s'appuie sur le GIRC Thrombose coordonné par le CIC de St-Étienne. Certains de ces travaux menés à l'échelle régionale ou nationale s'inscrivent dans le champ de l'épidémiologie clinique sur des problématiques encore méconnues (incidence des thromboses veineuses superficielles, par exemple) et/ou ayant un intérêt majeur pour les cliniciens (score de prédiction des thrombopénies induites par l'héparine). Une part importante de l'activité a aussi été consacrée aux essais thérapeutiques multicentriques académiques et industriels dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses reflétant la visibilité nationale et internationale du CIC dans le domaine et ayant conduit pour certains à des nouvelles recommandations (ex. : Fondaparinux dans le traitement des thromboses veineuses superficielles).

L'axe cancérologie est intégré au CIC depuis 2008. Dans le cadre du CIC, l'abord de la thématique cancérologie est mis en œuvre sous un angle essentiellement centré sur la santé publique (ex. : acceptation de la vaccination anti-HPV chez les médecins généralistes par les mères et les jeunes filles) ou la qualité de vie des patients. Par ailleurs, la mise en place d'essais d'intervention ambitieux visant à améliorer le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal, est source de retombées potentielles importantes dans l'accès au dépistage des personnes défavorisées.

La production scientifique du CIC dans cette thématique est encore limitée en quantité (19 articles) qui sont publiés dans des revues de niveau moyen à bon. Un élément très positif susceptible d'augmenter rapidement le niveau de publications est l'établissement de liens transversaux avec la thématique Thrombose et la thématique vaccinologie.

La thématique vaccinologie intégrée au CIC en 2008/9 est à l'origine d'un nombre assez restreint de publications mais dont certaines sont de grande qualité (AIDS, J Infect Dis).

La participation active du CIC aux différents projets du réseau REIVAC (dont il est le centre de ressources biologiques et où il joue le rôle de centre référent sur la vaccination anti-staphylococcique, et de laboratoire référent pour l'étude des réponses muqueuses post-vaccinales) devrait dynamiser à terme la production scientifique de cette thématique. Le CIC a déjà obtenu des résultats prometteurs publiés dans AIDS en 2013 sur l'effet neutralisant des IgA anti-MPER muqueuses qui pourrait être une piste de développement d'un vaccin anti-HIV.

La production scientifique citée dans le dossier pour l'axe Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est quantitativement limitée en raison de son intégration dans le CIC en 2012 mais de très grande qualité dans les meilleures revues généralistes ou de spécialité (NEJM, Infl Bowel Dis, Am J Gastroenterol, Clin Gastroenterol, etc.). Des résultats intéressants sur la pharmacocinétique de l'adalimumab en lien avec la réponse clinique ont conduit à la proposition d'un arbre décisionnel de thérapeutique dans les MICI (Am J Gastroenterol 2014). L'intégration du CIC dans le réseau GETAID (dont il est le centre de ressources biologiques et le laboratoire référent d'immunologie) est également une force pour l'avenir de la thématique.

La thématique Neurologie s'est aussi intégrée de façon récente (2012) au CIC 1408 avec déjà une vingtaine de publications dont plusieurs dans des revues à fort facteur d'impact (Stroke, Hum Brain Mapp, Neurology, etc.) issues de travaux initiés antérieurement ou de travaux en collaboration. En particulier, une étude multicentrique nationale sur l'AVC du nouveau-né a permis au porteur du projet de coordonner le centre national de référence des AVC de l'enfant. Une autre étude coordonnée par le CIC a permis de valider les critères diagnostiques des neuropathies sensitives dysimmunes et a conduit au dépôt d'un brevet en 2013. Les résultats d'un premier essai national comparant corticoïdes et immunoglobulines dans les polyradiculonévrites chroniques ont été présentés en 2014 à l'American Academy of Neurology.

