

HCERES

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

Département d'Évaluation de la Recherche

Évaluation des activités de recherche du
centre hospitalier :

Institut Paoli Calmettes

IPC

sous tutelle des
établissements et organismes :

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paca -

Institut Paoli Calmettes - IPC

Campagne d'évaluation 2016-2017 (Vague C)

HCERES

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

Département d'Évaluation de la Recherche

Pour le HCERES,¹

Michel Cosnard, président

Au nom du comité d'experts,²

Pierre Fumoleau, président du comité

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

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

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

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'hôpital : Institut Paoli Calmettes

Acronyme de l'hôpital : IPC

Nom du directeur (2015-2016) : M. Patrice VIENS

Nom du porteur de projet (2017-2021) : M. Patrice VIENS

Membres du comité d'experts

Président : M. Pierre FUMOLEAU, CLCC de Dijon

Experts :

- M^{me} Sandrine BAFFERT, Fondation Adolphe de Rothschild
- M. Sylvestre LE MOULEC, CLCC de Bordeaux
- M^{me} Karen LEROY, Assistance publique - Hôpitaux de Paris
- M. Ibrahim YAKOUB-AGHA, CHRU Lille

Délégué scientifique représentant du HCERES :

M. Pierre SOUBEYRAN

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M^{me} Bernadette BEURTON, CNRS

M^{me} Urielle DESALBRES, APHM

1 • Introduction

Historique et localisation géographique du centre hospitalier

L'Institut Paoli Calmettes (IPC) a été créé en 1923. C'est un établissement de droit privé participant au service public sous le statut d'ESPIC (Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif). Il est membre du groupement UNICANCER qui réunit les 18 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de France avec 20 sites.

Il est doté par la loi d'une mission de service public dans le domaine de la cancérologie. Cette mission est triple et concerne le soin, l'enseignement et la recherche.

L'IPC est situé dans les quartiers sud de Marseille.

Équipe de direction

L'IPC est dirigé par son directeur général, M. Patrice VIENS, assisté par le directeur général adjoint M. Philippe MICHARD. La direction de la recherche est assurée par un directeur scientifique, M. Jean-Paul BORG. L'IPC est doté d'un conseil scientifique présidé par M. Pierre-Olivier COURAUD et composé exclusivement de personnalités extérieures qui se réunit tous les 2 ans.

Nomenclature HCERES

Principal : SVE Sciences du vivant et environnement.

Secondaire : SVE2 Biologie cellulaire, imagerie, biologie moléculaire, biochimie, génomique, biologie systémique, développement, biologie structurale.

SVE6 Santé publique, épidémiologie, recherche clinique.

SHS Sciences humaines et sociales.

Description synthétique des activités de recherche du centre hospitalier

La recherche à l'IPC est centrée sur un axe unique : la cancérologie. Cette recherche est intégrée et labellisée SIRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer - SIRIC Marseille) par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2012, en partenariat avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), et avec les tutelles de leurs centres de recherche associés.

L'IPC participe à la recherche de transfert au travers de trois laboratoires (biologie du cancer, immunologie du cancer, pharmacologie du cancer) dirigés par des directeurs de recherche Inserm mais financés par l'IPC.

Effectifs du centre hospitalier

Composition du centre hospitalier	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	15	18
NX : Praticiens hospitaliers	127	137
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	1 365	1 377
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)	5	
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	1 512	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	17	

2 • Appréciation sur le centre hospitalier

Avis global sur le centre hospitalier

L'IPC est un établissement de santé qui a su, au fil des années, développer un axe de recherche cancérologique exemplaire faisant de lui le centre de référence de Marseille et de l'ouest de la Région PACA.

La stratégie d'appui à la recherche de la direction générale de l'institut a permis, par des investissements majeurs tant matériels qu'en ressources humaines, l'implantation à l'IPC de remarquables plateformes de recherches translationnelles au service des chercheurs et enseignants-chercheurs.

Le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, localisé en grande partie dans l'établissement, est sous co-tutelle de l'IPC, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Aix-Marseille (AMU). L'IPC traite des problématiques et questionnements de sciences humaines et sociales autour des prises en charge des patients atteints de cancer, de la prédiction de survenue des cancers jusqu'à la vie après les traitements et au retour au travail.

L'IPC a porté le projet, et a obtenu le label SIRIC (Site de Recherche Intégré en Cancérologie) de la part de l'INCa. L'AP-HM est associée à ce SIRIC dirigé par le directeur général de l'IPC.

