

RAPPORT D'ÉVALUATION DES
ACTIVITÉS DE RECHERCHE DU CENTRE
D'INVESTIGATION CLINIQUE (CIC)

CIC - Centre d'investigation clinique Saint-Louis

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET
ORGANISMES :

Inserm

DGOS (AP-HP)

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024
VAGUE D

Rapport publié le 30/10/2024



Au nom du comité d'experts :

Mauricette Michallet, présidente du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

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. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom du CIC.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Présidente : Mme Mauricette Michallet, Université de Lyon

M. Olivier Lairez, Centre hospitalier universitaire de Toulouse - CHU Toulouse

Mme Aurore Perrot, Centre hospitalier universitaire de Toulouse - CHU Toulouse

Experts :

Mme Laetitia Rossier, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Lausanne Suisse

Mme Florence Sabatier, Aix Marseille Université ; Hôpitaux Universitaires de Marseille (Conception Unité de Culture et Thérapie cellulaire)

M. Federico Simonetta, Hôpitaux Universitaires de Genève Suisse

Mme Catherine Strassel, Établissement Français du Sang Strasbourg

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Thomas Lecompte

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DU CIC

Mme Maïté Bouchez, DRI GHU Nord de l'AP-HP

Mme Samia Deghmoun, Inserm

Mme Hélène Espérou, Inserm

Mme Manuela Klapouszczak, directrice de l'hôpital Saint-Louis, AP-HP

M. Teddy Léguillier, DGOS - MTS

Mme Diane Martinez, DRCI de l'AP-HP

M. Pierre-Emmanuel Rautou, vice-doyen chargé de la recherche (visio)

M. Matthieu Resche-Rigon, Université Paris-Cité ; doyen de la faculté de santé

CARACTÉRISATION DU CIC

- Nom : Centre d'investigation clinique Saint-Louis
- Acronyme : CIC Saint-Louis
- Label et numéro : CIC 1427
- Nombre de domaines d'activité : deux
- Composition de l'équipe de direction : MM Jean-Jacques Kiladjian & Jérôme Larghero

PANELS SCIENTIFIQUES DU CIC

SVE Sciences du vivant et environnement
CLI Clinique

THÉMATIQUES DU CIC

Le CIC 1427 localisé sur le site de l'Hôpital Saint-Louis AP-HP à Paris.
Il a deux domaines d'activité qui sont très distincts :

- Le domaine plurithématique a connu depuis sa création une dynamique croissante autour d'expertises dans les disciplines de l'hématologie, de la cancérologie, des maladies inflammatoires digestives, du diabète, avec une composante translationnelle réelle pour certains aspects, et qui convergent vers des thérapies innovantes. En cohérence avec son environnement de recherche et le développement de forts partenariats académiques et industriels, la thématique est centrée sur la pharmacologie thérapeutique et sa déclinaison est en trois volets : Thérapie du cancer — Biomarqueurs et médecine personnalisée ; les modèles précliniques sont également présentés et illustrent la réalité translationnelle.
- Le domaine Biothérapie a de très fortes spécificités — son projet s'inscrit dans un continuum recherche fondamentale, translationnelle et clinique, avec le développement, la validation, et l'évaluation clinique de procédés d'ingénierie cellulaires et/ou tissulaires dans les champs de la reconstitution hématopoïétique, la réparation tissulaire et l'immunothérapie.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DU CIC

Le CIC Pluri-thématique (CIC-P) et le CIC Biothérapie (CIC-BT) ont été respectivement créés en 1995 (par F. Calvo) et en 2005 sur le site de l'Hôpital Saint-Louis. Ils ont été réunis en 2013 au sein du CIC 1427 qui a été relabellisé en 2017.

Le CIC 1427 rassemble donc le CIC-P coordonné par Jean-Jacques KILADJIAN et le CIC-BT coordonné par le Jérôme LARGHERO. Le premier domaine est la pharmacologie thérapeutique. Il s'agit d'une structure principalement dédiée à la réalisation d'essais cliniques de phases précoces. Il est composé d'une unité de soins cliniques de neuf postes (7 lits et 2 fauteuils) qui fonctionne en hôpital de jour avec une capacité très limitée d'accueillir, en cas de besoin, des patients la nuit du lundi au vendredi. Ce CIC est labellisé CLIP2 par l'INCa et certifié ISO 9001:2015 depuis 2021. Le second domaine est BT et est une des composantes du Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de l'hôpital Saint-Louis, au côté de l'unité de thérapie cellulaire, la banque de tissus, et plus récemment du centre MEARY centré sur les médicaments de thérapies innovantes — centre financé AP-HP et région Île-de-France — qui a apporté une dimension d'excellence supplémentaire aux niveaux local, national et international pour le développement et l'évaluation de thérapies cellulaires et géniques.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DU CIC

Le CIC a des interactions étroites et efficaces avec des services de son environnement hospitalier (oncologie, hématologie, gastro-entérologie, endocrinologie, pneumologie et dermatologie), des interactions nationales et internationales dans le cadre de la promotion et l'arrivée de certaines molécules innovantes ou dans le cadre d'interactions avec d'autres CHUs français, les HUG de Genève (CH) et le MSKCC à New York (USA). Le CIC se situe dans un environnement de recherche riche incluant plusieurs unités : UMRS 113,1 UMRS 1133, U944, INSERM « Stem Cell Biotechnology »; et l'Institut de Recherche de Saint-Louis (IRSL). Dans les perspectives d'avenir, il existe une possibilité d'association à l'équipe de recherche clinique de l'hôpital Avicenne (AP-HP, Bobigny) qui a une expertise dans les hémopathies lymphoïdes chroniques et de se rapprocher de l'Institut du Cancer AP-PH Nord — Université Paris Cité grâce à la création d'un groupe de « Early phase ». Le CIC est partenaire de deux RHU, de réseaux nationaux (Cryostem et MATHEC) et est un des membres fondateurs du Domaine de Recherche et d'Innovation Majeur (DRIM) de la région Île-de-France. De plus, le CIC s'appuie sur des structures locales de soutien à la recherche et la valorisation : la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) de Saint-Louis, l'Office de transfert de technologie (OTTLIV) et le DMU PRISME.

EFFECTIFS DU CIC : EN PERSONNES PHYSIQUES AU 31/12/2022

Composition du centre d'investigation clinique	Nombre au 31 décembre 2022
Personnels permanents	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés	6
Praticiens Hospitaliers	21
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labellisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	
Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labellisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	
Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche	21
Total des personnels permanents	48
Personnels non permanents	
Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites	1
Post-doctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labellisée, sauf CIC) accueillis plus de 12 mois au cours de la période du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2022	1
Personnels d'appui à la recherche non permanents	9
Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2022	6
Total des personnels non permanents	17
Total des personnels	65

RÉPARTITION DES PERMANENTS DU CIC PAR EMPLOYEUR : EN PERSONNES PHYSIQUES AU 31/12/2021. LES EMPLOYEURS NON TUTELLES SONT REGROUPÉS SOUS L'INTITULÉ « AUTRES ».