Appréciation synthétique sur ce critère

La production scientifique du CIC est indiscutablement excellente, tant en quantité qu'en qualité, même si on peut noter une certaine hétérogénéité selon les thématiques. Les efforts de publication doivent être poursuivis pour les thématiques autres que la MVTE, en optimisant le choix du support éditorial notamment pour la thématique Cancer.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rôle de leader du CIC de Saint-Étienne dans le domaine des MVTE en France est incontestable. Ce CIC est à l'origine, avec le CIC de Brest, du réseau GIRC Thrombose créé en 2005. Ce réseau piloté par les responsables du CIC associe 12 CIC, de très nombreux services hospitaliers et diverses sociétés savantes françaises (société française de médecine vasculaire, groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose de la société nationale d'hématologie, APNET). La capacité du CIC et de son coordonnateur à fédérer les forces de recherche clinique dans le domaine de la thrombose veineuse a été reconnue par l'attribution fin 2013 du label FCRIN pour le réseau INNOVTE qui associe au GIRC thrombose des équipes de recherche fondamentale en biologie et imagerie avec pour mission de développer une recherche à l'échelle européenne. Trois projets européens ont été soumis à l'appel d'offres H2020 2014 dont 2 sont coordonnés directement par INNOVTE. Depuis 2009, outre sa participation à des nombreux PHRC, le CIC a conçu et piloté 3 PHRC nationaux, 2 PHRC-IR, 2 études translationnelles dans le domaine de la thrombose veineuse. Ce rôle de leader est également reconnu au travers de la coordination nationale du registre international de thromboses veineuses RIETE et de diverses études industrielles ainsi que la coordination internationale d'une étude industrielle (étude CALISTO). A noter par ailleurs, qu'un des membres de l'équipe coordonne au niveau national un référentiel de méta-analyses dans le domaine de la thrombose veineuse et des anticoagulants.

Plusieurs membres du CIC sont régulièrement invités dans des colloques internationaux et nationaux sur la thrombose veineuse (American Society of hematology, International Congress on thrombosis, International Symposium on women's health issues in thrombosis and haemostasis, etc.). Certains membres du CIC sont sollicités pour des expertises de CIC pour l'HCERES. Les membres du CIC1408 ne sont pas partie prenante dans la direction éditoriale de revues mais ils sont sollicités comme reviewers pour des revues de haut niveau (Blood, Chest, J Thromb Haemost, Lancet, Stroke, Thrombosis Res, etc.).

L'équipe cancer du CIC est un élément central de la plate-forme inter-régionale d'aide à la recherche clinique en oncologie, plus spécifiquement chargée des aspects de santé publique dans le cancerpôle CLARA et est membre d'un réseau regroupant des centres de prévention en oncologie de la région parisienne et du Sud de la France. L'équipe Cancer a conçu et coordonné 1 PHRC national (PEPS 2008) et a assuré la coordination nationale de 2 autres PHRC nationaux. Elle est par ailleurs impliquée dans de nombreuses études industrielles. Un aspect original lié à la forte dimension santé publique de certains membres de l'équipe est l'implication dans des études industrielles dans le domaine de la prévention des cancers dont la coordination nationale ou régionale est assurée par l'équipe. En effet, le responsable de l'équipe cancer exerce des responsabilités nationales dans des structures de santé publique (INPES, HCSP) et à la Ligue Nationale contre le Cancer et est régulièrement sollicité comme membre de commissions d'expertise de l'INCa.

Jusqu'à présent, l'équipe de vaccinologie a eu essentiellement un rôle de participant dans les études menées dans le cadre du réseau des CIC REIVAC sans être porteuse de projets propres. L'équipe de vaccinologie dispose d'une certaine reconnaissance nationale attestée par l'organisation à Lyon du congrès international VaxinEu, de la XVII^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse à St-Étienne et par l'invitation de deux de ses membres dans des manifestations scientifiques nationales sur le thème des interactions HIV/Muqueuses ou des vaccins anti-staphylocoques. L'équipe de vaccinologie est devenue le centre de référence biologique de REIVAC ce qui constitue un élément très important dans le développement de cette équipe.

L'équipe MICI exerce ses activités de recherche essentiellement dans le cadre du réseau GETAID (Groupe d'Études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif). Le porteur de cet axe a désormais des responsabilités au sein de ce réseau (vice-président du GETAID) et le CIC 1408 est le centre de ressources biologiques référent du réseau. Le CIC dispose donc d'une bonne visibilité nationale sur ce thème (coordination de deux études multicentriques françaises) mais également internationale. En effet, il coordonne une étude internationale promue par le CHU de St-Étienne et financée par l'industrie pour l'établissement d'un score prédictif d'activité sous thiopurines. Il participe à de nombreuses études industrielles internationales et assure la coordination nationale de l'une d'entre elles.