3 • Appréciations détaillées

Bilan

Points forts et possibilités liées au contexte

Le management de la recherche est de bonne qualité par son organisation, son dynamisme et son efficacité, s'appuyant sur une direction générale particulièrement active, une stratégie et des perspectives scientifiques bien définies.

La politique d'investissement tant en matériel qu'en personnel est remarquable.

Un conseil scientifique composé de personnalités extérieures a été mis en place.

La recherche de l'IPC est structurée en 5 thématiques : Caractérisation moléculaire des tumeurs et résistance aux traitements ; Médecine personnalisée ; Essais précoces ; Greffe de cellules souches hématopoïétiques ; Cancer biomédecine et société. Trois thématiques (Médecine personnalisée, Essais précoces, Greffe de cellules souches hématopoïétiques) ont été regroupées dans l'axe B, avec ainsi trois axes de recherche :

- axe A : caractérisation moléculaire des tumeurs et résistance aux traitements ;
- axe B : recherche clinique ;
- axe C : évaluation socio-économique des innovations en cancérologie.

L'IPC exerce une activité de recherche clinique, structurée par un Département de Recherche Clinique et Innovation (DRCI), une bibliothèque et la participation à deux CIC. Ce DRCI, à ne pas confondre avec la Délégation à la Recherche Clinique et l'Innovation DRCI au sens DGOS du terme, comporte 4 unités : Promotion ; Unité de gestion des données ; Unité de biostatistiques et de méthodologie ; Unité d'investigation. L'unité de promotion peut être identifiée comme DRCI (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation) au sens DGOS du terme.

Il est noté la qualité et le volume des publications scientifiques dans les 3 axes. L'IPC a publié, depuis 2011, 2 579 publications internationales indexées dont 36 % avec un impact facteur supérieur à 5. Le score SIGAPS cumulé depuis 2011 est de 21 723. Concernant le centre de ressources biologiques en moyenne annuelle 20 300 échantillons sont traités.

L'IPC dispose d'un Centre de Recherche Clinique DGOS (CRC), d'une unité de phases précoces labellisée CLIP² (Centres labellisés de phase précoce) de l'INCa, d'un département de la recherche clinique parfaitement structuré avec des unités de promotion, de gestion des données, de biostatistiques / méthodologie et une unité d'investigation. Sept plateformes d'appui à la recherche sont à l'organigramme de la recherche : DRCI (Département de Recherche Clinique et d'Innovation), Centre d'essais précoces, Immunomonitoring, Bibliothèque, Centre de Biothérapie, Plateforme de pathologie expérimentale et Plateforme d'oncogénomique. Le bilan scientifique de l'IPC est décrit à travers ces 7 plateformes auxquelles se rajoute la plateforme de Protéomique et de spectrométrie de masse.

L'IPC dispose d'une équipe CanBios avec l'objectif principal de conduire des évaluations pluridisciplinaires de l'impact des innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie.

Il est noté une organisation efficace du réseau des équipes de recherche sur le cancer et les hôpitaux de Marseille à travers un SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer), un réseau Marseille Immunopôle et un DHU d'immunologie.

Il existe une masse critique de 250 chercheurs travaillant dans la recherche sur le cancer.

Concernant la recherche fondamentale, l'IPC accueille sur son site une unité mixte de recherche en biologie, le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM, UMR 1068 Inserm) dont il exerce la tutelle et une unité de recherche en sciences sociales (U 912). Il est noté un Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), localisé en grande partie dans l'établissement, et sous cotutelle de l'IPC, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Aix-Marseille. À partir des 18 équipes du CRCM, un objectif affiché est le continuum de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, centré sur 3 pathologies modèles : le cancer du sein, le cancer du pancréas et les leucémies, et ayant pour but d'identifier des cibles, des drogues et des biomarqueurs prédictifs de réponse.

L'IPC et le CRCM bénéficient de plusieurs subventions de l'A*midex (initiative d'excellence).

L'IPC présente une forte implication des 3 axes de recherche dans la formation par la recherche dans les masters de pathologie humaine, épidémiologie, biostatistiques, sociologie, économie, anthropologie, et développement professionnel continu (DPC de recherche clinique, interne en oncologie dans la plateforme ETOH (Évaluation Thérapeutique en Onco-Hématologie)).

L'activité de la plateforme ETOH CLIP² essais précoces est soutenue en termes de nombre d'études cliniques et de patients inclus en comparaison avec les autres plateformes nationales CLIP² INCa.

