

HCERES

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

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur le CIC :
Centre d'Investigation Clinique de Besançon
CIC 1431

sous tutelle des
établissements et organismes :

Institut National de la Santé Et de la Recherche
Médicale - INSERM

Université de Franche-Comté – UFC

Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Établissement Français du Sang de
Bourgogne-Franche-Comté

Campagne d'évaluation 2015-2016 (Vague B)

HCERES

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

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Michel Cosnard, président

Au nom du comité d'experts,²

Marlène Durand, présidente 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 du CIC : Centre d'Investigation Clinique de Besançon

Acronyme du CIC : CIC

Label demandé : Renouvellement à l'identique

N° actuel : 1431

Nom du directeur
(2015-2016) : M. Jean-Marc CHALOPIN

Nom du porteur de projet
(2017-2021) : M. Emmanuel HAFFEN

Membres du comité d'experts

Présidente : M^{me} Marlène DURAND, CHU de Bordeaux

Experts : M. Fabrice CARRAT, CHU APHP St-Antoine

M. Bruno FRANÇOIS, CHU de Limoges

M. Jean-Christophe GRIS, CHU de Nîmes

Délégué scientifique représentant du HCERES :

Mr Gérard BREART

Représentants des établissements et organismes tutelles du CIC :

M. Jacques BAH, UFC, CRBSP

M^{me} Chantal CARROGER, CHRU de Besançon

M^{me} Marie-Ange LUC, Inserm Franche-Comté

M. Pascal MOREL, EFS Franche-Comté

1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC

Le CIC de Besançon résulte de la création successive du CBT-506 en 2005 (renouvelé en 2009) puis du CIT-808 en 2008.

Les CBT et CIT ont été renouvelés en 2012 puis regroupés et renommés en CIC-1431 en 2014.

Le CIC est situé sur les sites de l'Hôpital St-Jacques pour la partie administrative, et du Pôle de Santé Jean Minjoz pour les essais cliniques et plusieurs plateformes. Ses axes thématiques sont étroitement liés aux plateformes (ITAC, biomonitoring, EPSI, CERT), équipes et instituts de recherche locaux (FEMTO-ST, CLIPP EFS, UMR 1098, UMR6174). Une partie des personnels est affectée dans ces structures qui accueillent des projets du CIC.

Le CIC-1431 dépend du CHRU de Besançon, de l'Université de Franche-Comté, de l'Inserm et de l'Établissement Français du Sang (EFS) Bourgogne Franche-Comté.

Équipe de direction

Le CIC-1431 est dirigé par M. Jean-Marc CHALOPIN, le module BT par M. Jean-Marc CHALOPIN (assisté du coordonnateur adjoint M. Éric TOUSSIROT, et de la pharmacienne déléguée M^{me} Delphine BINDA), et le module IT par M. Lionel PAZART (assisté du co-coordonnateur M. Emmanuel HAFFEN, et du coordonnateur technique M. Bruno WACOGNE).

Pour le prochain contrat, le nouveau coordonnateur du CIC sera M. Emmanuel HAFFEN (co-coordonnateur actuel du CIC-IT) avec l'assistance de M. Jean-Marc CHALOPIN. Ceci laisse présager d'une transition dans la continuité, favorable à la poursuite des activités de l'ensemble du CIC.

Nomenclature HCERES

SV1_L S6 Immunologie, Infectiologie

SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie

SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique

Domaine d'activité

Domaines scientifiques : Biologie, médecine et santé

Secteurs disciplinaires : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Domaines applicatifs : Santé humaine et animale, alimentation, agriculture, pêche, agroalimentaire et biotechnologies

Mots clefs : Biothérapies, innovations technologiques, éthique médicale, recherche translationnelle, ingénierie biomédicale

Effectifs du CIC

Composition du CIC	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	7	7
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	12	12
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	29	
N7 : Doctorants	9	
TOTAL N1 à N7	59	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	

Bilan du CIC	Période du 01/01/2010 au 30/06/2015
Thèses soutenues	3
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	9
Nombre d'HDR soutenues	2

2 • Appréciation sur le CIC

Introduction

Les deux thématiques principales du CIC de Besançon, Biothérapie et Innovation Technologique, s'articulent autour de la greffe hématopoïétique et de la transplantation d'organes et de tissus pour le module Biothérapies (BT), de la micro-technique et des nanotechnologies pour le module Innovation Technologique (IT).

Comme recommandé lors de l'évaluation 2011 du CIC, la politique scientifique s'est resserrée autour des axes les plus porteurs :

- transplantation, inflammation, cancer et interactions entre ces axes (5 programmes phares) pour le module Biothérapie ;

- microsystèmes intelligents, imagerie fonctionnelle, outils d'analyse pour l'évaluation de la conscience et les interactions avec les axes du module Biothérapies (4 programmes phares) pour le module Innovation Technologique.

Ces axes ont été développés et confortés par un adossement fort à des structures de recherche reconnues : l'Établissement Français du Sang (EFS) et l'unité Inserm UMR 1098 « Interaction Hôte-Greffon-Tumeur et Ingénierie

Cellulaire et Génique » pour le module BT, les filières de formation du domaine biomédical et de la microtechnique de l'Université de Franche-Comté (UFC) et l'UMR 6174 UFC/CNRS de l'Institut FEMTO-ST pour le module IT.

Cet environnement a été favorable au développement de thèmes d'excellence autour des MTI et dispositifs médicaux combinés actifs et intelligents, des outils diagnostiques et thérapeutiques dans les pathologies inflammatoires et les cancers, des bio-marqueurs à visée diagnostique et pronostique, et/ou susceptibles de constituer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Une augmentation des efforts de publication, tant en qualité qu'en quantité, est constatée (score SIGAPS moyen évoluant de 151,4 à 480).

Enfin, de nombreuses actions de communication à vocation scientifique et de vulgarisation ont été mises en œuvre (presse écrite et audio-visuelle, organisation de congrès et salon - MEDTEC, site web), augmentant considérablement la visibilité du CIC aux niveaux loco-régional, national et international.

L'ensemble de toutes ces évolutions très favorables concorde avec les recommandations émises lors de l'évaluation du CIC réalisée en 2011.

Avis global sur le CIC

Le CIC de Besançon fournit une activité scientifique de haut niveau, reconnue dans ses domaines d'excellence, qui se traduit par de bonnes performances en termes de valorisation (publications, brevets) et de rayonnement local, national et international. Sa production scientifique s'est majorée tant en quantité qu'en qualité. Les projets annoncés sont attractifs et prometteurs.

L'articulation entre les équipes constitutives du CIC mais aussi avec celles du proche environnement scientifique et industriel (unités de recherche, plateformes, université, partenaires institutionnels et industriels) est forte, dynamique et cohérente. Le CIC est très bien implanté eu sein du terroir franc-comtois, riche en compétences dans les domaines des micro-technologies et de la thérapie cellulaire/transplantation.

Chacun des 2 modules BT et IT est efficace dans sa mission de soutien et valorisation à/de la recherche translationnelle dans leurs axes thématiques respectifs. Certains axes sont développés en commun, grâce au dynamisme du personnel (qui a été renforcé) et à une bonne communication et gouvernance interne au CIC. La transition, anticipée et sereine, entre l'ancien et le nouveau coordonnateur du CIC est un atout pour la continuité des activités du CIC.