Enfin, l'équipe Neurologie du CIC a une bonne visibilité nationale attestée par son rôle de coordination du centre de référence des maladies neuromusculaires rares de la région Rhône-Alpes, d'une des 3 antennes du centre de diagnostic et traitement des syndromes neurologiques paranéoplasiques labellisés par la DGOS mais également du centre national de référence des AVC de l'enfant. L'un des membres est associé à un groupe européen PNSEuronetwork où il est en charge des neuropathies périphériques paranéoplasiques. Cette équipe coordonne 4 études multicentriques nationales dont un PHRC national et participe à 3 essais industriels dont un essai international. Plusieurs membres de l'équipe sont invités selon leur domaine de compétences dans des congrès internationaux (European stroke conference, Société européenne de neurologie pédiatrique, International Congress on neuromuscular diseases, etc.).

Appréciation synthétique sur ce critère

A l'échelle nationale, le CIC 1408 coordonne ou est fortement impliqué dans des réseaux de recherche clinique bien structurés (GIRC Thrombose, GETAID, REIVAC, centres de référence, etc.) et a acquis une visibilité nationale et internationale de tout premier plan dans le domaine des MVTE (labellisation FCRIN pour le réseau INNOVTE). Bien que le rayonnement des équipes qui ont rejoint plus récemment le CIC puisse apparaître, par comparaison, plus modeste, ces équipes ont démontré leur capacité à coordonner des projets nationaux, voire internationaux pour certaines d'entre elles (MICI et neurologie).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les thématiques du CIC sont en cohérence avec les axes d'excellence mis en avant dans le projet d'établissement 2013-2017. Le CIC est bien intégré dans l'environnement hospitalier et de recherche du site, chaque thématique étant adossée aux services et laboratoires hospitaliers concernés et à des équipes de recherche labellisées (EA 3065 Groupe de recherche sur la thrombose et pharmacologie des anticoagulants, EA 4624 Laboratoire interdisciplinaire d'études des nanoparticules aérosolisées LINA, EA 3064 Groupe Immunité des muqueuses et agents pathogènes, Inserm U1028 centre de recherche en neurosciences de Lyon).

Du fait de sa position de leader sur la thématique, l'équipe MVTE a participé activement à l'élaboration de nombreuses recommandations professionnelles sur la prise en charge de patients sous anticoagulants et la prévention des thromboses veineuses dans des groupes spécifiques de patients. Le CIC est impliqué dans la formation continue par le biais d'ouvrages ou de conférences sur la prise en charge des thromboses veineuses mais également sur les pathologies vasculaires cérébrales notamment chez l'enfant. Une ouverture vers la médecine générale s'est faite à l'occasion d'une étude épidémiologique sur les thromboses veineuses superficielles s'appuyant sur un réseau de médecins généralistes intéressés par la thématique thrombose veineuse.

L'équipe du CIC est impliquée dans le dépôt de plusieurs brevets dans le domaine de la vaccinologie et du traitement de la thrombose. Le CIC a montré son attractivité pour l'industrie pharmaceutique, particulièrement remarquable dans le domaine de la thrombose mais également bien visible pour les autres thématiques. On notera que les travaux menés au CIC ont contribué au projet d'implantation d'une start-up, EMOSIS, lauréate du concours national d'aide à la création d'entreprise innovante 2014, dont l'objectif sera de développer et commercialiser des tests de diagnostic in vitro innovants en hémostase.

Bien que l'ouverture vers le grand public soit encore modeste pour certaines thématiques, des actions tout à fait remarquables ont été faites dans le domaine de la prévention du cancer par l'intermédiaire du centre régional de prévention du cancer (centre Hygée) au travers de l'organisation de modules pédagogiques sur les facteurs de risques, le dépistage ou le traitement des cancers et de la création d'un réseau d'entreprises citoyennes comme support financier et vecteur de diffusion de l'information auprès du grand public. Le développement d'un axe de recherche dans la prévention du cancer basé sur des navigateurs (c.à.d. des relais de la politique de prévention issus du tissu social de la population concerné) est un sujet original en France et très significatif quant aux interactions d'un Centre de cancérologie avec son environnement.

Il faut souligner aussi l'implication des membres de l'équipe Neurologie dans des associations de malades telles que l'ARSLA (sclérose latérale amyotrophique) et l'AFM.

Appréciation synthétique sur ce critère

Le CIC est très bien intégré dans son environnement et cette intégration a été soulignée par les différentes tutelles, qu'elles soient hospitalières ou universitaires.