Employeur	EC	C	PAR
APHP	0	0	41
Université Paris Cité	6	0	0
Autres	0	0	1
Total	6	0	42

AVIS GLOBAL

Le CIC 1427 situé à l'Hôpital Saint-Louis (AP-HP) à Paris réunit deux domaines et entités très distinctes avec pour chacune des outils, des objectifs et des effectifs importants. Il existe une expertise pour la cancérologie-dermatologie, l'hématologie, mais aussi la gastro-entérologie, l'endocrinologie, la pneumologie. Il comporte (1) une unité de soins cliniques (recherche clinique et translationnelle) labellisée CLIP2 par l'INCa et certifiée ISO 9001:2015 dont l'objectif principal est le développement d'essais cliniques de phase précoce avec une promotion industrielle dominante (thérapies innovantes) et (2) un centre de biothérapie qui est une des composantes du Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires de l'hôpital Saint-Louis, au côté de l'unité de thérapie cellulaire, la banque de tissus, et plus récemment du centre MEARY centré sur le développement et l'évaluation de thérapies cellulaires, et dans une moindre mesure géniques. Le CIC 1427 est parfaitement intégré à un environnement de recherche d'excellence avec quatre unités de recherche, une équipe INSERM «Stem Cell Biotechnology» et l'institut de recherche de Saint-Louis (IRSL).

Chaque entité (domaines pharmacologie thérapeutique, PT et biothérapies, BT) développe des thèmes de recherche clinique et de recherche translationnelle avec une production scientifique et un rayonnement international de très grande qualité. Les interactions entre ces deux entités sont peu visibles suggérant qu'une stratégie visant à l'avenir à davantage mutualiser les outils, les personnels et à développer des thèmes de recherche communs notamment en hématologie doit être encouragée, à moins que les spécificités en BT soient telles qu'une réelle articulation au-delà d'un simple chapeau commun et d'une coordination minimale soit une chimère. L'opportunité de positionner le CIC 1427 parmi les acteurs de choix dans le développement et la production de CAR-T cells académiques est réelle et doit justifier d'une stratégie bien mieux définie en cohérence avec les autres acteurs aussi bien régionaux et que nationaux. Enfin, l'objectif de développer une promotion académique d'essais cliniques doit être mieux pris en compte.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DU CIC

A — PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Pour le domaine Pharmacologie Thérapeutique (**PT**), le CIC a pris en compte la recommandation concernant la médecine de précision en particulier dans son domaine d'excellence que sont les néoplasies myéloprolifératives (NMP). Les patients suivis dans le cadre du centre intégré de Saint-Louis bénéficient systématiquement d'un criblage moléculaire qui a permis plusieurs publications sur le rôle pronostique de certaines mutations somatiques et d'envisager le développement de stratégies thérapeutiques et/ou de thérapies ciblées. La recommandation concernant les modèles précliniques en particulier en développant en dehors de la maladie de Vaquez des modèles de myélofibrose a été suivie, même si le comité s'interroge sur la légitimité de mener de telles recherches sous le label «CIC» plutôt que UMR. L'équipe a mis en évidence un certain nombre de sélections clonales induites par les traitements cytoréducteurs : sélection de clones porteurs de mutations de *TP53* au cours de traitement par inhibiteur de MDM2 et sélection de clones porteurs de mutation de la voie RAS au cours de traitement par ruxolitinib.

En ce qui concerne la recommandation d'une validation clinique de facteurs prédictifs de réponse au traitement ou de tests d'un nombre limité de candidats dans des essais randomisés dans le cadre de la recherche de transfert, l'équipe a mis en évidence un certain nombre de facteurs prédictifs d'évolution et a effectué une analyse de facteurs prédictifs de réponse à l'interféron-alpha.

Les recommandations pour le **domaine** BioThérapies (**BT**) en matière de pilotage et stratégie, de collaborations industrielles et en termes d'organisation et ressources humaines ont été prises en compte de manière satisfaisante. La structuration du centre MEARY autour d'infrastructures et ressources humaines dédiées permettant une bonne distinction et complémentarité entre activité d'innovation thérapeutique, partenariats et activité de soins est un élément déterminant pour assoir l'efficacité du domaine BT.

B — DOMAINES D'ÉVALUATION

Le comité n'a pas pu formuler une vraie appréciation d'ensemble, au-delà des domaines qui sont très distincts et largement autonomes. À noter que les animateurs du CIC 1427 eux-mêmes en sont restés à la terminologie «CIC-P» et «CIC-BT»; voir par exemple le programme de la visite — qui en outre n'a pas commencé par une présentation générale de l'ensemble du CIC.

Aucune présentation d'ensemble n'a été faite, ni à l'écrit ni à l'oral, aspect qui n'a été abordé qu'à la marge au fur et à mesure des discussions tout au long de la visite.

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DU CIC

Appréciation sur les ressources du CIC

Domaine PT : L'adéquation et la répartition, entre les ressources humaines, leurs spécificités, la gestion des essais cliniques et des programmes de recherche, dans un but translationnel sont satisfaisantes. Le projet de poursuivre l'activité d'essais précoces et d'ouvrir l'accessibilité à d'autres structures en France doit être prioritaire, avec les ressources et l'organisation en conséquence.

Domaine BT : L'appréciation est excellente avec une cohérence entre l'augmentation très significative de projets d'envergure et la capacité à faire évoluer parallèlement les ressources nécessaires en termes d'infrastructures et de financements externes, qui restent cependant insuffisants pour une réelle dimension académique.

Appréciation sur les objectifs scientifiques du CIC

Domaine PT : Les axes thématiques de ce domaine sont : la thérapie du cancer, les modèles précliniques, les biomarqueurs et la médecine personnalisée. L'objectif fort de ce CIC est le développement d'essais cliniques et principalement de phase précoce avec une augmentation de plus de 23 % d'activité de 2017 à 2022. En 2022 : 128 essais en cours avec une majorité en hématologie et onco-dermatologie (78 %) et une promotion industrielle dominante. Le CIC-P a développé des interactions étroites et efficaces avec des services de son environnement hospitalier en oncologie, hématologie, gastro-entérologie, endocrinologie, pneumologie et dermatologie.

Le CIC a joué un rôle de coordination nationale et internationale aux études ayant permis à certaines molécules innovantes d'obtenir une AMM (1) dans la myélofibrose (ruxolitinib, fedratinib, momelotinib et pacritinib) (2) dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) (asciminib) et dans la polyglobulie de Vaquez (Ropeg-Interféron Alpha 2b). Il a également contribué à souligner l'intérêt d'associations thérapeutiques dans les NMP (interféron Alpha et ruxolitinib/ruxolitinib et navitoclax).

Pour ce domaine, le CIC s'articule avec trois UMR Inserm (UMRS 1131, UMRS 1133, équipe ATIP-Avenir au sein de l'U944).

Un centre intégré des NMP a été créé en 2016 pour offrir un point de contact unique et simplifié pour une prise en charge rapide et optimisée des patients porteurs de ces pathologies, afin d'augmenter l'accès des patients aux essais cliniques et de favoriser l'information des médecins généralistes et des centres hospitaliers de la région pour la prise en charge de ces patients. Le comité souligne l'intérêt du développement d'un modèle préclinique de myélofibrose et du criblage moléculaire des NMP à visée pronostique et de stratégie thérapeutique, même si sa juste place reste à préciser pour mettre fin aux errements récurrents à ce sujet (à quelle structure attribuer cette production ? — une seule est possible).

Domaine BT : S'appuyant sur une interaction étroite et fertile avec son environnement hospitalier et de recherche, mais aussi des collaborations académiques et industrielles, le CIC pour ce domaine présente des objectifs scientifiques clairs et cohérents sur des thématiques identifiées et priorisées, malgré une certaine diversité à maîtriser.