Le soutien des tutelles locales (CHRU de Besançon et UFC) et du partenaire EFS est indéniable tant dans l'accompagnement stratégique, la gestion des RH que dans le financement.

Le projet scientifique du CIC est cohérent : il prévoit la poursuite de ses missions dans ses axes d'excellence, avec toujours une forte interaction avec les différentes plateformes, et auquel s'adosse un effort de structuration de la recherche clinique en continuité de la DRCI du CHRU.

Points forts et possibilités liées au contexte

Production et qualité scientifiques :

- le CIC possède une expertise très pointue dans les axes transplantation/greffe, biothérapie des pathologies inflammatoires, en onco-hématologie, papillomavirus humains et assistance médicale à la procréation d'une part, mais aussi dans les axes microsystemes et qualification biologique, technologie en neuro-psychiatrie, d'autre part ;
- l'axe « éthique et progrès médical » est une opportunité à développer ;
- l'axe émergence est un outil intéressant facilitant la flexibilité et l'adaptation à de nouveaux projets ;
- la multidisciplinarité des compétences est une réalité quotidienne, les projets associant cliniciens, ingénieurs, biologistes et personnels de recherche clinique.

Rayonnement et attractivité académiques :

- des collaborations internationales sont établies (Thaïlande, Brésil, Canada, Maroc, Suisse) ;
- le CIC participe à des projets européens (ITECH, VIAMOS, μ RALP) ;

- le CIC participe à, et anime, des réseaux nationaux thématiques (CIC-IT, REIVAC, F-CRIN, ECRIN) ;
- le CIC participe à, et anime, des structures locales (SFR, FHU, Labex).

Interactions avec l'environnement social, économique et culturel :

- il existe une « Fondation Université » pour le mécénat et le financement de projets ;
- le CIC a de nombreux partenariats avec l'environnement industriel dans les domaines de la microtechnologie ;
- le CIC a une communication soutenue vers la communauté scientifique et le grand public.

Organisation et vie de l'entité :

- le module BT a des interactions très fortes avec l'EFS, et un appui efficace sur les plateformes ;
- l'existence d'un CRB (à Dijon) est un plus ;
- l'organisation du CIC est souple et réactive : interactions et veille scientifique et technologique dans les structures partenaires ;
- il y a une continuité dans le changement de l'équipe coordonnatrice ;
- l'équipe a un bon esprit de corps ;
- l'équipe, de grande taille, est constituée en grande partie de jeunes, avec peu de turnover ;
- il y a un bon soutien RH dans l'organisation du travail (télétravail) et des missions, et dans l'évolution des carrières ;
- les équipements sont adaptés ;
- le soutien des tutelles locales (MERRI et SIGAPS entrant dans le budget du CIC) est important ;
- le budget est conséquent (10 M€ en 6 ans) grâce aux succès aux appels d'offre et aux conventions de collaboration avec des partenaires privés.

Implication dans la formation par la recherche :

- des doctorants sont accueillis (via les unités Inserm qui ont la reconnaissance de l'école doctorale) ;
- le CIC accueille des stagiaires d'école d'ingénieurs.

Stratégie et perspectives scientifiques à 5 ans :

- elles sont basées sur la continuité dans les axes d'excellence ;
- les activités vont se concentrer sur un moins grand nombre d'axes.

Points faibles et risques liés au contexte

Rayonnement et attractivité académiques :

- le CIC n'a pas assez de projets européens, notamment en coordination.

Organisation et vie de l'entité :

- le CIC n'a pas de « business model » ;
- il y a une multiplicité des sous structures et problème de détermination du périmètre, global mais aussi pour les fonctions support, en particulier dans l'axe transversal couvert par la plateforme d'investigation clinique ;
- la fusion des régions : une restructuration est envisageable et il y a un risque de compétition avec le CIC de Dijon ;
- le déploiement géographique des équipes a une évolution incertaine (regroupement ou pas sur un même site) ;

- le système qualité est à construire : le CIC 1431 est en retard sur ces homologues dans ce domaine et cela peut être un point négatif pour certains projets et pour le développement futur du CIC ;
- l'attribution des MERRIs se fera sur missions et non aux structures à partir de 2016 ;
- le CIC 1431 dépend étroitement de l'EFS dont la politique n'est gérée ni par l'état ni par les tutelles du CIC) : son désengagement pourrait être très préjudiciable au CIC ;
- l'organisation autour du système d'information et de la gestion des données est à clarifier ;
- la gestion RH manque de clarté (à l'échelle des structures employeur) ;
- les lits d'investigation clinique pour essais de phase précoce dont l'ouverture est prochaine sont en nombre insuffisant pour que le CIC soit attractif et compétitif.

Stratégie et perspectives scientifiques à 5 ans :

- la structuration de la plateforme d'investigation clinique n'est pas aboutie.

Recommandations

Le comité d'experts recommande de :

- clarifier le périmètre global du CIC vis-à-vis des plateformes et de ses partenaires, notamment le CRB ;
- clarifier le positionnement de l'axe « Emergence » ;
- clarifier la gestion financière (budget à établir avec la balance dépenses/recettes, par postes de dépenses) ;
- envisager le développement au sein du CIC d'une plateforme d'investigation clinique plus importante en collaboration avec la DRCI, avec, entre autres, un nombre supérieur de lits spécifiquement dédiés à l'investigation ;
- réfléchir à une unicité de lieux géographiques ou tout au moins une clarification de la politique de gestion des locaux ;
- réfléchir à l'opportunité d'une vision régionale et inter régionale (Dijon et GIRCI) tout en étant attentif aux risques de dispersions thématiques, géographiques et humaines.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La production scientifique du CIC 1431 est abondante, avec 300 publications (165 signées en premier ou dernier auteur par un membre du CIC) de janvier 2010 à juin 2015 dans des revues scientifiques internationales, et de haut niveau puisque 51 % d'entre elles ont un IF supérieur à 3 et 17 % un IF supérieur à 5 (notamment N Engl J Med, J Am Soc Nephrol, Leukemia, Blood, Radiology, Br J Psychiatry, Laser Physics Letters). Cela se traduit par un doublement des points SIGAPS correspondants. Ces publications sont pour la majorité liées à des travaux émanant directement des activités du CIC et le reflet d'une recherche de pointe dans les axes thématiques du CIC.

Des innovations sont à noter plus particulièrement : un candidat vaccin anti cancer (UCPVAX) et la greffe de tissu ovarien (DATOR), le SmarTTransfuser ou les projets μ RALP et Reve.