D'un point de vue fonctionnel, l'intrication des médecins des équipes du CIC dans les différents services nous semble un élément important pour l'efficacité de son activité de recherche clinique.

Dans la particularité de son environnement, il faut aussi souligner le rôle qu'a le CIC dans les liens entre le CHU et l'institut de cancérologie ainsi que l'ouverture vers la médecine de ville dont témoignent certains projets de recherche.

La mise en place dans l'environnement immédiat du CIC d'un centre de recherche du pôle santé de l'école des mines représente aussi une possibilité de développement extrêmement important pour le CIC en particulier dans le domaine des dispositifs médicaux.

Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC

La description de la gouvernance manque un peu de clarté dans le dossier écrit, mais certains aspects ont été précisés lors de la visite. Le CIC est placé sous la responsabilité d'un coordonnateur et d'un coordonnateur adjoint. Le rôle des 2 médecins délégués dans l'organisation du CIC n'est pas détaillé. Au vu du règlement intérieur, il semble que les différentes thématiques soient autonomes aussi bien sur le plan scientifique que financier. Toutefois, leur responsable est intégré dans le conseil scientifique du CIC, composé par ailleurs du médecin coordonnateur et des 2 médecins délégués, qui se réunit au moins 3 fois /an et est chargé de définir la politique scientifique du CIC. Un comité de coordination est également mentionné dans le règlement intérieur dont la composition et le rôle ne sont pas précisés alors que le dossier mentionne un comité de pilotage composé d'un représentant des médecins, ARC, TEC, statisticien et secrétaire qui se réunit 1 fois/mois. Les coordinateurs et médecins délégués sont assistés par le comité technique, chargé de sélectionner et de suivre les projets réalisés au sein du CIC avec des réunions trimestrielles.

Un certain nombre de ressources humaines et matérielles sont mutualisées entre les différentes thématiques et, le cas échéant, avec l'unité de recherche clinique, innovation et technologie (URCIP). C'est le cas notamment pour les personnes compétentes en statistiques et/ou en méthodologie mises à la disposition des 5 thématiques avec l'appui plus spécifique des méthodologistes du centre Hygée pour l'épidémiologie. Les personnels en charge des tâches administratives et réglementaires ainsi que du suivi des contrats de TEC et ARC sont mutualisés avec l'URCIP tandis qu'une technicienne de laboratoire est à la disposition des 5 thématiques.

Au total, on comprend que l'organisation actuelle du CIC a été conçue afin de répondre de façon pragmatique à plusieurs problématiques :

- la succession du coordinateur précédent tout en continuant à faire bénéficier la structure de ses compétences, de sa reconnaissance scientifique, et de son expérience. Cela a abouti à son positionnement sur un poste de coordinateur adjoint ;
- la nécessité de répondre à un large accroissement du champ thématique du CIC sans accroissement proportionnel de ressources. La réponse à cette nécessité a été possible par une politique de mutualisation, basée sur une direction largement commune entre le CIC et l'URCIP ;
- lors de la visite, les personnels non médicaux ont fait état de l'importance qu'avaient pour eux les réunions mensuelles de comité de pilotage dont on peut bien imaginer l'impact en termes d'organisation des plannings de travail pour des activités mutualisées. Le personnel a aussi insisté sur son implication dans des activités de formation vis-à-vis des autres secteurs de l'hôpital impliqués dans la recherche clinique ;
- le problème du manque de possibilité de « pérennisation » du personnel a été souligné lors de la visite. La volonté du CHU de répondre à ce problème par un plan annuel de titularisation a été mentionnée par le Directeur de l'hôpital au moment de la visite ;
- le CIC dispose de locaux spécifiques « centralisés » en connexion avec l'URCIP mais il dispose aussi de divers locaux disséminés dans l'hôpital et correspondant à chacune de ses tâches thématiques. Lors de la visite, il n'a pas été mentionné de problèmes spécifiques liés aux locaux.

Aucun site Web n'est mentionné dans le dossier.

Appréciation synthétique sur ce critère

L'organisation de la vie du CIC est basée sur une mutualisation forte des activités apparaissant comme une réponse optimale à l'accroissement important de ses axes thématiques. Les comités de pilotage mensuels apparaissent comme un élément très important dans la gestion de cette mutualisation. Les autorités de tutelles devraient favoriser une amélioration du rapport entre personnel pérenne et CDD.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Au cours du précédent contrat, le CIC a eu une activité soutenue de formation à et par la recherche en accueillant 16 doctorants répartis sur toutes les thématiques à l'exception des MICI, ayant conduit à une soutenance pour 8 d'entre eux (8 en cours avec soutenance prévue entre 2015 et 2017). Le CIC a également accueilli 13 masters 2 et 6 masters 1.

