



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur le CIC :
CIC Biothérapie Necker du GHU Ouest APHP
sous tutelle des
établissements et organismes :
Institut national de la santé et de la recherche
médicale
Direction Générale de l'Offre de Soins



Mars 2013



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes :

● Notation de l'unité : CIC Biothérapie du GHU Ouest APHP

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A+	A+	A	A+



Rapport d'évaluation

Nom du CIC : CIC Biothérapie du GHU Ouest APHP

Acronyme du CIC :

Label demandé : CIC

N° actuel : CIC-BT 502

Nom du directeur
(2012-2013) : M^{me} Marina CAVAZZANA-CALVO

Nom du porteur de projet
(2014-2018) : M^{me} Marina CAVAZZANA-CALVO

Membres du comité d'expert

Président : M. Olivier MONTAGNE, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Experts : M. Yves BERTAND, CHU Lyon

M. Pierre COULIE, Université catholique de Louvain, Belgique

M. Thierry SCHURMANS, Université libre de Bruxelles, Belgique

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard BREART

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M^{me} Claire LEVY-MARCHAL, INSERM

M^{me} Ariane GALAUP-PACI, DGOS



1 • Introduction

La visite a eu lieu le 11 mars 2013 sur le site de l'hôpital Necker et a débuté par une présentation générale du CIC. Par la suite ont été présentés les projets en cours et les principaux résultats en thérapie génique et en thérapie cellulaire, le fonctionnement de la plate-forme d'immuno-monitorage, la prise en charge des aspects réglementaires et des conventions de partenariat, la place du CIC-BT dans l'IHU « Imagine » du site.

Les présentations ont été clôturées par une présentation du bilan financier de la structure.

Historique et localisation géographique du CIC :

Le CIC biothérapie de Necker a été créé en 2005 avec le soutien des tutelles DGOS et INSERM et celui de l'AFM.

La dernière évaluation de la structure remonte à l'année 2009.

L'activité initiale a reposé sur des essais académiques de thérapie génique et cellulaire qui reste l'activité essentielle de l'équipe. L'expertise de l'équipe est internationalement reconnue dans le domaine du transfert de gène ex-vivo.

Le CIC répond totalement à des besoins du site pour la prise en charge thérapeutique de certaines maladies génétiques et ses activités sont donc en cohérence avec les priorités du site Necker.

Le CIC-BT est situé dans l'enceinte de l'hôpital Necker avec une localisation de l'équipe translationnelle, du laboratoire de biothérapie de 580 m² et de l'unité d'hémaphérèse dans un même bâtiment. Le laboratoire de biothérapie est une spécificité de ce CIC garantissant l'ensemble des normes pour la préparation et la délivrance des unités thérapeutiques de biothérapies.

Équipe de Direction :

Le CIC est piloté par un coordonateur secondé par un médecin délégué (qui dirige le laboratoire de biothérapie). L'équipe est complétée par les responsables des structures de recherche translationnelle, d'hémaphérèse, et de la plate-forme d'immuno-monitorage, et par un responsable des affaires réglementaires.

Le CIC-BT de Necker est une des structures internes de l'Institut Hospitalo-Universitaire « Imagine » de Necker concernant les maladies génétiques.

Nomenclature AERES :

SVE1_LS7



Effectifs du CIC :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014 N ; (ETP)	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	7 (1,8)	7 ; (1,7)	7
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2 (0,5)	2 ; (0,5)	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	6 (2,8)	6 ; (2)	6
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3 (1,8)	3 ; (1,8)	3
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	10 (8,4)	10 ; (5,1)	
TOTAL N1 à N6	28 (15,3)	28 ; (11,1)	18

Taux de producteurs	100 %
---------------------	--------------

Effectifs du CIC	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	1	
Thèses soutenues	1	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	3	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2,1	2



2 • Appréciation sur le CIC

Points forts et possibilités liées au contexte :

Le CIC-BT de Necker est une structure exemplaire d'une recherche de haut niveau, ce qui en fait une des équipes mondialement reconnues dans le domaine des biothérapies et en particulier pour ses travaux sur les transferts de gènes ex-vivo.