Appréciation sur ce critère

Le CIC est capable de produire des travaux de grande qualité et de publier dans des revues scientifiques de notoriété internationale, et de haut niveau dans les domaines scientifiques propres à son activité. Cette excellence scientifique se traduit aussi par du transfert technologique pour plusieurs projets phares à potentiel national et international.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le CIC 1431 a mis en place une stratégie pour augmenter son attractivité au niveau international, pour susciter des collaborations, accueillir des chercheurs et des étudiants venant des 3 continents. L'implication du CIC dans les projets européens reste cependant modeste et sans rôle de coordination de projet. Le CIC ne néglige pas pour autant son rayonnement régional, par des actions nombreuses de communication et de structuration de la recherche, et national par une participation dynamique à plusieurs réseaux thématiques. Le CIC a su créer des liens étroits avec tous ses partenaires locaux.

L'équipe qui pilote le CIC-1431 montre volontarisme et dynamisme dans le développement de collaborations aux niveaux local/régional (par la participation à une SFR, un Labex, à 2 FHU), national (en tant que membre de plusieurs réseaux thématiques, et direction du réseau des Centres Experts de la fondation FondaMental) et international (par des collaborations avec plusieurs universités étrangères, en Asie, en Europe et en Amérique, et la participation au projet européen ITECH, VIAMOS, μ RALP).

L'obtention de nombreux financements sur appel d'offre (FP7, FUI, ANR, PHRC, OSEO) est un gage de qualité, d'originalité et d'innovation dans les recherches financées.

Dans le cadre de ces collaborations, deux membres éminents des communautés scientifiques thaïlandaise et italienne ont été nommés Professeurs Honoris Causa de l'Université de Franche-Comté, et le Dr Lionel PAZART du CIC-IT a été nommé professeur associé à l'Université de Chang Mai.

Quatre-vingt dix stagiaires ont été accueillis pendant le dernier contrat, dont des internes (deux en année médaille d'or), des étudiants d'écoles d'ingénieurs et plusieurs thèses ont été conduites en cotuelles avec des universités étrangères.

Plusieurs projets ont reçus des prix valorisant leur innovation lors de congrès spécifiques à leurs disciplines, et deux ont été aussi retenus pour communication aux 50 ans de l'Inserm.

Le rayonnement du CIC se traduit aussi par l'organisation de manifestations (congrès, salons, séminaires) de niveau régional, national et international, et de rencontres annuelles entre les 4 modules des 2 CIC de Besançon et Dijon.

De plus, cette reconnaissance de la qualité scientifique des membres du CIC se traduit par leur participation (chercheurs et enseignants-chercheurs) à plusieurs activités d'expertise auprès des instances de la recherche (Inserm, ANR, Ministère, DIRC) et de revues scientifiques internationales.

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

Le CIC 1431 est très bien intégré au sein de son écosystème économique, très structuré par un cluster d'entreprises, connecté au monde universitaire et doté d'un pôle de compétitivité en micro-techniques très actif. Une passerelle dédiée à la santé a été mise en place et les interactions nombreuses se traduisent par 7 enveloppes Soleau, 10 brevets, avec extensions de brevets et passage à l'international, de la cession de 5 brevets en cours d'exploitation avec la création de 3 entreprises. L'obtention de près de 200.000 € de fonds (sur 5 ans) par des contrats de collaboration avec des grandes entreprises comme NOVARTIS et ROCHE est une amorce de liens productifs, avec des acteurs économiques d'envergure.

Le CIC 1431 a un rôle actif dans la diffusion de la communication scientifique auprès des professionnels du domaine mais aussi du grand public, par des séminaires mais aussi via la presse régionale et une couverture médiatique nationale.

Cette valorisation des travaux du CIC est complétée par le dépôt de 7 enveloppes Soleau, 10 brevets, 11 extensions de brevets et passage à l'international, de la cession de 5 brevets en cours d'exploitation avec la création de 3 entreprises. Cela témoigne de la grande pertinence de ces travaux pour le monde économique et la capacité du CIC à produire une recherche utile aux patients.

Il a participé à la mise en place des premières recommandations françaises pour l'utilisation clinique de la stimulation magnétique transcrânienne et au 1^{er} congrès européen dans ce domaine.

Appréciation sur ce critère

Le CIC 1431 est non seulement très bien intégré dans son environnement social, culturel et économique mais il en est un acteur moteur dans les domaines des micro-technologies et des biotechnologies notamment.

Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC

L'organisation et la vie du CIC sont structurées de manière efficace pour l'accomplissement des activités scientifiques. Cette efficacité est renforcée par l'adossement des deux modules BT et IT à l'UMR 1098 et à l'institut Femto-ST. Certaines fonctions supports transversales sont assurées au sein, ou dans l'environnement, du CIC et sont réparties sur des sites géographiques différents : leur périmètre et les possibilités de mutualisation sont à clarifier. Les moyens obtenus ou alloués soutiennent cette organisation de façon remarquable, notamment par l'attribution de financements de type MERRI et SIGAPS, alors qu'ils ne sont pas toujours reversés aux CIC dans d'autres CHU.

Le CIC 1431 est composé de 2 équipes qui constituent les modules BT et IT, avec des compétences propres ; cependant des fonctions support sont mutualisées, comme l'administration/secrétariat, la méthodologie et les statistiques. Une partie des effectifs est composée de membres dédiés à temps plein et d'autres sont rattachés aux CIC, mettant à disposition une partie de leur temps de travail. Les personnels sont amenés à travailler sur plusieurs sites de l'hôpital (St Jacques et Minjoz) selon les projets et les compétences/techniques nécessaires. En particulier, plusieurs membres du CIC sont appelés à travailler occasionnellement ou à temps complet sur les plateformes liées au CIC, qui offrent des moyens mutualisés sur des équipements/savoir-faire de pointe, et également à l'institut Femto-ST.

Un « comité technique » définit les orientations stratégiques du CIC. Le bureau, qui correspond à l'équipe de coordination (coordonnateur du CIC, coordonnateurs des modules, coordonnateur de FHU Increase, porteur de l'axe Transplantation/Greffe et représentants des plateformes et du personnel) suit leur mise en œuvre. Le bureau évoluera en comité de pilotage dans le prochain contrat, la fréquence hebdomadaire de réunion étant inchangée.

Une réunion d'équipe est organisée mensuellement pour présenter les activités scientifiques et discuter les aspects de fonctionnement et d'organisation interne.

Le bureau (composé de l'équipe de coordination) se réunit de manière hebdomadaire pour s'assurer de la mise en œuvre des orientations stratégiques définies par le comité technique du CIC (composé des coordonnateurs, responsables des plateformes, porteurs des axes de chaque module et représentants des tutelles. Il évoluera en un « comité de pilotage » dans le prochain contrat où sera en plus associé un représentant des personnels du CIC.

L'axe thématique « émergence » du CIC-IT permet d'accompagner des projets innovants, indépendamment des axes thématiques identifiés, et aussi de soutenir les initiatives à l'interface des 2 modules. Le comité de pilotage statue sur l'intérêt de soutenir ces nouveaux projets ou pas.