Outre leur implication dans la formation à la recherche clinique et épidémiologique dans le cadre du cursus médical, certains membres du CIC ont également des responsabilités dans le Master 1 et 2 de santé publique et dans le Master 2 recherche en infectiologie fondamentale de l'Université de Lyon 1 ainsi que dans divers DU (prévention) ou DIU (éducation du patient).

Un point fort méritant d'être souligné est l'implication d'un des membres du CIC (co-porteur) dans la création d'un projet de Master européen Erasmus en vaccinologie (Master LIVE) qui sera redéposé à l'appel d'offres 2015. La labellisation de ce projet pourrait contribuer grandement à l'attractivité du CIC en termes de formation.

Plus spécifiquement, des formations à la recherche clinique sont dispensées dans le cadre du DIU FARC/TEC (data management), et de façon plus ponctuelle, au sein du CHU et de l'école d'infirmières tandis que des cours sur la réglementation des essais cliniques sont organisés à la faculté de droit. Le CIC accueille chaque année 2 à 3 stagiaires ARC/TEC, répartis entre les thématiques selon les besoins.

Appréciation synthétique sur ce critère

Au cours du précédent contrat, le CIC a eu une activité soutenue de formation à et par la recherche en accueillant un nombre important d'étudiants tant en Master qu'en doctorat, tout en contribuant à la formation des personnels de recherche.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La principale originalité du CIC 1408 est de s'appuyer sur des réseaux nationaux très actifs et bien structurés dans lesquels les membres du CIC ont un rôle de leader (GIRC Thrombose, centres de référence des AVC de l'enfant, centre de référence des maladies neuromusculaires rares) ou exercent des responsabilités (GETAID, REIVAC). Cette structuration a pour effet de dynamiser la politique scientifique du CIC et de permettre la mise en place d'études cliniques multicentriques favorisant la lisibilité du CIC à l'échelle nationale et internationale.

De plus, la labellisation FCRIN du réseau INNOVTE, piloté par le coordonnateur actuel du CIC 1408, et du réseau I-REIVAC représente un atout supplémentaire permettant d'accroître le développement de projets européens/internationaux académiques ou industriels dans le domaine des MTVE et de la vaccinologie.

Pour la thématique MVTE, la dynamique internationale amorcée lors du précédent contrat s'est renforcée, notamment grâce au réseau INNOVTE, avec 3 projets de dimension européenne potentielle, dont un coordonné par le CIC 1408, portant sur les stratégies thérapeutiques chez les femmes enceintes à risque de thrombose, la prophylaxie anti-thrombotique chez les patients âgés hospitalisés (financement PHRC 2013) et la création/validation d'un score de prédiction de la durée du traitement anticoagulant. Deux études nationales sont portées par ce réseau, une étude de pharmaco épidémiologie dans l'embolie pulmonaire coordonnée par un membre du CIC et une étude génétique en tant que centre participant en attente de financement. Enfin, deux essais thérapeutiques internationaux financés par l'industrie dans le domaine de la prophylaxie anti-thrombotique seront coordonnés par le CIC 1408.

Des développements européens sont également envisagés dans les thématiques Neurologie et MICI. C'est le cas notamment dans la thématique Neurologie avec un projet de cohorte nationale sur les neuropathies périphériques rares dont une extension à l'échelle européenne est prévue et un projet sur les encéphalites auto-immunes dont la lettre d'intention a été acceptée dans le cadre d'Horizon 2020. Pour les MICI, une étude européenne sur le vécu des patients traités par bio similaires est également prévue.

Si aucun développement européen n'est envisagé pour l'instant en vaccinologie, le projet scientifique comprend trois nouveaux essais financés par l'industrie et coordonnés par le CIC évaluant un vaccin anti-staphylococcique dans la prévention des infections post-opératoires, et des stratégies vaccinales de type prime-boost anti-pneumococcique dans les MICI.