La médecine de précision affichée comme un axe prioritaire de l'IPC avec la participation de nombreuses structures et plateformes de l'établissement et mise en place de RCP (Réunions de Concertation Pluridisciplinaires) de médecine moléculaire prédictive.

Le comité d'experts a noté une très importante activité de greffe allogénique de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques, parmi les 2 premières en France) avec un grand rayonnement national et international (collaborations, organisation de congrès).

L'IPC a d'importants partenariats industriels (accord de collaboration avec Innate Pharma Inc. et Eisai), et a créé 2 start-ups (Imcheck Therapeutics et AbvisioDx). L'IPC figure dans le palmarès établi par *Nature Biotechnology* en 2016 dans ce domaine.

Le comité d'experts a noté la singularité de l'axe SHS, souvent peu développé dans les hôpitaux, au sein d'une équipe de chercheurs et de cliniciens permettant le développement et l'ancrage des projets SHS en lien avec le plan cancer, le SIRIC et le Cancéropôle régional. L'IPC montre un bon taux de réussite à des appels à projets nationaux dans les 3 axes (PHRC par exemple) pour l'obtention de subventions.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le taux de réussite aux appels à projets européens (H2020, TRANSCAN) est à optimiser (identification des interactions scientifiques locales, régionales, nationales ou internationales favorisant l'obtention de financements compétitifs au niveau européen).

Le taux d'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques est à améliorer. Les responsabilités respectives de l'IPC et du CRCM dans le pilotage des structures de support à la recherche (plateformes technologiques) ne sont pas clairement précisées.

Le CRCM est devenu une très grosse structure dont le pilotage peut devenir complexe. La construction du nouveau bâtiment dédié au pancréas et l'accueil de nouvelles équipes pourra modifier l'équilibre du CRCM et l'intégration des nouvelles équipes par rapport à celles existantes sera un point important à maîtriser.

La collaboration avec les centres français et européens semble limitée à la recherche clinique en allogreffe de CSH.

La coordination de l'activité avec le CLIP² récemment obtenu par l'AP-HM (notamment dans le cadre du SIRIC) n'est pas clairement définie.

Certains financements sont peu pérennes, structurels, et dépendants en grande partie des réussites aux appels d'offres.

Recommandations

Le taux de réussite aux appels à projets européens (H2020, TRANSCAN) est à optimiser par l'identification des interactions scientifiques locales, régionales, nationales ou internationales favorisant l'obtention de financements compétitifs au niveau européen.

La labellisation SIRIC obtenue par l'IPC et les structures associées (CRCM, APHM et équipes de recherche associées) doit permettre de structurer à l'échelle régionale une activité de recherche en cancérologie de très haut niveau. Si le SIRIC est renouvelé, il sera important de définir la stratégie de recherche de l'IPC au niveau régional en faisant clairement apparaître ses spécificités et complémentarités par rapport aux autres partenaires.

Le comité d'experts recommande de développer les interactions mises en place dans le cadre du projet PACAomics (cancer du pancréas), en cohérence avec le projet de nouveau bâtiment dédié à cette thématique.

Explorer les outils mathématiques / bio-informatiques de modélisation développés par M. Pedro BALLESTER pour les thématiques leucémies et cancer du sein.

Une ouverture à un plus grand nombre de centres de greffe en France pourrait accélérer les inclusions dans les protocoles promus par l'IPC et vice-versa.

Appréciation sur le bilan

L'IPC présente un excellent bilan scientifique avec un management de la recherche de bonne qualité par son organisation, son dynamisme et son efficacité, s'appuyant sur une direction générale particulièrement active, une stratégie et des perspectives scientifiques bien définies. La politique d'investissement tant en matériel qu'en personnel est remarquable. Les trois axes de recherche individualisés participent à ce dynamisme à travers la qualité et le volume des publications scientifiques.

Projet

Points forts et possibilités liées au contexte

Le projet de l'IPC s'appuie sur une forte volonté de développer un axe de recherche sur la médecine personnalisée, des thématiques de recherche (cancers du sein, leucémies) correspondant aux domaines d'expertise des coordonnateurs de l'axe et une interaction étroite avec le CRCM, apportant des cibles potentielles, des plateformes technologiques pointues et des possibilités d'approches thérapeutiques innovantes.