La bonne capacité d'autofinancement du CIC en termes de projets financés par appel d'offre et de contrats cadre avec des entreprises privées permettent de soutenir les activités des axes thématiques. Le financement récurrent de type MERRI, SIGAPS, dotation Inserm des tutelles et le financement apporté par l'EFS à la plateforme de Biomonitoring soutiennent également les différentes activités du CIC, transversales et mutualisées, et permettent de pérenniser des postes pour le personnel. Une stratégie payante de recrutement de jeunes personnes à haut potentiel a été initiée et est à poursuivre.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le CIC a accueilli de nombreux stagiaires (90 environs) au cours du contrat en cours, dans des disciplines variées (ingénieurs, biologistes, techniciens d'études cliniques, mathématiques / biostatistiques, qualité, etc.) et de différentes provenances (région, France et étranger). Un budget est dédié chaque année à l'accueil d'étudiants pour des périodes d'au moins trois mois (environ 2/3 des stages). Le CHRU de Besançon a une action de soutien réel en acceptant de financer les stages longs bien qu'il n'y soit pas contraint.

Dix-neufs masters ont été encadrés par des membres du CIC, 9 doctorants ont été co-encadrés (dont 4 dans le cadre d'échanges internationaux). Trois thèses co-encadrées ont été soutenues. Ce sont les unités de recherche d'adossement du CIC qui sont reconnues par l'école doctorale mais ces thèses ont été réalisées au CIC et avec l'encadrement des personnels du CIC.

Le CIC a obtenu l'agrément pour accueillir des internes en médecine et pharmacie dans différentes spécialités (27 semestres au total) et des internes en année recherche.

Par ailleurs, la moitié des membres du CIC participent à la réalisation de plusieurs types de formations initiales et continues, sur les Universités de Dijon et Besançon, et l'inter-région Grand-Est. Elles concernent des domaines variés de la médecine, les biotechnologies, la biologie santé, la santé publique, les STAPS, la sociologie-anthropologie ou encore la recherche clinique, pour des niveaux tels que le PACES, des UR simplement, ou DESC, DIU, capacités mais aussi des L1, L2, L3 et Masters 1 et 2.

Appréciation sur ce critère

Le CIC 1431 montre une implication réelle, structurée et efficace dans les activités de formation à des niveaux très variés, avec un rayonnement régional, interrégional et international.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet du CIC 1431 pour le futur contrat est essentiellement axé sur la poursuite de ses travaux dans les axes thématiques du contrat en cours, sauf pour l'axe « mobilité et autonomie » du module IT, qui compte tenu de sa transversalité, va donner lieu à la création d'une plate-forme. Ses spécialisations Biothérapie et Innovation Technologique se poursuivront dans un contexte régional très dynamique et porteur d'innovations, valorisable par des publications de haut niveau.

De ce point de vue, le projet est cohérent, dans la continuité du projet passé et s'appuyant sur ses succès et ce qui a fait son efficacité, notamment la motivation et les compétences de ses équipes, son implication dans des réseaux thématiques, l'adossement à des plateformes, les interactions entre les modules et les interconnexions avec cliniciens, écoles d'ingénieurs, chercheurs et tissu industriel. Par ailleurs, le CIC veut maintenir et étendre ses collaborations internationales.

L'ambition, et l'enjeu majeur, consiste à structurer l'activité de recherche clinique, conjointement avec la DRCI. Une discussion semble dès lors engagée pour la répartition des tâches et des missions des différentes structures. La faisabilité de cette action nécessite une très bonne entente entre les participants.

L'analyse SWOT est globalement réaliste quant aux points forts et opportunités du CIC, ainsi que concernant ses points faibles et les risques encourus, comme l'absence de portage de projet européen, les risques liés à la diminution et l'instabilité des financements (dont ceux de l'EFS), à la fusion des régions ou encore le problème de localisation des personnels sur plusieurs sites.

La faisabilité globale du projet est tout à fait envisageable, surtout avec la transition souple, dans la continuité, qui a été prévue entre le coordonnateur actuel (M. Jean-Marc CHALOPIN) et le futur coordonnateur (M. Emmanuel HOFFEN), et le soutien des tutelles, le CHRU de Besançon et l'Université de Franche-Comté, ainsi que l'EFS Bourgogne Franche-Comté.

Le CIC 1431 devra être vigilant à :

- se positionner clairement dans la structuration de la recherche clinique avec la DRCI du CHRU, et notamment demander à mettre en place plus de lits d'investigation que prévu ;
- mieux définir le périmètre de ses activités au regard des nombreuses plateformes qu'il gère ;
- éviter la dispersion géographique et thématique ;
- développer les collaborations au niveau européen.

4 • Analyse module par module

Module 1 : Biothérapie

Nom du responsable : M. Jean-Marc CHALOPIN et à partir de 2016 : M. Éric TOUSSIROT

Domaine d'activité du module

Ce module se consacre aux techniques de biothérapie appliquées à la transplantation, l'inflammation et le cancer, et aux interactions entre ces différents domaines.

Effectifs

Composition du module	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	7	7
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	9	8
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	17	
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	34	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le module BT du CIC 1431 a développé des hyperspécialisations dans plusieurs axes thématiques. Les recherches en question s'étendent à des essais cliniques, études épidémiologiques et cohortes multicentriques nationales. Cette expertise a permis l'obtention d'une reconnaissance nationale et internationale attestée par 155 publications dans des revues à comité de lecture de bon niveau (dont 30 avec IF>5 et 2 dans le N Engl J Med).

Les projets développés par le module BT sur l'axe « Transplantation - Greffe de cellules, tissus et organes » ont bénéficié du soutien de financements inter-régionaux et nationaux. Ils s'appuient sur des essais cliniques, mais aussi des études épidémiologiques, des études de grandes cohortes, études observationnelles. Le CIC BT a ainsi développé une expertise immunologique dans le domaine de l'activation immunitaire et de ses conséquences pour la transplantation rénale et dans le domaine de l'immunosénescence. Ses travaux ont également concerné la survie des greffons de cornée. Plusieurs projets sur les concentrés de globules rouges ont été menés dans le domaine de la transfusion sanguine.

Dans le domaine des « Biothérapies des pathologies inflammatoires », la plupart des projets sont des essais cliniques locaux financés par appels d'offre internes au CHRU, parfois par un contrat privé (ROCHE) et concernent plusieurs pathologies liées à l'inflammation et/ou maladies auto-immunes.

Pour la thématique « Développement et évaluation des biothérapies en onco-hématologie », le CIC BT a essentiellement travaillé sur le développement de nouvelles stratégies d'immunothérapie anti-tumorale, en développant des approches innovantes (lymphocytes génétiquement modifiés, vaccins stimulant les lymphocytes T CD4), testés sur le mode translationnel avec les services cliniques locaux et régionaux mais aussi nationaux, avec participation des plateformes locales et régionales. Ces travaux sont financés par des appels d'offre de l'INCa.

L'axe « Papillomavirus humains » a étendu les connaissances sur les infections à HPV chez les patients immunodéprimés, avec transfert vers une entreprise privée.

« L'Assistance Médicale à la Procréation » concerne la mise au point de techniques de restauration de la fertilité après traitement de la maladie cancéreuse par réutilisation de tissu ovarien autologue cryopréservé. Une première naissance française a été obtenue. L'équipe travaille aussi à l'évaluation non destructrice de la qualité des gamètes et/ou du conceptus.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le module BT du CIC 1431 a obtenu une reconnaissance et une attractivité nationale (par le financement suite à des appels d'offre nationaux notamment). Et ses recherches s'appuient principalement sur les compétences locales et interrégionales principalement, avec un appui fort de l'EFS.