Appréciation sur le fonctionnement du CIC

Domaine PT : Un comité technique se réunissant au minimum trois fois par an assure le pilotage avec mise en place d'un référentiel du CT (RCT). Il existe un partage des tâches et des responsabilités entre les investigateurs extérieurs et les membres propres du CIC. Les règles de valorisation sont bien définies. Le CT élabore les règles de fonctionnement interne du CIC et la collaboration avec d'autres structures : la DRCI, la cellule de recherche de la direction du groupe hospitalier, la direction de la logistique et de la maintenance des matériels et la cellule de recherche de la pharmacie hospitalière.

Domaine BT : Le CIC s'est doté pour ce domaine de deux outils de gouvernance (un conseil scientifique et un conseil stratégique) pour un pilotage optimal des activités en termes de sélection, mise en œuvre de projets et plus largement de coordination avec les structures locales en matière administrative et stratégique ainsi qu'avec les cliniciens investigateurs et les unités de recherche d'amont. De plus, il a montré sa capacité à adapter son organisation à des circonstances exceptionnelles et à maintenir une efficacité de production dans les périodes de crise (essai SDRA COVID).

1/ Le CIC possède des ressources adaptées à son programme scientifique et à son environnement de recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

Domaine PT :

Il existe une bonne adéquation entre les moyens et les objectifs. On souligne un développement continu des diverses surfaces et des matériels dédiés au CIC-P, un renouvellement continu de l'autorisation du lieu de recherche impliquant la personne humaine (LRIPH) par l'agence régionale de santé.

La plus grande partie des activités du CIC-P est la réalisation d'essais cliniques précoces.

On note une adéquation avec les ressources humaines nécessaires : IDE, AS, deux chefs de projet CDI, un PH, un Assistant INSERM-Bettencourt, un MCU-PH, un prochain poste universitaire prévu et des techniciens de laboratoire. Il faut souligner l'intérêt d'engager une mutualisation avec le CIC-BT.

On peut également remarquer la présence de nombreux partenaires industriels pour les essais cliniques, ce qui permet une facturation de recherche clinique à ces promoteurs.

Le CIC-P obtient de nombreux financements en réponse à des AAP : un PHRC national, un contrat avec Novartis, deux AAP INCA et des AAP de fondations et d'associations. Il intègre deux modules dans le département Médico-Universitaire PRISME avec le regroupement de plusieurs structures de recherche clinique de plusieurs hôpitaux parisiens ce qui permet, la mutualisation des demandes, la formation de groupes de travail transversaux avec un partage d'expérience.

Enfin, certains investigateurs du CIC sont impliqués dans la direction d'équipes dans trois unités Inserm (UMRS 1131 ; UMRS 1133, ATIP-Avenir au sein de l'U944.

Domaine BT :

Le comité note une augmentation des activités avec :

- Une excellente dynamique dans l'évolution et la montée en charge des infrastructures dédiées à l'ingénierie cellulaire notamment avec la création du centre MEARY et l'extension de l'unité de Thérapie Cellulaire.
- Une capacité à assurer une évolution parallèle des ressources humaines technico/médicales hospitalières pour répondre aux objectifs.
- Une capacité à générer un niveau remarquablement croissant de ressources propres (appels à projets nationaux) renforcées ces dernières années par des financements internationaux et industriels.

Il existe un point fort commun aux deux domaines : l'intégration au DMU PRISM, qui met en synergie différentes structures de recherche clinique à l'échelle locale pour l'obtention de ressources.

Points faibles et risques liés au contexte

Domaine PT :

Il existe une difficulté à accueillir un plus grand nombre de chercheurs en formation (thèse d'université). Dans le but nécessaire d'avoir une autre échelle d'organisation pour la recherche clinique, translationnelle et fondamentale, un effort du CIC doit être poursuivi pour recruter du personnel pour la mise en œuvre de ces projets (médecins, ingénieurs, pharmaciens, techniciens et ARC) et ne s'engager que dans des projets qui disposent de leurs propres financements.

La répartition des essais reste en faveur des essais industriels, on dénombre encore trop peu d'essais académiques. Par ailleurs, sur le plan clinique, une évolution vers une structure d'hospitalisation de semaine serait plus adaptée que la structure d'hospitalisation de jour qui fonctionne actuellement.

Globalement le comité n'a pas perçu de stratégie visant à accroître la mutualisation, entre les deux domaines d'activité, de personnels dédiés à l'investigation clinique ou ses missions supports. La mise en place d'une telle stratégie permettrait de limiter le risque de non-adéquation des effectifs à la sollicitation croissante à laquelle il fait face pour participer à des protocoles de recherche clinique ou des partenariats de recherche et développement.

2/ Le CIC s'est assigné des objectifs scientifiques réalistes, y compris dans la dimension prospective de sa politique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Domaine PT :

Le premier point fort est l'activité de recherche clinique importante, puisque le CIC a effectué 198 essais cliniques, avec une thématique dominante en Hématologie et particulièrement au niveau des NMP.

Le CIC participe à un très grand nombre d'essais cliniques ayant conduit à l'obtention d'une AMM de plusieurs médicaments dans le domaine des NMP (ruxolitinib) et aux demandes d'AMM pour le pacritinib et le momelotinib. Le CIC a également participé comme leader national aux essais précoces et aux essais d'enregistrement de l'asciminib dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il participe également à plusieurs essais testant de nouvelles molécules pouvant permettre de corriger l'anémie dont particulièrement le luspatercept et d'autres molécules de type inhibiteur d'ACVR1 en cours d'essais précoces au CIC.

Le CIC participe à des essais précoces testant plusieurs molécules dans le cadre des leucémies aiguës myéloïdes en rechute ou réfractaires et dans le domaine de l'HPN et de l'aplasie médullaire.

Enfin, pour le prochain contrat, le CIC souhaite explorer la possibilité de s'associer à l'unité de recherche clinique de l'hôpital Avicenne (AP-HP, Bobigny) dont l'expertise dans les hémopathies lymphoïdes chroniques (LLC) est reconnue nationalement et internationalement.

Il peut être souligné la direction d'un groupe de travail « Early phase » de l'Institut du Cancer AP-PH Nord — Université Paris Cité (objectif : labellisation européenne par l'OECI comme centre d'excellence en cancérologie).

Cette expertise pour assurer le développement des politiques de recherche est également reconnue par l'INCa, notamment par l'obtention du label « CLIP2 », et par la société européenne d'hématologie (EHA) : secrétariat d'un groupe de travail au sein de l'European Leukemia Net.

En ce qui concerne la recherche clinique, le CIC est parfaitement intégré dans le spectre de la recherche clinique de l'hôpital et du GHU où il occupe une place de choix dans la réalisation des essais précoces. Cette expertise a bénéficié à l'ensemble des structures de recherche de l'hôpital et l'offre de recherche en essais précoces. Les conventions effectuées avec d'autres structures : pharmacie, urgences et réanimation en témoignent.

Domaine BT :

La stratégie scientifique et les projets menés s'inscrivent en cohérence avec les expertises locales et bénéficient de collaborations porteuses. Elle s'appuie sur des lignes de force clairement identifiées dans le domaine des pathologies de l'hématopoïèse, de l'immunothérapie et de la régénération tissulaire. Le CIC domaine BT est un élément clé de la stratégie de l'AP-HP et bénéficie d'être une plateforme unique à l'échelle de la région Île-de-France, pour promouvoir l'innovation en matière d'ingénierie cellulaire à visée thérapeutique qui joue déjà un rôle de catalyseur au carrefour du soin, de la recherche et de l'innovation.