Le comité d'experts a noté un projet socio-économique des innovations en cancérologie riche et cohérent, avec un continuum dans les différents axes exposés autour de la maladie cancéreuse. Les projets de l'axe A (Caractérisation moléculaire des tumeurs et résistance aux traitements) s'appuient sur des analyses moléculaires, cellulaires et des modèles murins, dans un environnement combinant des compétences scientifiques fondamentales pointues, des approches technologiques innovantes et des expertises dans de nombreux aspects de la biologie du cancer et une forte interface avec la clinique et la recherche de transfert.

Le projet de développement de l'activité de l'ETOH et des essais précoces s'appuie sur 3 directions bien précisées : 1) la stratégie de médecine personnalisée ; 2) le développement de projets d'immunothérapie en partenariat avec la plateforme d'immunomonitoring et le département de thérapie cellulaire : collaboration avec Innate Pharma pour l'immunothérapie centrée sur les cellules NK, autres partenariats industriels pour la production de cellules CAR-T ; 3) le ciblage des cellules souches cancéreuses.

Les perspectives de développement de la médecine de précision incluent des analyses « whole genome / RNAseq », mais également le développement de test fonctionnels innovants : culture à court terme, cultures 3D, interaction des cellules tumorales circulantes avec des organoïdes de foie sain, afin d'orienter au mieux les choix / possibilités thérapeutiques.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Les thématiques médicales du projet de l'axe A, initialement décrites comme centrées sur des pathologies de mauvais pronostic (cancer du sein triple négatif, cancer du pancréas, LAM) pourraient être élargies à d'autres pathologies tumorales (mélanome, cancer du poumon...) en fonction de l'arrivée sur le site de cliniciens spécialistes de ces pathologies. Le développement de ces nouvelles thématiques doit être précisé : lien avec l'activité clinique de l'IPC et intégration des projets dans les équipes existantes.

Il serait souhaitable de redéfinir le contour des axes de recherche (associer B1 et B2), et d'individualiser B3.

Recommandations

Concernant le CRCM, l'articulation avec les projets de recherche translationnelle et clinique est liée à l'interaction étroite avec l'IPC, les cohortes de patients prises en charge et les essais cliniques qui y sont menés. Le continuum recherche fondamentale - translationnelle - clinique lié à cette interaction étroite apporte un très fort potentiel d'innovation et de valorisation, et pourra bénéficier de l'apport de nouvelles équipes / thématiques si elles sont en cohérence avec les expertises / files actives de patients présentes sur le site.

Le comité d'experts recommande de développer les interactions mises en place dans le cadre du projet PACAomics (cancer du pancréas), en cohérence avec le projet de nouveau bâtiment dédié à cette thématique.

Le comité d'experts recommande d'explorer les outils mathématiques / bio-informatiques de modélisation développés par M. Pedro BALLESTER pour les thématiques leucémies et cancer du sein.

Le comité d'experts recommande de développer des outils en e-santé autour des patients et préférences des patients par le développement et la recherche des méthodes d'évaluation et innovations organisationnelles et par le développement et l'évaluation des parcours des patients.

Appréciation sur le projet

Le projet de recherche de l'IPC est ambitieux et en cohérence avec les grands projets de médecine personnalisée développés au niveau national et international.

4 • Appréciation détaillée pour chaque axe

Axe A : Caractérisation moléculaire des tumeurs et résistance aux traitements

Nom du responsable : M. Jean-Paul BORG

Domaine d'activité de l'axe

La recherche porte sur des aspects fondamentaux de l'oncogénèse, de la progression et de la dissémination tumorale (signalisation cellulaire, hétérogénéité tumorale, dissémination métastatique, instabilité génomique, immunité anti-tumorale...) avec une stratégie de recherche bi-directionnelle, du fondamental vers la clinique et vice-versa.

Effectifs

Composition de l'axe	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	5	5
NX : Praticiens hospitaliers	4	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	41	46
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)	4	
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	54	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	

La présentation de l'axe A correspond au Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), dont les unités de recherche ont été évaluées par le Hcéres en janvier 2017. L'axe A n'est donc pas évalué en détail dans ce rapport. Le comité d'experts fait cependant quelques remarques sur la contribution de l'IPC aux activités du CRCM et l'apport du centre de recherche aux activités de recherche de l'IPC.

De manière générale, les interactions étroites entre l'IPC et le CRCM rendent difficilement lisible la contribution respective de chacune des structures aux réalisations présentées.

Le renouvellement du SIRIC sera un point important pour le projet du site.