Le module BT est fortement impliqué dans des réseaux nationaux en lien avec ses activités thématiques (ex. REIVAC) mais aussi locaux avec le FHU INCREASE et le Labex Lipstic. Cela se traduit par des projets collaboratifs étendus au territoire français.

Ses chercheurs et enseignants-chercheurs sont aussi impliqués dans de nombreuses activités d'expertise et animent des rencontres annuelles autour de l'innovation avec le pôle de compétitivité local des microtechniques, et avec le CIC de Dijon.

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

Le module BT s'est fondé, et continue à se structurer, principalement sur les compétences locales de l'EFS de Bourgogne Franche-Comté, l'UMR 1098, la plateforme de Biomonitoring, et plus récemment l'Institut FEMTO-ST.

Avec le soutien de cet environnement favorable, un contrat avec l'entreprise ROCHE a pu être obtenu ainsi qu'une collaboration avec la société Novacyt. 7 enveloppes Soleau, 10 brevets, 11 extensions de brevets et passage à l'international, de la cession de 5 brevets en cours d'exploitation avec la création de 3 entreprises.

Des actions de communication concernant ses travaux en vaccinologie contre le cancer ont été déployées auprès du grand public.

Appréciation sur ce critère

Le module BT du CIC 1431 est intégré dans son environnement local économique et a mis en place des actions de communication sur les résultats de ses travaux.

Appréciation sur l'organisation et la vie du module

Le module BT s'appuie sur des structures existantes et a contribué à la mise en œuvre de nouvelles structures (ex. plateforme de Biomonitoring) pour rassembler les compétences nécessaires à ses travaux.

Son fonctionnement est étroitement intégré à celui du CIC, avec des personnels travaillant dans les 2 modules et la mise en commun des missions d'administration.

Appréciation sur ce critère

Le module BT du CIC 1431 est étroitement intégré au CIC, avec des projets, personnels et moyens mis en œuvre de manière transversale, souple et efficace.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Étudiants en DUT, licence, master mais aussi Internes en médecine et pharmacie ont été accueillis au sein du CIC (sans pouvoir distinguer s'ils étaient plutôt impliqués dans le module BT ou IT) pour réaliser leur stage ou semestre d'internat, ou année de recherche.

Plusieurs membres du module BT sont impliqués dans des activités d'enseignement de niveau 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} cycle, qu'il s'agisse de disciplines médicales ou pharmaceutiques au niveau local, régional et national.

Aucune thèse d'université n'a cependant été soutenue dans le cadre des projets de ce module.

Appréciation sur ce critère

Le module BT du CIC 1431 est clairement impliqué dans la formation à la recherche, en particulier avec l'accueil de nombreux étudiants en médecine/pharmacie.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives du module BT s'articulent principalement autour de la poursuite de ses travaux phares d'une part, et de la structuration de l'activité de recherche clinique, d'autre part.

Cela signifie consolider les collaborations existantes, mais aussi élargir à des collaborations internationales (« axe transplantation-greffe »), au développement de projets sur la toxine botulique et les cellules apoptotiques pour la création d'une entreprise (« axe biothérapie des pathologies inflammatoires »), ou encore aux techniques d'injection de follicules ovariens isolés (« axe assistance médicale à la procréation »).

Appréciation sur ce critère

La stratégie proposée pour les 5 prochaines années par le module BT du CIC 1431 s'appuie sur les points forts qui lui ont permis de remporter des succès dans le contrat actuel et propose d'étendre ses collaborations au niveau international tout en structurant localement les activités qui lui sont indispensables.

Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte

L'ancienneté, l'ancrage des collaborations avec les compétences locales (EFS, UMR 1098) sur ses axes phares.

L'accueil d'internes en médecine et pharmacie.

Le financement récurrent important.

▪ Points faibles et risques liés au contexte

La dépendance très forte de l'EFS.

La réduction des financements par appels d'offre.

La dispersion géographique des structures et personnels.

La recherche clinique locale qui est peu structurée.

- **Recommandations**

Élargir ses collaborations à l'international (financements et projets) ;

Diriger des thèses d'université

Être moteur, partie prenante dans la structuration des activités de recherche clinique du CHRU de Besançon, avec demande de mise en place de lits recherche en quantité significative.

Module 2 : Innovation Technologique

Nom du responsable : M. Lionel PAZART et à partir de 2016 : M. Emmanuel HAFFEN

Domaine d'activité du module

Le module IT concentre ses activités sur le développement de micro-systèmes intelligents diagnostiques et thérapeutiques, sur l'imagerie fonctionnelle cellulaire et tissulaire, sur le développement d'outils d'aide à la décision et d'évaluation de la conscience. Les interactions avec le module BT sont nombreuses.

Effectifs

Composition du module	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	7
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	23	
N7 : Doctorants	3	
TOTAL N1 à N7	38	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	

Bilan du module	Période du 01/01/2010 au 30/06/2015
Thèses soutenues	3
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	
Nombre d'HDR soutenues	

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le module IT du CIC 1431 s'appuie sur les compétences locales et régionales pointues reconnues dans les domaines de la micro-technologie pour répondre aux enjeux cliniques ciblés étudiés au CIC. Grâce à cette multidisciplinarité, il propose des solutions originales et innovantes qui sont reconnues au niveau national et international comme l'attestent des publications de haut niveau et l'obtention de financements européens. Le

module IT du CIC 1431 a publié ses résultats dans 102 articles de revues de niveau international (dont 11 avec IF>5 et 1 article dans J Clin Oncol, 1 article dans J Am Coll cardiol et 1 article dans World Psychiatry).

Pour la thématique « Microsystèmes et qualification biologique », le module IT a développé des dispositifs médicaux immuno-combinés, en conjonction avec des axes du module BT, dans des domaines aussi variés et pointus que le dépistage du CMV dans le lait maternel, le système SmartTransfuser (micro-fluidique) ou la détermination de marqueurs d'efficacité en dialyse péritonéale.

Il a aussi mis au point des micro-dispositifs intelligents dans des projets très multidisciplinaires, dont certains dans le cadre d'un projet FP7 (ex. dermatologie, micro-chirurgie des cordes vocales), d'autres en collaboration avec le module BT (fécondation *in vitro*). Ces projets peuvent être communs à plusieurs axes du module IT (ex. MECASKIN dans le domaine des MTI) et concernent les domaines de l'imagerie ou bien allient culture cellulaire, biomécanique et optique.

Dans l'axe « Technologie pour la santé en neuro-psychiatrie », le module BT travaille sur des nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques telles que les techniques de stimulation transcrâniennes (1^{er} centre en France de recherche pour la tDCS, 2^{ème} à avoir une plateforme dédiée), l'optimisation du diagnostic précoce des troubles de l'humeur et des maladies neuro-dégénératives mais aussi des AVC et l'évaluation des états végétatifs), et des marqueurs de vulnérabilité. Des financements régionaux et nationaux, mais aussi européens ont été obtenus.