Points faibles et risques liés au contexte

Domaine PT :

Concernant la difficulté à augmenter de manière importante la recherche à promotion académique (25 %) et pour améliorer l'efficacité en termes de recherche clinique, le comité suggère plusieurs pistes :

- (1) mettre en place un dispositif de choix des projets, qui s'appuierait à la fois sur le comité technique du CIC-P et sur des trames d'évaluation des dossiers qui sont soumis,
- (2) participer en tant que partenaire de l'IHU « THEMA-2 » et du SIRIC « InsiTu »,
- (3) élargir le périmètre d'excellence en ajoutant l'expertise sur les hémopathies lymphoïdes de l'hôpital Avicenne.

Domaine BT :

Au regard des ressources humaines disponibles et de la fragilité potentielle du maintien des expertises très spécifiques en ingénierie cellulaire et tissulaire, la diversité des thématiques et leur ambition intrinsèque doivent être contenues dans un périmètre réaliste pour que les objectifs dans leur ensemble puissent être menés à bien. Cependant les organes de pilotage sont en place (conseil scientifique et conseil stratégique) pour assurer le suivi d'une politique prospective réaliste.

La répartition des activités sans concurrence stérile et dispendieuse des activités BT en région Île-de-France et même au niveau national doit être clarifiée et la coordination amplifiée de manière très volontariste.

Le volet thérapie génique a paru modeste : le CIC est partenaire dans le RHU EpCART ANR (développement et fabrication d'une thérapie génique par CAR-T cells pour le traitement des tumeurs solides).

3/ Le fonctionnement du CIC est conforme aux réglementations en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement durable et de protection du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Domaine PT :

Le personnel dédié et formé aux essais cliniques, aux BPC et à la réglementation en vigueur se compose de trois équipes complémentaires (équipe médicale, équipe paramédicale, équipe des Opérations de Recherche Cliniques) avec une gouvernance adéquate. Toutes les données du CIC pour les deux domaines sont hébergées dans des serveurs sécurisés.

Le CIC suit scrupuleusement les recommandations et procédures relatives aux risques environnementaux établis par l'AP-HP et assure également une formation spécifique à ces risques en collaboration étroite avec l'équipe opérationnelle d'hygiène et le service de prévention des risques professionnels.

Le CIC en tant que service hospitalier à part entière participe à la continuité d'activité et de l'établissement telle qu'elle est définie par la politique locale.

Le CIC a une cellule qualité performante qui suit un système de management de la qualité qui a été certifié conforme à la norme ISO 9001 V 2015, par l'AFNOR, le 29 octobre 2021.

Domaine BT :

Le lien avec les structures de valorisation et de propriété intellectuelle est effectif, comme en attestent la création de start-up et le dépôt de brevet. La gestion des ressources humaines, de la sécurité et de la formation sont assurées selon les procédures AP-HP. Une politique de développement durable est engagée.

Points faibles et risques liés au contexte

Domaine PT :

Le fonctionnement en hôpital de jour présentant des limitations importantes, la solution pourrait être d'évoluer vers une structure d'hôpital de semaine voire d'hospitalisation continue plus adaptée à la prise en charge de patients dans des essais précoces à haut risque.

La solution par un financement spécifique « Paris Saclay Cancer Cluster » avec un « Work Package » destiné aux essais cliniques et une structure 24 h/24h 5 jours sur 7 avec une évolution potentielle vers 7 jours sur 7 doit être encouragée.

Domaine BT :

Le comité n'a identifié ici aucun point faible ou risque.

DOMAINE 2: ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité

Pour le domaine PT :

Le CIC est un centre attractif. Le volume et le niveau des publications, même si diminués restent importants. Le centre est attractif pour de nombreux médecins en formation. Une solide relève hospitalo-universitaire a été prévue.

Pour le domaine BT :

L'attractivité est excellente sur la période. Le nombre d'essais cliniques académiques ou industriels (24 essais cliniques, sur la période) témoigne de l'attractivité vis-à-vis des acteurs académiques et industriels. Les succès à des appels à projets (23) sont remarquables.

1/ Le CIC est attractif par son rayonnement scientifique et contribue à la construction de l'espace européen de la recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

Le CIC est un site de formation avec passage de nombreux internes qui choisissent ce site pour se former à la recherche clinique et à la gestion de protocoles cliniques. Plusieurs d'entre eux y conduisent des thèses de DES.

Au cours du semestre de formation, plusieurs d'entre eux arrivent à finaliser des études qui sont par la suite rapportées en tant que communications affichées (posters) voire en communications orales lors de conférences internationales de premier plan (ASH par exemple). De plus, plusieurs articles originaux ont été publiés dans des revues internationales avec des internes en formation comme premier auteur.

Concernant la relève hospitalo-universitaire, le centre a identifié une MCU-PH, bientôt PU-PH, qui a pu déjà mettre en place un programme de recherche translationnelle originale soutenu par plusieurs financements compétitifs. Les programmes de recherche de cette médecin se distinguent de celui de son mentor tout en gardant la ligne de recherche principale du CIC-P (NMP) et en l'ouvrant à d'autres pathologies myéloïdes telles que la leucémie aiguë myéloïde.

Pour le domaine BT :

Le CIC a su, à travers l'établissement du centre MEARY, construire une offre lisible, fonctionnelle (guichet unique) et attractive pour des missions d'accompagnements et de partenariats industriels multiformes, avec un nombre de contrats en expansion. L'attractivité repose sur l'expertise technologique et scientifique et sur des accréditations y compris à l'échelle européenne (labellisation européenne par l'OECD comme centre d'excellence en cancérologie — Institut du Cancer AP-PH.Nord — Université Paris Cité). Les membres du CIC sont régulièrement invités à des congrès nationaux et internationaux de spécialité (présentation de 27 communications orales et 22 communications affichées). Le CIC s'implique dans l'organisation de journées thématiques sur le territoire national et international (Académie de médecine, Cell Therapy innovation, ateliers d'initiation aux CAR-T cells...) Le CIC a su se positionner dans le contexte du déploiement actuel d'outils structurants en matière de bioproduction à l'échelle nationale (intégrateur bioproduction par exemple).

Un **point fort commun** aux deux domaines a pu être identifié : des membres du CIC sont impliqués dans des activités de responsabilité éditoriale et occupent des positions visibles au sein de sociétés savantes ou d'instances diverses à rayonnement national ou international.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité a noté peu de projets pouvant contribuer à la construction de l'espace européen de recherche : ELN.

Pour le domaine PT :

La proportion d'études académiques soutenue par des fonds compétitifs représente la minorité, l'activité étant dominée par les études soutenues par l'industrie. Le développement de nombreuses molécules doit faire considérer une ouverture des stratégies de recherche et de financement vers des études académiques en amont et plus seulement à visée d'enregistrement de médicaments.

Pour le domaine BT :

Malgré le dimensionnement du CIC et son rayonnement important, l'évaluation indique que les réponses aux projets européens semblent peu considérées. De même, le CIC est peu impliqué dans l'extension des essais développés localement à des phases multicentriques sur le territoire français, alors que cela pourrait augmenter la portée et faciliter l'accès des patients aux innovations thérapeutiques.

4/ Le CIC est attractif par la qualité de ses équipements de pointe et de ses compétences.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

Depuis la dernière évaluation, le CIC a pu mettre en place, en directe proximité des locaux de soins, des espaces dédiés aux études translationnelles. Ceci permettra d'optimiser davantage l'acheminement et la prise en charge des échantillons biologiques.