Les liens avec plusieurs équipes de recherche d'amont (dont l'unité 768) et les services cliniques pour les applications font du CIC une unité dédiée à la recherche translationnelle qui assure efficacement et de façon incontournable le continuum permettant la production scientifique de très haut niveau des dernières années et le développement de nouvelles applications pour le projet contrat.

L'Institut Hospitalo-Universitaire « Imagine » sur le site de Necker renforce la faisabilité du projet et donne des garanties pour les développements des activités scientifiques des prochaines années.

La professionnalisation dans le domaine des affaires réglementaires renforce notablement la faisabilité du projet.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

Du fait de la majoration importante de l'activité, une majoration des surfaces dédiées à l'activité du CIC-BT est un défi pour le site. Il semble qu'une extension du laboratoire de biothérapie d'environ 150 m² soit envisagée pour un futur proche.

Il existe également un défi à l'amélioration de la politique de valorisation mais ce point a été anticipé et fait l'objet depuis quelques mois d'une professionnalisation de cette activité (poste temps-plein réglementaire et contractualisation) qu'il sera probablement utile de renforcer.

Sans que ce point soit particulier au CIC-BT de Necker mais relève plutôt d'une stratégie des tutelles, il conviendrait de stabiliser les personnels non pérennes formés à des métiers très spécifiques avec une forte valeur ajoutée potentielle (en recherche et en formation).

Du fait des interactions fortes déjà existantes avec le module de CIC plurithématique du site, un rapprochement des 2 CIC pourrait être envisagé à seule fin de renforcer le partenariat et de mutualiser certaines activités en particulier dans le domaine de la valorisation.

Recommandations :

La politique appliquée aux procédures de gestion spécifique à la recherche clinique doit être poursuivie par le CIC-BT en lien avec la Direction du Groupe Hospitalier, la DRCD de l'APHP et l'INSERM.

Le CIC développe de nombreux projets à dimension internationale et doit pouvoir accéder à une fluidification des processus de financement de ces projets compétitifs. Il doit également être soutenu dans l'adaptation des surfaces à la croissance de l'activité prévue pour les prochaines années.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Production et qualité scientifiques de très haut niveau développées ces dernières années et de portée internationale faisant du CIC-BT de Necker une équipe d'excellence dans le domaine de la thérapie génique et cellulaire.

Les travaux de l'équipe ont permis des innovations majeures comme en témoignent le nombre et la qualité des publications depuis la dernière évaluation de 2009 (dont des articles originaux dans les revues Nature, Nature Immunol., Science, NEJM...).

Ces travaux sont exemplaires en ce qui concerne le continuum entre recherche fondamentale et applications cliniques. Le CIC-BT participe de façon essentielle au suivi au long cours des patients ayant participé aux protocoles de biothérapies.

Le travail de certification a conduit l'équipe à répondre aux spécifications du référentiel JACIE depuis 2009.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Le CIC-BT de Necker est une structure à rayonnement international du fait de la qualité des protocoles de thérapie cellulaire et génique et des développements précliniques.

L'expertise en thérapie génique est reconnue nationalement et internationalement avec la participation :

- du médecin délégué comme expert à la Commission de thérapie génique auprès de l'ANSM et au sein du Comité scientifique de l'ESGT ;
- de la coordinatrice au Comité de direction de la Société Américaine de Thérapie Génique (ASGT) et au Consortium Transatlantique de Thérapie Génique.

Les membres de l'équipe de direction ont pour la plupart été couronnés par des Prix scientifiques. Ils sont invités à communiquer dans des manifestations internationales de premier plan. La coordinatrice a obtenu en 2012 le Prix Irène Joliot-Curie 2012 : « Femme scientifique de l'année ».

L'attractivité de l'équipe et sa capacité à lever des moyens sont soulignés par les nombreuses collaborations scientifiques nationales et internationales, l'obtention de 2 projets européens dans le cadre du FP7, de PHRC et de projets ANR.