L'axe « Éthique et progrès médical » est animé par une équipe interdisciplinaire qui travaille sur les modalités de décision en situation complexe, la souffrance en situation extrême et la pertinence de certains traitements en phase avancée de maladie. Les projets s'y rapportant se déroulent à l'échelle nationale et européenne, et au-delà (Canada, Japon).

Un quatrième axe « Mobilité et autonomie » est centré sur l'étude des effets de l'activité physique sur la santé, en particulier sur la fonction cardio-vasculaire et l'autonomie chez le sujet sain et malade. Ce programme s'appuie sur des compétences multidisciplinaires de plusieurs équipes de l'UFC et la plateforme EPSI. Plusieurs collaborations au niveau international ont été mises en place avec succès (obtention de financements locaux et internationaux).

Le dernier axe « Émergence » consiste à initier de nouveaux domaines de compétences et évaluer le potentiel de développement de projets innovants pour les transférer aux axes correspondants des modules BT et IT. Des projets phares ont été conduits dans ce cadre : biopsie optique, lutte contre la xérostomie, mise au point de MTI. Tous ces projets sont soutenus par des financements ad hoc et parfois aussi liés à l'entrepreneuriat.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le module IT s'appuie sur plusieurs réseaux nationaux propres à son domaine (réseau CIC-IT, FondaMental, projet européen ITECH), et les FHU ou Labex locaux, mais aussi plus généraux (F-CRIN, ECRIN).

Il a développé des collaborations avec la Thaïlande, l'Italie, le Brésil ou encore le Canada, le Maroc et la Suisse et obtenu plusieurs prix d'innovation dans des salons professionnels (MedTec, Micronora).

Un poste de chercheur Inserm a été obtenu dans le cadre du programme handicap et l'ensemble de ses chercheurs et enseignants-chercheurs participent à des missions d'expertise auprès des instances de la recherche.

Des actions de d'informations et de soutien à l'innovation ont été mises en place annuellement avec les acteurs locaux mais aussi avec le CIC de Dijon.

Appréciation sur ce critère

Le module IT du CIC 1431 bénéficie d'un véritable rayonnement international et d'une bonne attractivité académiques grâce à des projets transdisciplinaires et innovants.

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

Le module IT a développé de nombreuses collaborations avec les structures locales (institut FEMTO-ST) et régionales de différents domaines technologiques mais aussi avec le cluster d'entreprises des micro-technologies.

7 enveloppes Soleau, 10 brevets, 11 extensions de brevets et passage à l'international, de la cession de 5 brevets en cours d'exploitation avec la création de 3 entreprises.

Le module IT a entrepris de nombreuses campagnes de communication auprès du grand public sur ses innovations phares : REVE, SmarTTransfuser, μ RALP, la gustométrie ou les microsystemes intelligents.

Il a participé à la mise en place des premières recommandations françaises pour l'utilisation clinique de la stimulation magnétique transcrânienne, avec le premier congrès européen organisé à Ghent en décembre 2015.

Appréciation sur ce critère

Le module IT du CIC 1431 est très bien intégré dans son environnement social et économique. Il en est un des acteurs moteurs. Il a porté des projets qui ont eu un impact sur la prise en charge des patients et est très dynamique dans sa communication sur ses succès.

Appréciation sur l'organisation et la vie du module

L'organisation du module IT est très intriquée avec celle du module BT. Les projets communs sont nombreux et des personnels sont mutualisés. Les passerelles sont établies et fonctionnelles.

Cette organisation convient aux personnels qui sont à l'aise dans cet environnement multidisciplinaire.

Le fonctionnement du module IT bénéficie de liens privilégiés avec l'Institut FEMTO-ST où les personnels sont aussi en partie accueillis.

Appréciation sur ce critère

L'organisation du module IT du CIC 1431 repose sur une grande flexibilité à l'intérieur des axes et des projets, avec des porteurs d'axe très avertis des technologies, recherches développés dans les autres axes et le module BT.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Étudiants en licence, master mais aussi étudiants d'Écoles d'Ingénieurs et Internes en Médecine et Pharmacie ont été accueillis au sein du CIC (sans pouvoir distinguer s'ils étaient affectés au module BT ou IT) pour réaliser leur stage/semestre d'internat, ou année recherche.

Plusieurs membres du module IT sont impliqués dans des activités d'enseignement de niveau 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} cycle, qu'il s'agisse de disciplines médicales ou pharmaceutiques au niveau local, régional et national.

Trois thèses d'université en co-encadrement ont été soutenues dans le cadre des projets de ce module, dont une en cotutelle internationale.

Appréciation sur ce critère

Le module IT du CIC 1431 est clairement impliqué dans la formation à la recherche, en particulier avec l'accueil de nombreux étudiants d'écoles d'ingénieurs.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives du module IT s'articulent principalement autour de la poursuite de ses travaux phares d'une part, et de la structuration de l'activité de recherche clinique, d'autre part.

Cela signifie consolider les collaborations existantes, renforcer les liens entre modules BT et IT, avec le CHU de Dijon (axe « Éthique et progrès médical ») mais aussi développer un axe « Bio-micro-devices » pour renforcer le développement d'outils de micro-nano robotique, e-santé, bioinformatique et optique, et développer les activités internationales de l'axe « Émergence ».

Par contre, un des axes du module va disparaître pour laisser place à une plateforme, du fait de sa forte transversalité : l'axe « Mobilité et autonomie » deviendra la plateforme EPSI.

Appréciation sur ce critère

La stratégie du module IT du CIC 1431 proposée pour les 5 prochaines années s'appuie sur les points forts qui lui ont permis de remporter des succès au cours du contrat actuel, et propose d'étendre ses collaborations au niveau international tout en structurant localement les activités qui lui sont indispensables.

Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte

Région très compétitive pour les savoir-faire techniques utilisés par le module IT.

Relations étroites avec l'institut FEMTO-ST.

Très bonnes relations avec les écoles d'ingénieurs.

Personnel très dynamique et intéressé par la multidisciplinarité.

Collaborations étroites entre les axes et les modules.

▪ Points faibles et risques liés au contexte

Baisse des financements sur projets.

Dispersion géographique des structures et personnels.

Manque de structuration de la recherche clinique.

▪ Recommandations

Ne pas ajouter d'axe thématique.

Etre moteur dans la structuration de la recherche clinique au CHRU de Besançon.

Rechercher davantage de collaborations internationales.