Pour le domaine BT :

Le CIC bénéficie du centre MEARY, une plateforme de pointe offrant toutes les compétences et les services indispensables à la production de médicaments de thérapie innovante expérimentaux (MTI) dans les domaines des thérapies et cellulaires et de l'ingénierie tissulaire. Le centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) dispose d'une infrastructure de 800 m² au 1^{er} étage du bâtiment MEARY et a reçu son autorisation d'activité de l'ANSM en janvier 2020. L'expertise technologique couvre des champs parmi les plus innovants et sophistiqués de l'ingénierie cellulaire (vésicules extracellulaires, procédés de décellularisation tissulaire, CAR-T cells et tumeurs solides).

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité n'a identifié ici aucun point faible ou risque.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique du CIC

La production scientifique est globalement très bonne sur la période. Cependant par rapport au quinquennat précédent, nous remarquons une baisse de presque un tiers du nombre d'articles scientifiques totaux (216 par rapport aux 313 du précédent) et encore plus du nombre d'articles scientifiques avec un membre du CIC comme dernier auteur passant de 137 à 47. Le nombre d'articles de revue a en revanche augmenté (de 21 à 36).

1/ La production scientifique du CIC satisfait à des critères de qualité.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

La production scientifique est de qualité ; en voici la répartition :

– Articles scientifiques : 110 dont 15 en premier ou dernier auteur.

- Articles cliniques : 45 dont 10 en premier ou dernier auteur.
- Articles de revue : 25 dont 9 en premier ou dernier auteur.

Les membres du CIC sont des experts reconnus de leurs domaines, comme en témoigne le nombre de communications invitées, dans des conférences et congrès de référence (comme par exemple les sessions éducationnelles du congrès de l'ASH).

Pour le domaine BT :

La production scientifique est de grande qualité, faite de 72 publications, dont 28 en premier ou dernier auteur. La majorité des articles sont en lien avec les essais cliniques (25 articles, dont quatre en premier auteur). Enfin 24 essais cliniques ont été menés dont six avec des partenaires académiques, ce qui représente un nombre d'inclusions très significatif pour ce type d'essais de phase précoce (150 patients environ), quatre brevets ont été déposés dont un en partenariat avec un industriel.

Points faibles et risques liés au contexte

Pour le domaine PT :

Le comité remarque une baisse de la production globale et encore plus de la production d'articles signée en premier/dernier auteurs par les membres du CIC par rapport aux cinq ans précédents. Lors de l'évaluation, la cause principale mentionnée a été l'absence de reconnaissance de la contribution du CIC de la part des investigateurs principaux des autres services. Il est recommandé de mettre en place une procédure formalisant, pour chaque étude, l'accord entre le CIC et les partenaires ainsi que les termes de la collaboration (position des auteurs dans les articles).

Des efforts seront à conduire afin d'augmenter la proportion et le nombre des articles dans lesquels les membres du CIC jouent un rôle de leader (premier/dernier auteur).

Pour le domaine BT :

La nature des activités implique parfois une reconnaissance insuffisante de la participation du CIC dans la conception et l'aboutissement des projets au profit des équipes cliniques. Des actions sont néanmoins engagées pour asseoir de manière plus forte le rôle moteur du CIC.

2/ La production scientifique est proportionnée au potentiel de recherche du CIC et répartie entre ses personnels.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

Le CIC poursuit une activité de grande valeur scientifique dans le domaine d'intérêt principal, les néoplasies myéloprolifératives (NMP) au regard de son potentiel de recherche et de son personnel.

Pour le domaine BT :

Le CIC maintient une bonne dynamique de publication au regard de son potentiel de recherche et qui couvre les trois axes thématiques : 27,8 % concernent le domaine de l'hématologie, 26,4 % celui de l'immunothérapie, et 45,8 % celui de la réparation tissulaire.

Points faibles et risques liés au contexte

Pour le domaine PT :

La répartition de la production scientifique entre le personnel médico-scientifique ne paraît pas optimale, puisque dominée par celle du coordinateur, la production du reste de l'équipe restant limitée. Cela semble destiné à changer avec l'arrivée de la relève hospitalo-universitaire. Lors du renouvellement prévu du personnel médical, il sera important de garantir l'arrivée d'au moins un autre membre avec un profil académique solide.

Pour le domaine BT :

Le comité n'a identifié ici ni risque ni point faible.

3/ La production scientifique du CIC respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte.

Points forts et possibilités liées au contexte

Aucun élément ne permet de suspecter un manque de respect des principes de l'intégrité, de l'éthique et de la science ouverte. Si peu de publications sont déposées sur HAL, elles le sont majoritairement sur d'autres plateformes, en accès ouvert.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité n'a pas de remarque à formuler sur ce point.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

Le comité considère que l'inscription des activités de recherche du CIC dans la société est satisfaisante.

1/ Le CIC se distingue par la qualité de ses interactions non académiques.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

Le CIC a développé de solides interactions industrielles avec des laboratoires pharmaceutiques, et a participé à plus de dix essais cliniques qui ont conduit à l'approbation par les autorités sanitaires (FDA, EMA) de nouvelles molécules, principalement dans le domaine des NMP, de la LMC et de l'HPN (ruxolitinib, momelotinib, pacritinib, ropeginterferon, pemigatinib, asciminib, pegtaco-plan, nivolumab).

Pour le domaine BT :

Grâce à son intrication avec le centre MEARY, le CIC peut créer un pôle attractif pour permettre l'accélération de la RD vers l'industrialisation. Cela est rendu possible par le fait que le centre MEARY est labellisé « intégrateur industriel ». Les essais cliniques dans leur grande majorité dans lesquels le CIC est impliqué se situent dans le contexte d'un partenariat privé. Sur les 24 essais menés, 18 l'ont été avec un partenaire privé. Le CIC a également accompagné la création de *start-ups* engagées dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques ou d'outils pré-alables à une validation à grande échelle.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité n'a identifié ici ni risque ni point faible pour les deux domaines d'activité du CIC.

2/ Le CIC développe des produits à destination du monde socio-économique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Des membres du CIC sont impliqués dans des débats et auditions au sénat, l'Assemblée nationale, la production d'expertise dans le cadre de missions de l'ANSM, la commission PHRC, l'agence de biomédecine.

Des membres du CIC interviennent également dans des reportages sur ses activités pour des associations de patients, au cours des journées patients et au niveau des recommandations auprès du ministère de la Santé. Les activités de BT menées à Saint-Louis apparaissent dans la grande presse nationale française.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité n'a identifié ici ni risque ni point faible pour les deux domaines d'activité du CIC.

3/ Le CIC partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

Points forts et possibilités liées au contexte

Pour le domaine PT :

Le CIC a développé des liens étroits avec des associations de patient-e-s et organise désormais de façon régulière des journées de formation destinées aux patient-e-s à l'échelon national.

Pour le domaine BT :

Le CIC accueille du public dans le cadre de la fête de la science, accueille de jeunes lycéens et organise des journées thématiques pour les donateurs FRM et AFM. Des membres du CIC participent également à des actions du Lions club, des journaux télévisés...

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité n'a identifié ici ni risque ni point faible pour les deux domaines d'activité du CIC.