Les liens avec les équipes cliniques du site concernent les déficits immunitaires congénitaux mais aussi les hémoglobinopathies, le développement d'outils prédictifs de complications au cours des greffes de moelle. Ces liens dépassent le site de Necker en particulier en ce qui concerne la thérapie cellulaire des maladies vasculaires sur le site de l'hôpital Européen Georges Pompidou.

Au-delà des partenariats avec des équipes fondamentales et cliniques ainsi qu'avec le secteur privé, les liens avec l'AFM Généthon permettent d'envisager des développements scientifiques croissants pour les futures années.

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

Les membres du CIC-BT de Necker ont participé à de nombreux colloques nationaux et internationaux. Ils ont également participé à de nombreuses rencontres et conférences destinées aux personnels soignants et scientifiques ainsi qu'au grand public. Le caractère émergent de la thérapie génique et cellulaire a conduit l'équipe du CIC à assurer cette politique de communication. Les questions éthiques sont prises en compte et la capacité de l'équipe à gérer les crises récentes autour de ces thérapeutiques innovantes renforce son expertise dans le domaine.

La communication est renforcée par les actions menées par l'IHU « Imagine » via son site web.

Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC :

L'animation scientifique interne et la répartition des responsabilités au sein des structures internes du CIC fait l'objet d'un travail constant.



Les débats concernant la thérapie génique et certains travaux antérieurs de l'équipe ont fait l'objet d'une gestion exemplaire avec un investissement scientifique tout à fait remarquable pour répondre à certaines interrogations en rapport avec l'amélioration de la tolérance des thérapies géniques conduisant à l'utilisation de nouveaux vecteurs et à leur évaluation actuellement en cours.

L'ensemble des personnels rapportent un fonctionnement collégial de la structure.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

La formation à la recherche et par la recherche est assurée tant pour les personnels techniques et paramédicaux que pour les scientifiques en formation initiale ou continue. Cette activité se matérialise par la participation aux enseignements de l'UFR de Médecine, au sein de formations paramédicales et par la participation à plusieurs Master au sein des universités Paris 5, 6 et 7.

L'équipe a assuré l'encadrement de plusieurs étudiants en Master 1 et 2 et de 3 Doctorants.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le CIC-BT de Necker est une équipe leader internationale dans le domaine de la thérapie génique et cellulaire. Il constitue une structure majeure pour les développements scientifiques du site.

La cohérence des travaux effectués après les premiers essais, en particulier dans le domaine de la tolérance et de la toxicité de ces thérapeutiques, conduisent aujourd'hui au développement d'une nouvelle génération de vecteurs pour la thérapie génique avec un alignement des différentes équipes internationales travaillant dans ce domaine sur la base des travaux de l'équipe en lien avec l'U768.

La capacité d'adaptation et de gestion de crises scientifiques dans le domaine de la thérapie génique témoigne de l'expertise et participe à la reconnaissance internationale des travaux de l'équipe.

Ces activités et cette expertise permettent aujourd'hui des développements dans des pathologies variées qui dépassent les travaux initiaux menés sur les SCID.

Les partenariats industriels se développent et témoignent d'un renforcement de la portée des projets en cours.

L'acroissement des projets et l'ouverture à des pathologies rares mais fréquentes en Ile de France (Thalassémies et surtout Drépanocytose) permettent d'envisager une majoration importante des activités qui doivent se faire en cohérence avec la stabilisation de certains personnels non pérennes et une extension des locaux (en particulier ceux du laboratoire de biothérapie). Ces développements doivent faire l'objet d'un travail mené en lien avec les Directions locales.

Concernant la gestion de la qualité des partenariats, la structure a mis en place une professionnalisation des démarches réglementaires et des conventions de partenariat.