5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 15 mars 2016 à 08h30

Fin : 15 mars 2016 à 17h00

Lieux de la visite

Institution : Université de Franche-Comté

Adresse : Besançon

Deuxième site éventuel

Institution : CHU Jean MINJOZ

Adresse : Besançon

Déroulement ou programme de visite

08h45-09h15	<p>Introduction :</p> <ul style="list-style-type: none"> • introduction ; • insertion du CIC dans le pôle recherche du CHRU. <p>M^{me} Chantal CARROGER (directrice générale du CHRU de Besançon), M. Emmanuel SAMAIN (directeur de l'UFR SMP), M^{me} Macha WORONOFF-LEMSI (présidente de la DRCI du CHRU de Besançon).</p>
09h15-13h30	<p>Bilan quinquennal & discussion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • historique ; • bilan général : M. Emmanuel HAFFEN ; • faits marquants : M. Jean-Marc CHALOPIN (module BT) et M. Lionel PAZART & M. Bruno WACOGNE (module IT) ; • discussion ; • programmes illustrant les orientations scientifiques du CIC (module BT et module IT) ; • discussion ; • stratégie et projets : M. Emmanuel HAFFEN & M. Éric TOUSSIROT ; • discussion générale.
13h30-14h30	Déjeuner
14h30-15h15	<p>Rencontre avec les tutelles & délégations</p> <p>M^{me} Marie-Ange LUC (INSERM), M. Lamine BOUBAKAR (VP Recherche, UFC), M. Pascal MOREL (EFS BFC), M^{me} Chantal CARROGER (CHRU), M. Pascal DEBAT (CHRU), M^{me} Macha WORONOFF (DRCI & VP Recherche).</p>
15h15-15h45	<p>Rencontre avec le personnel du CIC</p> <p>Ensemble du personnel du CIC (sauf coordonnateur et coordonnateurs adjoints).</p>
15h45-16h00	<p>Rencontre avec les coordonnateurs du CIC</p> <p>M. Emmanuel HAFFEN, M^{me} Delphine BINDA, M. Éric TOUSSIROT.</p>
16h00-17h00	Réunion du comité d'experts

Points particuliers à mentionner

Par manque de temps, les locaux prévus à l'ordre du jour n'ont pas pu être visités.

6 ● Observations générales des tutelles

Centre d'Investigation Clinique

Pr. Emmanuel HAFFEN
Coordonnateur
Inserm CIC-1431
Tél : 03 81 21 89 97
E-mail : emmanuel.haffen@inserm.fr

Au Comité d'Evaluation HCERES
du CIC-1431 du CHRU de Besançon

Besançon, le 22 juin 2016

Madame, Messieurs, Cher(e)s Collègues,

Le CIC-1431 du CHRU de Besançon remercie vivement le Comité d'Experts du HCERES pour le rapport d'évaluation riche et détaillé qui va servir de base aux réflexions qui seront conduites dès cette année afin d'améliorer la stratégie et les orientations de l'unité.

Les points forts, nombreux et substantiels qui se dégagent du rapport du Comité sur l'ensemble des critères d'évaluation : production scientifique, rayonnement et attractivité, interaction avec l'environnement social, économique et culturel, l'organisation et vie de l'unité, l'implication dans la formation par la recherche et la stratégie et perspectives scientifiques à 5 ans, conforte le CIC-1431 dans sa démarche et l'ensemble des actions qu'il a entrepris. Aussi, le CIC remercie l'ensemble des Experts quand à leurs remarques très positives.

Les Experts ont souligné en particulier une activité scientifique de haut niveau reconnue dans les domaines d'excellence du CIC, qui se traduit par de bonnes performances en terme de valorisation (avec un accroissement significatif de la production scientifique tant en quantité, qu'en qualité) et de rayonnement local, national et international ; et que les projets annoncés sont attractifs et prometteurs. Ils soulignent également que les deux modules sont efficaces dans leur mission de soutien et de valorisation à/de la recherche translationnelle, développés en commun grâce au dynamisme du personnel (qui a été renforcé) et à une bonne communication et gouvernance interne au CIC. Enfin, ils ont mis en exergue le soutien des tutelles au niveau local, la poursuite des

Centre d'Investigation Clinique

missions et des axes d'excellence de l'unité, la forte interaction avec les différentes plateformes coordonnées au niveau de la structure, ainsi que l'effort de structuration de la recherche clinique en continuité avec la DRCI du CHRU de Besançon.

Le rapport a pointé également quelques points faibles qui ont retenu toute notre attention. A ce sujet, et dans le même esprit de dialogue et d'ouverture qui a prévalu lors de la visite du comité d'Experts, le CIC souhaite émettre quelques observations :

En ce qui concerne l'avis global émis et dans le chapitre « *points faibles et risques liés au contexte* » :

- il est écrit que « *le CIC n'a pas assez de projets européens notamment en coordination* ». S'il est exact de dire que le CIC ne coordonne pas de projet européens, nous souhaitons attirer l'attention du HCERES sur le fait qu'au cours de la période évaluée, le CIC-1431 a participé en tant que partenaire à 3 projets FP7 : VIAMOS, μ RALP et ITECH et qu'à l'heure actuelle, il s'engage dans le dépôt d'un nouveau projet dans le cadre de l'AAP H2020.
- que si le CIC n'a pas développé de « *business model* » en propre, il met en place des stratégies spécifiques dans le cadre des interactions avec les entreprises privées tant en ce qui concerne les industriels du médicament, que les industriels du champ technologique, et ceci, en étroite collaboration avec la DRCI du CHRU de Besançon.
- s'il y a bien une restructuration régionale de la recherche dans le cadre de « *la fusion des régions* » avec la nouvelle région Bourgogne Franche-Comté, le CIC-1431 du CHRU de Besançon n'est en aucun cas en concurrence avec le CIC du CHRU de Dijon dont les modules (et par la même les axes) sont distincts et complémentaires.
- en ce qui concerne la « *dispersion géographique du personnel* » du CIC-1431, cela fait l'objet de discussions avec la Direction de la Recherche du CHRU de Besançon dans le cadre plus global de la réorganisation des sites du CHRU et devrait aboutir à terme à une meilleure organisation sur le plan fonctionnel.
- « *le système qualité est à construire...cela peut-être un point négatif pour certains projets et le développement futur du CIC* » : la politique qualité du CIC-1431 a été initiée dès 2007, et renforcée par la participation au groupe HP-CIC à partir de 2011 et à la campagne d'audits croisés en 2012, à la fois en tant qu'auditeur et en tant qu'auditée. Le système de management de la qualité a évolué progressivement, dans une démarche globale d'amélioration continue soutenue par un groupe de travail dédié à la qualité et a fait l'objet d'un stage de master 2 « *Qualité et management des performances* » en 2014. La responsable qualité a suivi récemment une formation AFNOR et le CIC est désormais engagé dans une démarche de certification ISO 9001 pour l'ensemble des ses activités à horizon fin 2016 - début 2017, ce qui devrait le positionner au niveau national au moins au même niveau d'engagement que les autres CIC qui développent cette action, voire légèrement en avance comparativement à d'autres structures. A noter que la plateforme de Biomonitoring (unité fonctionnelle du CIC-1431) est déjà

Centre d'Investigation Clinique

certifiée ISO 9001 pour ses actions spécifiques. De ce fait, le CIC souhaite rappeler ces différents points en réponse à cette remarque du Comité HCERES.

- « *l'attribution des MERRI se fera sur missions et non aux structures à partir de 2016* » : le CIC-1431 a anticipé en partie cette évolution en diversifiant ses sources de financement (sur projets, sur la valorisation : points SIGAPS) et en développant l'investigation clinique avec la mise en place début 2016 d'une nouvelle plateforme d'investigation clinique issue du rapprochement entre CIC et DRCI et ceci, tout en maintenant une activité de recherche translationnelle indispensable au niveau local pour maintenir le niveau de succès à différents AAP en BT et IT et en interaction étroite avec l'UMR 1098 et l'Institut FEMTO-ST. Enfin, il existe depuis 2012 une gestion budgétaire recettes/dépenses.