C — RECOMMANDATIONS AU CIC

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation du CIC

Pour le CIC dans son ensemble, le comité invite de manière pressante au développement d'une relation réelle et structurée entre les deux domaines — entités et à la construction de projets collaboratifs, pour que ce CIC ne soit pas un simple chapeau commun. Mais les spécificités en BT sont peut-être telles qu'une réelle articulation soit une chimère.

Pour le domaine PT, les recommandations du comité sont les suivantes :

- Accueillir un plus grand nombre de chercheurs en formation (thèse d'université).
- S'engager dans des projets à vocation translationnelle à partir de travaux de recherche fondamentale.
- Augmenter leur participation en tant que partenaire de l'IHU «THEMA-2» et du SIRIC «InsiTu» et ajouter l'expertise sur les hémopathies lymphoïdes de l'hôpital Avicenne.
- Augmenter de manière significative la recherche à promotion académique.
- Évoluer vers une structure d'hôpital de semaine voire d'hospitalisation continue.

Pour le domaine BT, les recommandations du comité sont les suivantes :

- Conserver un bon équilibre entre le développement en interne de thérapies innovantes issues de l'environnement académique et l'accompagnement de développements issus du secteur industriel.
- Encourager le positionnement du CIC dans le développement et la production de CAR-T cells académiques selon une stratégie permettant une couverture judicieuse, équitable et efficiente du territoire national français.
- La répartition des activités sans concurrence stérile et dispendieuse des activités BT en région Île-de-France et même au niveau national doit être clarifiée et la coordination amplifiée de manière très volontariste.
- Si une meilleure intégration des deux domaines au sein d'un seul et même CIC de site se révélait non seulement difficile, mais éventuellement inopportune, alors le niveau de coordination entre les structures de même type franciliennes et au-delà devrait d'autant plus être élevé.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Pour le domaine PT, l'effectif HU titulaire est seulement de deux et le recrutement d'un nouveau médecin est hautement souhaitable en plus de la relève identifiée pour l'animateur de ce domaine, qui est aussi le coordinateur du CIC dans son ensemble et peut l'être encore pour un nouveau mandat. Cette personne devrait avoir un profil académique clair (au mieux prouvé par plusieurs publications de haut niveau en premier/dernier auteur et par des financements compétitifs). Cela contribuerait également à augmenter l'attractivité de doctorants et post-doctorants.

Pour le **domaine BT**, le comité n'a pas de recommandation spécifique.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le CIC doit entretenir la dynamique de production scientifique avec notamment des actions qui permettent de s'assurer de la valorisation de l'ensemble des contributions du CIC aux essais cliniques (et particulièrement pour le domaine BT) et accroître le nombre de publications en premier et dernier auteur avec affiliation principale le CIC 1427.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

Pour le **domaine PT**, le CIC doit continuer à promouvoir l'accessibilité aux innovations thérapeutiques et ainsi participer à l'équité territoriale.

La **biothérapie** apparaît comme le domaine fort du CIC dans la valorisation et le transfert de technologie vers le monde socio-économique. Ce dynamisme doit être entretenu.

Les responsables doivent être bien attentifs à ce que l'entité CIC 1427 apparaisse bien comme telle dans leurs communications à destination du grand public, avec la mention des deux tutelles.

ÉVALUATION PAR DOMAINE D'ACTIVITÉ

Les deux domaines du CIC 1427 sont déjà évalués extensivement dans la partie générale intitulée ÉVALUATION DÉTAILLÉE DU CIC puisque le comité n'a pas eu véritablement de présentations d'ensemble du CIC, avec exposé démonstratif des articulations entre les deux domaines, qui paraissent largement autonomes. Sont repris ici seulement les éléments essentiels propres à chaque domaine ; les formulations peuvent toutefois être légèrement différentes de ce qui précède.

Domaine d'activité 1 : Pharmacologie thérapeutique

Nom du responsable : M. Jean-Jacques Kiladjian

THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Thématiques : Thérapie du cancer — Modèles précliniques — Biomarqueurs et médecine personnalisée.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les précédentes recommandations ont été prises en compte :

Les patients suivis dans le cadre du centre intégré de Saint-Louis bénéficient systématiquement d'un criblage moléculaire : rôle pronostique de certaines variations de séquence somatiques et potentielles stratégies thérapeutiques, thérapies ciblées.

Des modèles précliniques de myélofibrose ont été développés.

Des facteurs prédictifs de réponse au traitement et notamment à l'interféron et de facteurs prédictifs d'évolution ont été identifiés et validés.

EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Personnels permanents en activité	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maîtres de conférences et assimilés	1
Directeurs de recherche et assimilés	
Chargés de recherche et assimilés	
Personnels d'appui à la recherche	14
Sous-total personnels permanents en activité	16
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui à la recherche non permanents	6
Post-doctorants	
Doctorants	4
Sous-total personnels non permanents en activité	12
Total personnels	28

ÉVALUATION

Appréciation générale sur le domaine d'activité

Le domaine de pharmacologie thérapeutique du CIC 1427 est constitué d'une plateforme principalement dédiée à la réalisation d'essais cliniques de phases précoces. Il est composé d'une unité de soins cliniques de neuf postes. Il est labellisé CLIP2 par l'INCa et certifié ISO 9001:2015 depuis 2021. Il est à souligner des interactions étroites et efficaces avec des services de son environnement hospitalier en oncologie, en hématologie et dans le domaine des maladies inflammatoires digestives, endocrinologies, pneumologies et maladies inflammatoires dermatologiques.

Le rôle de coordination nationale et internationale des études a permis d'obtenir une AMM à certaines molécules innovantes pour la prise en charge des néoplasies myéloprolifératives (NMP) et particulièrement au cours des myélofibroses et de la LMC. La possibilité de s'associer à l'équipe de recherche clinique de l'hôpital Avicenne (AP-HP, Bobigny) qui a une expertise dans les hémopathies lymphoïdes chroniques est une orientation d'intérêt.

Le CIC assure également la direction d'un groupe de travail « Early phase » de l'Institut du Cancer AP-PH Nord — Université Paris Cité.

Le personnel est formé aux essais cliniques, aux BPC et à la réglementation en vigueur et se compose de trois équipes complémentaires. Il est constaté une très bonne entente entre les médecins avec une excellente définition de leurs fonctions et de leurs responsabilités respectives et une complémentarité de leurs expertises. Une MCU-PH devrait prendre la succession de JJ Kiladjian : elle est un médecin chercheur à la tête d'une unité INSERM comportant quinze personnes dont le thème reste les NMP et notamment l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques avec par ailleurs la gestion d'une base de données de plus de 1500 patients. Cette base de données a déjà permis la réalisation de thèses de médecine et de travaux de master 2. L'ensemble du personnel infirmier, des attachés de recherche et techniciens de recherche sont satisfaits de leur position et soulignent leur « intérêt et la rigueur de leur travail au sein du CIC avec un chef de projet dont l'autorité est pleinement acceptée et respectée. Une question soulevée par les infirmières concerne la revalorisation de leurs salaires en rapport avec leurs expertises par comparaison avec leurs homologues dans des structures équivalentes dans d'autres établissements de santé.

Le CIC en tant que service hospitalier à part entière participe à la continuité d'activité et de l'établissement telle qu'elle est définie par la politique locale. Tous les essais cliniques menés au sein du CIC-P sont conçus, mis en œuvre et notifiés conformément aux réglementations aussi bien françaises qu'européennes ou internationales. Il possède une cellule qualité visant à garantir la fiabilité et la conformité des études cliniques aux exigences réglementaires.