Sur ces arguments, et du fait de l'implantation de l'IHU Imagine (permettant l'attribution de moyens pour le recrutement de personnel technique et en charge de la valorisation, de l'assurance qualité et de la gestion des affaires réglementaires) sur le site Necker, la faisabilité du projet à 5 ans paraît excellente.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : 11/03/2013 à 9 heures

Fin : 11/03/2013 à 17 heures

Lieu de la visite : CHU Necker – Enfants Malades

Institution : APHP

Adresse : 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS

Locaux spécifiques visités :

Laboratoire de Biothérapies

Unité d'aphérèse

Déroulement ou programme de visite :

9h00	Présentation du CIC
9h30	Thérapie génique : projets en cours et résultats
9h55	Thérapie cellulaire : résultats et futurs projets
10h25	Présentation de la plateforme d'immuno-monitorage
10h50	Thérapie cellulaire des maladies vasculaires
11h15	Le CIC dans l'IHU
11h40	Visite des locaux et rencontre avec les équipes
13h00 / 14h00	Pause
14h00	Aspects réglementaires / conventions de partenariats
14h30	Recherche pré-clinique et translationnelle : - Mise en place d'un protocole d'expansion des progéniteurs lymphoïdes - Preuve de concept de nouveaux essais de thérapie génique pour d'autres déficits immunitaires
15h10	Place du CIC dans la prise en charge des Hémoglobinopathies
15h35	Place des projets du CIC-BT au sein de l'institution
16h00	Bilan Financier
16h30	Discussion générale
17h00	Fin de la visite

5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

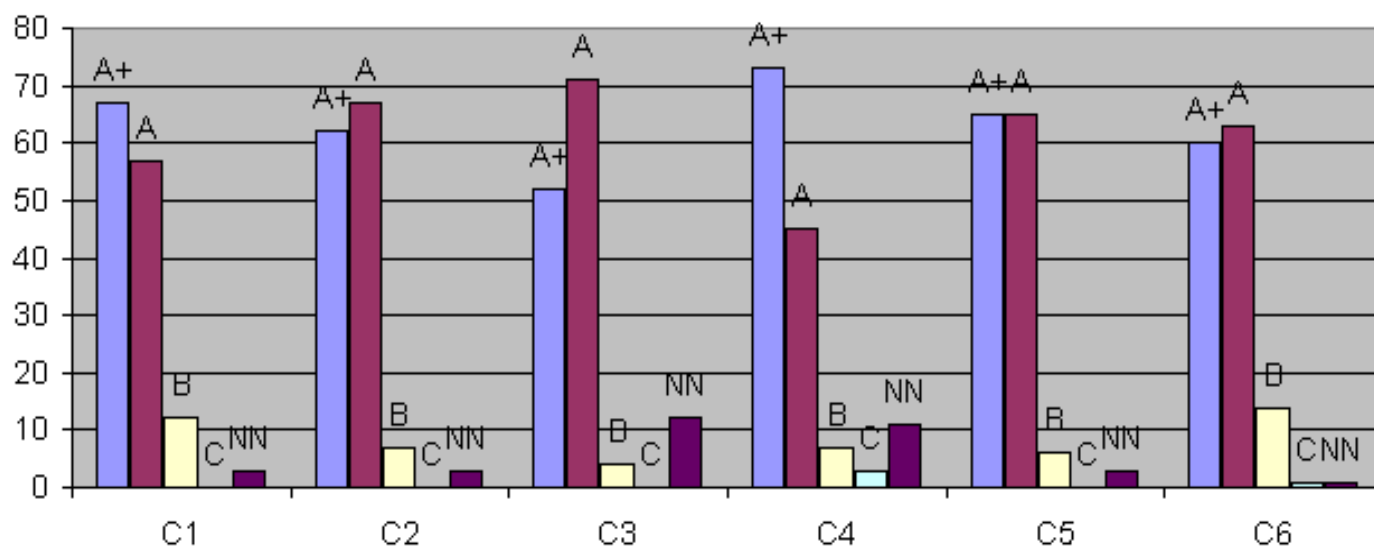
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles

En dépit des sollicitations de l'AERES, aucune observation ne lui est parvenue au jour de la publication de cette évaluation.