- « *le CIC dépend étroitement de l'EFS* » : le CIC souhaite souligner qu'il ne dépend pas de l'EFS. Même s'il s'agit bien de l'une de ses tutelles, le CIC a très précocement développé des synergies et des interactions fortes avec l'EFS Bourgogne Franche-Comté en positionnant l'un des axes du module BT sur la thématique de la greffe et de la transfusion. Ainsi, l'EFS national et le CIC-1431 ont signé une convention cadre qui va être renouvelée pour le contrat en cours.

- « *l'organisation autour du système d'information et de gestion données est à clarifier* » : le CIC a structuré depuis plusieurs années sa politique de gestion des données, grâce notamment à sa cellule méthodologique qui intègre plusieurs biostatisticiens et un data-manager. Ainsi, le CIC bénéficie d'un espace informatique partagé sur un serveur qui est hébergé par le CHRU. La charte informatique du CHRU s'applique à tous les membres du CIC. Des espaces sur le serveur ont un accès protégé (stockage des bases de saisies, stockage des bases de données gelées, accès aux programmes d'analyse etc ...) et les droits d'écriture et de lecture des fichiers sont définis en fonction des profils utilisateurs. Par ailleurs, le data manager senior, affecté à temps plein au sein de la cellule méthodologie et biostatistique du CIC, assure la gestion des données de recherche en lien avec l'équipe biostatistique. Il est intégré au réseau des data managers du CHRU et au réseau interrégional du GIRCI Est. Il est formé à l'utilisation de Systèmes de Gestion de Base de Données et utilise la solution Cleanweb qui répond aux normes et standard internationaux en vigueur (code of federal regulations Title 21 Part 11 ; guidelines ICH E6, E2A, E2D; Directive 2001/20/EC sur les essais cliniques, Directive 95/46/EC ; guidance for industry computerized systems used in clinical investigations). En fonction des projets il développe les interfaces de randomisation sécurisée via le site internet du CIC.

- « *la gestion RH manque de clarté* » : le CIC a développé une politique volontariste de poursuite des recrutements malgré la réduction des financements pérenne. Grâce aux financements non pérenne acquis, et aux interactions fertiles avec la Direction de la Recherche et la Direction des Ressources Humaines du CHRU de Besançon, le CIC a augmenté significativement sa masse salariale qui s'est stabilisé au cours des 3 dernières années à 38.16 ETP, avec 9 passages en CDI en cours de contrat et 2 titularisations. Enfin le niveau de financement du CIC fait l'objet de discussions

Centre d'Investigation Clinique

régulières (trimestrielles) avec la Direction des Finances et la Direction de la Recherche afin d'anticiper au mieux la politique de Ressources Humaines.

- « *les lits d'investigation clinique pour essais de phase précoce dont l'ouverture est prochaine sont en nombre insuffisant pour que le CIC soit attractif et compétitif* » : le CIC-1431 s'est engagé dans une politique de développement de l'investigation clinique. Comme les Experts le soulignent dans leur conclusion, le CIC-1431 se veut en effet « *moteur de la recherche clinique au CHRU de Besançon* ». La structuration de la recherche clinique du site a ainsi évolué en particulier grâce à l'entente et à la coopération avec la DRCI du CHRU de Besançon, qui ont conduit à la mutualisation des moyens et savoir-faire au sein d'une plateforme de recherche clinique unique sous la double tutelle CIC-DRCI, et coordonnée par le CIC. Les investigateurs bénéficient ainsi, à travers une porte d'entrée unique, de personnels qualifiés et locaux dédiés pour la réalisation d'études cliniques s'inscrivant dans les 3 axes de recherche du CHRU (biothérapie, innovation technologique, progrès médical et évolution sociétale). L'autorisation de lieu pour l'activité de recherche clinique de phase précoce porte actuellement sur un total de 6 lits (2 lits conventionnels et 4 places d'hospitalisation de jour) et va être porté prochainement à 8 lits avec l'ouverture de 2 lits supplémentaires du CIC adossés au service de réanimation, pour les premières administrations de médicament chez l'homme. Les réflexions menées conjointement avec la DRCI et la Direction de la Recherche doivent permettre au CIC-1431 d'amplifier très rapidement ses actions dans le champ de l'investigation clinique, tout en maintenant ses actions spécifiques dans la recherche translationnelle qui fait aujourd'hui sa richesse.

En ce qui concerne quelques points soulevés dans la « *conclusion* » du rapport, dans le sous-chapitre « *points faibles et risques liés au contexte* » :

-Il est écrit que le CIC a « *une dépendance très forte de l'EFS* ». Le CIC tient à souligner qu'il s'agit d'une interaction très forte et non d'une dépendance, l'interaction étant spécifique au niveau d'un axe sur 5 pour le module BT et d'un axe sur 4 au niveau du module IT et à chaque fois, seulement pour partie. Aussi, le CIC souhaite insister avant tout sur le travail engagé depuis de nombreuses années avec l'EFS Bourgogne Franche-Comté et l'UMR 1098 qui a conduit à un certain nombre de succès, mis en avant dans le rapport par les Experts, et qui permet de poursuivre, grâce à la confiance réciproque des acteurs, les engagements pris. Nous ne pouvons ainsi que nous réjouir de ce constat.

- « *la réduction des financements par appel d'offres* » : malgré la compétition croissante dans le succès aux différents AAP, le CIC a maintenu un haut niveau de financement, puisque le montant cumulé des différents financements obtenus sur la période janvier 2010 – juin 2015 s'élève à plus de 10 millions d'euros.

- « *la recherche clinique locale qui est peu structurée* » : le CIC participe activement aux efforts de structuration la recherche clinique au sein du CHRU de Besançon, qui lui

Centre d'Investigation Clinique

permet ainsi d'afficher un score SIGREC plus élevé que la moyenne en tenant compte du rapport à la taille comparativement aux autres établissements hospitaliers universitaires. Le CIC entend bien être l'un des moteurs de la recherche clinique grâce à ses interactions de qualité avec l'ensemble des cliniciens et chercheurs de l'établissement et à la mutualisation effective avec la DRCI.

Enfin, dans le chapitre « *Recommandations* » en insistant sur la nécessité de « *diriger des thèses d'université* » (le CIC a augmenté significativement son taux d'encadrement qui est passé de : aucune thèse d'université lors du contrat antérieur à 3 thèses d'Université pour ce contrat), le CIC comprend que les Experts insistent sur l'engagement fort du CIC-1431 dans la recherche en particulier translationnelle.

En conclusion, le CIC rappelle sa position « pivotale » tant dans la stratégie scientifique du CHRU qu'au sein de l'université de Franche-Comté en tant que membre de la SFR santé actuelle et du futur Collegium santé et sport.

En restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie de croire, Madame, Messieurs, Cher(e)s Collègues, à l'assurance de mes très sincères salutations.

Pour le CIC-1431, et son Comité de Pilotage,
Pr Emmanuel Haffen