Aucun projet scientifique dans le domaine de la cancérologie n'est développé dans le dossier. Toutefois, la visite a permis de préciser les projets en cours incluant notamment des essais d'intervention en prévention d'envergure comme le projet COLONAV, financé par l'INCa et la Ligue Nationale contre le Cancer, visant à évaluer l'intérêt des navigateurs de santé pour améliorer la participation au dépistage du cancer colorectal chez les personnes défavorisées.

La cohérence globale du projet reste un peu superficielle même si l'on peut noter l'existence de synergies certaines entre thématiques qui auraient mérité d'être plus détaillées.

Appréciation synthétique sur ce critère

Le projet scientifique dans sa globalité thématique aurait gagné à mettre en évidence de façon plus développées les interfaces et synergies possibles entre les différentes thématiques et à mettre en perspective de façon plus précise les différentes approches utilisées (essai randomisé, recherche translationnelle, épidémiologie) dans la démarche scientifique autour de chaque thématique.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mercredi 11 février 2015, à 08h30

Fin : Mercredi 11 février 2015, à 16h30

Lieu de la visite Saint-Étienne

Institution : Hôpital NORD – CHU de Saint-Étienne

Adresse : 120, avenue Albert Raimond – 42055 Saint-Étienne

Locaux spécifiques visités

Locaux du CIC.

Déroulement ou programme de visite

La première partie de la visite a permis un exposé détaillé des activités déployées par le CIC autour de ses différentes thématiques.

Le programme des présentations était le suivant :

- présentation de l'historique, de l'organisation et du fonctionnement par M. Bernard TARDY coordinateur et M. Hervé DECOUSUS ;
- pour chacune des thématiques, le responsable a présenté le bilan d'activité, les faits marquants, les projets et perspectives.

La deuxième partie de la visite a permis de rencontrer l'ensemble des autorités de tutelles. Enfin, une visite des locaux et un entretien avec l'ensemble du personnel, en l'absence des responsables a permis d'apprécier l'adhésion des personnels à la structure.

5 • Observations générales des tutelles



Direction générale de l'offre de soins



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Vos réf : S2PUR160010999 - CIC 1408 EC Saint Etienne -
0755364Y -

Au Comité de l'évaluation du HCERES
du CIC de Saint Etienne

Nos réf. : CLM/OL/SB/SD/2015-192
Dossier suivi par :
Claire Lévy-Marchal (Inserm)
01 44 23 67 55 / claire.levy-marchal@inserm.fr
Olivier Louvet (DGOS)
01 40 56 44 09 / DGOS-PF4@sante.gouv.fr

Paris, le 20 mai 2015

**Objet : Evaluation HCERES – Réponse du porteur de projet du CIC Saint Etienne au rapport
d'évaluation**

Mesdames, Messieurs,

Veillez trouver ci-dessous, les commentaires du porteur de projet du CIC de Saint Etienne au rapport
émis par le comité d'évaluation du HCERES.

Veillez agréer, Mesdames, Messieurs, mes cordiales salutations.

Claire LEVY-MARCHAL
Responsable du Pôle Recherche Clinique

**CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE
(CIC 1408)**

HCERES
Evaluation des Entités de Recherche
20 rue Vivienne
75002 PARIS

HÔPITAL NORD
Bâtiment Recherche
Saint Priest en Jarez

Coordonnateur :
Pr. Bernard TARDY

Coordonnateur-adjoint :
Pr. Hervé DECOUSUS

Médecins délégués :
Dr. Andréa BUCHMULLER
Dr. Adel MERAH

Département statistiques :
Mme Emilie PRESLES
Mme Silvy LAPORTE

Attachées
de Recherche Clinique et
Techniciennes de Recherche
Clinique :
M. Madjid AKROUR
Mme Corinne BERNABE
Mme Carole CHAUVET
Mme Maelle DETOC
Mme Séverine MARCHAND
Mme Juanita TECHER

Infirmières :
Mme Anne ASSAF
Mme Dalila LEMOUCHE

Laboratoire de Recherche en
Hémostase :
Dr Brigitte TARDY-PONCET
Mme Caroline CHAUDIER

Secrétariat :
Mme Edith VENET
Mme Sandrine AYALA

Tél : 04 77 12 77 88
Fax : 04 77 12 78 20
E-mail : cic@chu-st-etienne.fr

Thématique Thrombose :
Pr Hervé DECOUSUS
Dr Sandrine ACCASSAT
Dr Andréa BUCHMULLER
Dr Adel MERAH