Le CIC est un centre attractif pour de nombreux médecins en formation. Plusieurs d'entre eux y conduisent des thèses de DES et/ou des travaux de recherche originaux ayant régulièrement conduit à des communications à congrès internationaux et à des publications dans de journaux à comité de lecture.

Le volume et le niveau des publications sont importants. Toutefois, par rapport au quinquennat précédent, le comité note une baisse de la production globale et encore plus de la production d'articles signée en premier/dernier auteurs par les membres du CIC-P.

Le CIC contribue à la promotion de l'accessibilité aux innovations thérapeutiques et ainsi participe à l'équité territoriale.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le principal est l'expertise reconnue sur le plan international dans le domaine des NMP avec en premier lieu une participation à un très grand nombre d'essais cliniques (n=198) dont certains ont conduit à l'obtention d'une AMM de plusieurs médicaments dans le domaine des NMP, y compris la LMC, et des leucémies aiguës ; et dans le domaine de l'hémoglobininurie nocturne paroxystique et de l'aplasie médullaire. Une association à l'unité de recherche clinique de Vincent Lévy à l'hôpital Avicenne est à l'étude. Le comité souligne l'intérêt de la direction d'un groupe de travail « Early phase » de l'Institut du Cancer AP-PH Nord — Université Paris Cité et la reconnaissance de l'expertise pour assurer le développement des politiques de recherche par l'INCa et par la société européenne d'hématologie.

En ce qui concerne l'articulation avec la recherche fondamentale, les médecins du CIC sont impliqués dans la direction d'équipes dans trois UMR Inserm (UMRS 1131, UMRS 1133, U944).

En ce qui concerne la recherche clinique, le CIC est très bien intégré dans le spectre de la recherche clinique de l'hôpital et du GHU où il occupe une place de choix dans la réalisation des essais précoces qui est totalement complémentaire des autres unités de recherche du site qui développent des recherches plus avancées, souvent à partir des phases 2 notamment.

Points faibles et risques liés au contexte

Le nombre de chercheurs en formation (thèse d'université) est faible avec un encadrement réduit à deux HU titulaires seulement.

Il paraît nécessaire d'améliorer l'échelle d'organisation pour la recherche clinique, translationnelle et fondamentale et un effort doit être poursuivi pour recruter du personnel pour la mise en œuvre de nouveaux projets et s'engager que dans des projets qui disposent de leurs propres financements.

Il existe encore trop peu d'essais académiques.

Sur le plan clinique : l'hospitalisation de jour devrait évoluer vers une organisation d'hospitalisation de semaine qui serait plus adaptée aux besoins et aux exigences de prise en charge notamment au cours des essais de phase précoce.

RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Afin d'améliorer la reconnaissance de la contribution du CIC de la part des investigateurs principaux des autres services/équipes cliniques, le comité recommande avec insistance de mettre en place une procédure formalisant, pour chaque étude, l'accord entre le CIC et les partenaires ainsi que les termes de la collaboration.

Des efforts sont à faire afin d'augmenter la proportion et le nombre des articles dans lesquels les membres du CIC jouent un rôle de leader (premier/dernier auteur avec le CIC comme affiliation principale).

Si pour ce domaine le CIC constitue une plateforme performante principalement dédiée à la réalisation d'essais cliniques de phases précoces, le comité invite à la vigilance sur l'importance d'un projet scientifique précis qui aille au-delà d'une simple plateforme.

Le recrutement d'un nouveau médecin sera probablement nécessaire lors du prochain départ à la retraite d'un des membres de l'équipe ; il est souhaitable que ce dernier ait aussi un profil académique clair (au mieux documenté par plusieurs publications de haut niveau en premier/dernier auteur et par des financements compétitifs).

Domaine d'activité 2 : Biothérapies

Nom du responsable : M. Jérôme Larghéro

THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Reconstitution hématopoïétique, réparation tissulaire, immunothérapie

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations dans le domaine BT en matière de pilotage et stratégie, de collaborations industrielles et en termes d'organisation et ressources humaines ont été prises en compte de manière satisfaisante. La structuration du centre MEARY autour d'infrastructures et ressources humaines dédiées permettant une bonne distinction et complémentarité entre activité d'innovation thérapeutique, partenariats et activité de soins est un élément déterminant pour assoir l'efficience du domaine BT.

Le comité a noté l'intrication du CIC avec le centre MEARY qui est d'un côté une bonne chose comme relevé en plusieurs endroits du présent rapport (par ex. P.11) mais il estime aussi que les périmètres relatifs des deux entités mériteraient d'être définitivement clarifiés (comme indiqué ci-dessous, P.22).

EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Personnels permanents en activité	Effectifs
Professeurs et assimilés	2
Maîtres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	
Chargés de recherche et assimilés	
Personnels d'appui à la recherche	28
Sous-total personnels permanents en activité	32
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	
Personnels d'appui à la recherche non permanents	3
Post-doctorants	
Doctorants	2
Sous-total personnels non permanents en activité	5
Total personnels	37

ÉVALUATION

Appréciation générale sur le domaine d'activité

Le CIC pour le domaine BT répond de manière remarquable aux missions attendues, et ceci dans les trois axes qu'il a choisis : reconstitution hématopoïétique, réparation tissulaire et immunothérapie.

L'appréciation est très bonne sur la période, marquée par un niveau d'activité, de production scientifique, de rayonnement et d'attractivité en progression en particulier en lien avec une structuration optimisée par la création du centre MEARY dont l'efficacité est un atout majeur.

L'importante activité CAR-T cells mériterait une lisibilité supérieure, séparant la production clinique de médicaments déjà approuvés et les réelles activités de recherche (CAR-T cells académiques).

Points forts et possibilités liées au contexte

Le niveau de publication est très bon sur le plan qualitatif et quantitatif. Les axes thématiques sont cohérents avec l'environnement de recherche et des positions de leaders dans des domaines émergents et importants (CAR-T cells, îlots de Langerhans, cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation...).

Le taux de financements externes est important (nombres très significatifs de succès aux appels d'offres) permettant des projets d'envergure et contribuant à l'adéquation des ressources nécessaires.

Les collaborations industrielles sont très appropriées et porteuses dans le contexte des MTI. Le rayonnement est remarquable aux niveaux local, national et international, avec une très bonne activité de valorisation et transfert de technologie vers le monde socio-économique.

La possibilité d'améliorer la place du domaine BT de ce CIC dans le paysage régional et national existe puisque ses activités sont déjà mises en œuvre en cohérence (et discussions) avec le CIC-BT 1416 de Necker, qui a une expertise internationalement reconnue dans ce domaine. Il est acté que les activités seraient partagées entre les deux structures, et que le centre MEARY (et non pas le CIC ?) serait en soutien des essais de thérapie génique développés par l'équipe de Necker autant que de besoin, et autant que possible. C'est ce cadre qui a soutenu le projet commun du Biocluster Genother. Une extension de la réflexion au-delà de ce périmètre doit être possible. À noter que ce projet n'apparaît pas dans le DAE.

Points faibles et risques liés au contexte

L'évaluation ne fait pas ressortir de point faible à plus souligner que ce qui est formulé dans les recommandations juste ci-dessous. Le comité attire toutefois l'attention sur le fait que les intrications des structures sont telles que le travail d'évaluation spécifiquement relatif au CIC est rendu difficile. Un organigramme reflétant la réalité contractualisée et effective du dispositif BT de Saint-Louis paraît impératif. Le volet thérapie génique paraît modeste.

RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

L'attractivité du CIC en BT pour les acteurs industriels est importante et sur ce point le comité recommande fermement de trouver le bon équilibre entre développements issus de l'environnement académique et ceux issus de partenariats industriels.

La valorisation de la contribution du CIC dans les essais cliniques et publications associées en BT doit continuer à faire l'objet d'intenses efforts de sensibilisation et d'amélioration.

Les orientations thématiques doivent être stabilisées en maîtrisant leur diversité afin de garantir le caractère réaliste des objectifs. En ce sens, l'activité en thérapie génique qui paraît modeste devrait faire l'objet d'une réflexion stratégique sincère pour envisager de la concentrer sur un petit nombre de centres en France. Au minimum le CIC 1427 devrait renforcer sa collaboration avec d'autres CICs qui ont fait de la thérapie génique une activité prédominante, dans le même esprit que le projet Biocluster Genother commun avec le CIC 1416 de Necker.

Le comité encourage le CIC à mettre à profit son leadership et ses partenariats pour structurer une activité plus ample et lisible autour du développement et production de CAR-T cells académiques. Ce positionnement s'entend en cohérence et synergie avec les équipes nationales également impliquées ou en position de l'être afin de favoriser un accès large et équilibré des patients aux nouvelles thérapies cellulaires.

De même, la diffusion des innovations en BT issues du CIC à l'échelle du territoire national français pourrait être favorisée par des essais impliquant plusieurs centres.

Le comité se permet de suggérer, au-delà de l'évaluation du CIC 1427 pour son domaine BT, qu'une réflexion courageuse s'engage en profondeur sur le dispositif national français : coordination formalisée, objectifs priorités, répartition judicieuse de ces derniers et des tâches entre les sites, mutualisations, financements adéquats, et meilleure visibilité par rapport aux autres domaines des CIC ; et son positionnement en Europe.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 29 avril 2024 à 8h30

Fin : 29 avril 2024 à 17h

Entretiens réalisés : en présentiel

Sauf pour une personne lors de l'entretien avec les tutelles, *vide supra*

PROGRAMME DES ENTRETIENS

- 8h30 – 9h :** **Réunion du comité d'évaluation** (salle de réunion du CIC-P)
Discussion préalable avec Mme Hélène Espérou
- 9h :** **Présentation et début de la visite** (salle de réunion du Bâtiment Jean Bernard) :
- 9h5 – 11h :** **Présentation du CIC-1427**
- 09h05 – 09h30 : **Domaine Pharmacologie Thérapeutique** : J. J. Kiladjian
 - 09h20 - 09h30 : Certification ISO9001, Politique qualité et sécurité : Z. Ghrieb
 - 09h30 – 10 h00 : **Domaine Biothérapies** : J. Larghero
 - 10h00 – 11 h00 : Discussion
- 11h– 11h15 :** **Pause**
- 11h15 – 12h15 :** **Communications scientifiques/Pharmacologie thérapeutique**
- Aplasie médullaire, HPN et greffe de cellules souches : R. Peffault de Latour (15 min)
 - Oncodermatologie : C. Lebbé (15 min)
 - Recherche translationnelle dans les néoplasies myéloprolifératives : JJ Kiladjian (10 min)
 - 11h55 – 12h15 : Discussion
- 12h15 – 13h15 :** **Communications scientifiques/Biothérapies**
- Les CAR-T cells académiques : J. Larghero (10 minutes)
 - Greffes de cellules stromales mésenchymateuses : A. Cras (15 minutes)
 - Le diabète : Physiopathologie/greffes d'îlots : P. Cattan/J. Nasone (15 minutes)
 - 12h55 – 13h15 : Discussion
- 13h15 – 14h :** **Déjeuner** (Salle Henri IV)
- 14h– 15h :** **Visite des locaux et rencontres avec les équipes**
- Visite du « CIC-BT » et rencontre avec son équipe
 - Visite du « CIC-P » et rencontre avec son équipe
- 15h– 15h30 :** **Temps huis clos du comité** (salle de réunion du CIC-P)
- 15h30 – 16h30 :** **Rencontre avec les tutelles** (salle de réunion du CIC-P)
- 16h30 – 17h :** **Délibération du comité d'évaluation** (salle de réunion du CIC-P)

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Le comité insiste pour qu'à l'avenir une présentation d'ensemble du CIC, minimale, mais spécifique et sérieuse, soit faite.

L'organisation de la visite a été dans l'ensemble très bonne, avec une excellente ambiance, mais deux points qui relèvent très spécifiquement du CIC évalué, à savoir le dîner de la veille et l'accueil le matin, auraient pu être mieux préparés.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Pôle Recherche Clinique
8 rue de la Croix Jarry – 75013 Paris
Affaire suivie par : Samia DEGHMOUN
Tél : 01 44 23 61 04
samia.deghmoun@inserm.fr

Département d'évaluation de la
recherche HCERES

Nos réf. ISP/PRC/SD/HE/2024-94

Paris, le 30 septembre 2024

Objet : Retour des observations sur le rapport d'évaluation - **DER-CIC250024539 - CIC - Centre d'investigation clinique Saint-Louis.**

Madame, Monsieur,

C'est avec intérêt que nous avons pris connaissance du pré-rapport d'évaluation du Centre d'investigation clinique de l'Hôpital Saint-Louis, et nous souhaitons remercier l'ensemble des membres du comité de visite en charge de l'évaluation.

Nous n'avons à ce stade pas de remarques mais vous transmettons en annexe celles reçues de la part des responsables du CIC. Les rapports définitifs qui constituent des outils indispensables pour les tutelles seront utilisés lors des phases d'arbitrage, pour émettre des recommandations aux CIC et/ou mettre en place les accompagnements et les actions adaptées en termes de stratégie scientifique et organisationnelle.

Je vous prie de recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations.

Hélène ESPEROU
Responsable du Pôle Recherche Clinique



Concernant le commentaire : *"Le recrutement d'un nouveau médecin sera probablement nécessaire lors du prochain départ à la retraite d'un des membres de l'équipe"*, le coordonnateur du CIC rappelle que la date de son départ théorique à la retraite lui permettrait d'assurer le prochain mandat de son intégralité. De plus, et comme cela a été précisé lors de l'évaluation, la relève est parfaitement identifiée en la personne de Madame Lina Benajiba, Dr hématologue et co-responsable de l'équipe 6 : Identification et ciblage des régulateurs extrinsèques et épigénétiques des hémopathies myéloïdes de l'Unité GenCellDis - Génomes, biologie cellulaire et thérapeutiques.

Concernant le CICBT, le responsable tient à apporter des explications supplémentaires quant à la remarque de fond, du jury, relatif à l'activité modeste en thérapie génique (hors les CAR-T), et à la façon dont cela doit s'inscrire dans le paysage régional et national. Il précise que : « cette stratégie est mise en œuvre en parfaite cohérence (et discussions) avec le CIC-BT de Necker, qui a une expertise internationalement reconnue dans ce domaine. Il a ainsi toujours été acté entre nos deux structures que les activités seraient partagées, et que le Centre MEARY serait en soutien des essais de thérapie génique développés par l'équipe de Necker autant que de besoin, et autant que possible. C'est d'ailleurs ce cadre qui a sous-tendu le projet commun entre nos deux structures portées dans le Biocluster Genother ».

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T.33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

[@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

[Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