Thématique Cancer :
Pr Franck CHAUVIN
Dr Aurélie BOURMAUD

Thématique Vaccinologie
Pr Frédéric LUCHT
Dr Pascale FOUILLOUX
Dr Stéphane PAUL

Saint Priest en Jarez,
le 19 mai 2015

Objet : S2PUR160010999 – CIC1408 – EPIDEMIOLOGIE
CLINIQUE/ESSAIS CLINIQUES SAINT-ETIENNE – 0755364Y
Références : BT-HD/EV – 2015-016

Madame Monsieur

Nous avons lu avec attention le rapport du comité d'évaluation de l'HCERES et nous nous réjouissons que le CIC 1408 apparaisse donc comme une structure d'excellence dans le domaine de la recherche clinique.

Nous avons pris en compte les remarques du comité concernant notamment la nécessité d'un socle pérenne en personnel. Malheureusement après avoir rencontré à plusieurs reprises notre tutelle hospitalière, aucune titularisation de personnel ne sera effectuée sur l'année 2015. Un plan de titularisation devrait nous être proposé courant 2016.

Il a été fait également mention de l'absence de site Web dédié. En fait, le CIC 1408 apparaît dans le site web du CHU de Saint Etienne (<http://www.chu-st-etienne.fr/>) mais nous reconnaissons que peu d'informations y sont détaillées. Le développement d'un site Web propre au CIC 1408 sera donc un nouvel objectif au cours des prochaines années.



Si l'évaluation individuelle de chacune des 5 thématiques développées au sein de notre CIC est très positive, le comité aurait souhaité que les interfaces et synergies possibles entre les différentes thématiques soient plus développées et que les différentes approches utilisées (essai randomisé, recherche translationnelle, épidémiologie) dans la démarche scientifique autour de chaque thématique soient plus précises.

Enfin, nous reconnaissons que nous avons plus développé nos projets scientifiques, dans chacune des thématiques, sur la base des réseaux que nous coordonnons sur le plan international et national (INNOVTE, GIRC thrombose, Plateforme du Cancéropole Lyon, Auvergne, Rhône-Alpes, Centre de référence des AVC de l'enfant, Centre de référence des maladies neuromusculaires rares pour la région Rhône- Alpes) ou des réseaux auxquels nous participons (REIVAC, GETAID). Nous avons également indiqué que nos projets futurs reposaient en partie sur le fait que notre CIC avait été choisi comme Centre de Ressources Biologiques pour la vaccinologie et les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

En fait, notre projet est de développer la même démarche que nous avons utilisée dans la maladie veineuse thromboembolique, et notamment les thromboses veineuses superficielles, c'est à dire d'aborder chaque sujet dans chacune des 5 thématiques selon une démarche associant essai thérapeutique et étude épidémiologique et recherche translationnelle. De plus, comme nous l'avons déjà entrepris, le socle représenté par les réseaux nationaux développés dans chacune des thématiques et les équipes de recherche labellisées qui y sont associées devraient nous permettre d'optimiser une recherche « trans-thématique ».

A titre d'exemple, le registre Oncocip, que nous dirigeons, devrait permettre dans un 1^{er} temps d'identifier les malades cancéreux à haut risque de thrombose de chambre implantable puis dans un 2^{ème} temps de réaliser un essai thérapeutique. Rappelons qu'à l'heure actuelle, les quelques essais thérapeutiques réalisés dans ce domaine n'ont pas permis de conclure sur l'intérêt d'un traitement anticoagulant notamment en raison d'une grande hétérogénéité des types de cancer et des caractéristiques des patients. Dans le même temps, à partir d'échantillons de plasma recueillis chez des patients inclus dans le registre Oncocip, nous essayons de mettre en évidence sur le plan biologique quels pourraient être les déterminismes de ces thromboses avec notamment la recherche d'une résistance acquise à l'inhibiteur du facteur tissulaire. Cette même démarche est en cours chez les patients atteints de maladie inflammatoires chroniques de l'intestin où le risque

de thrombose veineuse est jugée trois fois supérieur à celui de la population normale mais où aucune donnée épidémiologique ne permet à ce jour d'identifier les patients à risque.

En restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de nos salutations dévouées les meilleures.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Hervé Decousus', with a large, sweeping initial 'H' and a long horizontal stroke extending to the right.

Pr Hervé DECOUSUS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernard Tardy', with a large, stylized initial 'B' and a long horizontal stroke extending to the right.

Pr Bernard TARDY