Les responsabilités respectives de l'IPC et du CRCM dans le pilotage des structures de support à la recherche (plateformes technologiques) gagneraient à être précisées.

Les groupes de travail impliquant les cliniciens de l'IPC, les équipes du CRCM, les plateformes technologiques doivent permettre de structurer l'activité de recherche IPC-CRCM autour de thématiques « pathologie » ou « biologiques » et être encouragés à développer des projets en partenariat. Plusieurs groupes sont déjà constitués autour des pathologies hématologiques, du cancer du sein ou du pancréas, du réseau « PDZ », par exemple.

Le continuum recherche fondamentale - translationnelle - clinique lié à l'interaction étroite CRCM/IPC apporte un très fort potentiel d'innovation et de valorisation, et pourra bénéficier de l'apport de nouvelles équipes / thématiques si elles sont en cohérence avec les expertises / files actives de patients présentes sur le site.

Axe B : Recherche clinique : médecine de précision, essais précoces et greffe de cellules souches hématopoïétiques

Nom des responsables : B1 Essais cliniques de phase précoce : M. Antony GONCALVES, M. Norbert VEY

B2 Médecine de précision : M. François BERTUCCI

B3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques : M. Didier BLAISE

Domaine d'activité de l'axe

L'axe B décrit l'activité de recherche clinique et translationnelle de l'IPC sous 3 volets : essais précoces (B1) ; médecine personnalisée : analyse génomique et fonctionnelle des tumeurs (B2) ; recherche clinique : greffe de cellules souches hématopoïétiques notamment allogéniques (B3).

Effectifs

Composition de l'axe B Recherche Clinique M^{me} Dominique GENRE	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	9	9
NX : Praticiens hospitaliers	47	51
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	330	363
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)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	386	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		

Composition de l'axe B Thématique B1 M. Anthony GONCALVES, M. Norbert VEY	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	4	4
NX : Praticiens hospitaliers	8	6
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	10	9
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)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	22	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	

Composition de l'axe B Thématique B2 M. François BERTUCCI	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	1	2
NX : Praticiens hospitaliers	12	11
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	120	139
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.)	1	
N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	134	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	

Composition de l'axe B Thématique B3 M. Didier BLAISE	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés	1	1
NX : Praticiens hospitaliers	10	11
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	72	73
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)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	83	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		

Appréciations détaillées

Critère 1 : Appréciation sur la qualité scientifique et la production

Points forts et possibilités liées au contexte

Les deux premiers volets (B1 et B2) impliquent en grande partie les mêmes personnes et les projets décrits se recouvrent largement, avec un accent mis sur les aspects cliniques dans le domaine des pathologies hématologiques ou des tumeurs solides dans la partie B1 et un accent mis sur la partie biologique dans la partie B2. Ces deux volets ne peuvent donc être évalués individuellement. Le volet B3 concerne la greffe de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques) et fera l'objet de commentaires spécifiques.

L'activité de recherche développée dans l'axe B repose sur : 1) une structuration remarquable de la recherche clinique à l'IPC, avec un département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) qui comporte une unité Promotion, une unité Gestion de données, une unité de Biostatistique et Méthodologie, une unité d'Investigation ; 2) une unité d'Évaluation Thérapeutique en Oncologie et Hématologie (ETOH) labellisée CLIP² ; 3) une équipe de recherche en Oncologie Moléculaire, rattachée au CRCM et co-dirigée par M. Daniel BIRNBAUM et M. François BERTUCCI ; 4) un ensemble de plateformes technologiques support (CRB et thérapie cellulaire, oncogénomique, TrGET etc.).

L'axe B présente plusieurs points forts : 1) l'appui de nombreux laboratoires et autres structures d'appui à la recherche de l'IPC (Biopathologie, Biologie des Tumeurs, Oncogénétique, DCRI, CRB, plateforme TrGET) et ; 2) l'environnement du CRCM permettant des collaborations avec des équipes de recherche fondamentale et la validation fonctionnelle des hypothèses soulevées par la recherche clinique.

La production scientifique de l'axe B est de très bon niveau. Le rapport présenté fait état de 1 747 publications entre 2011 et 2016, dont 191 (soit 11 %) dans des revues d'impact factor >10. Les publications de recherche clinique et translationnelle incluent des revues de très forte notoriété (*Lancet Oncol*, *J Clin Oncol*, *Blood*).

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

L'activité de l'axe B est excellente et très bien intégrée / fortement soutenue dans/par l'IPC.

Critère 2 : Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académique

Points forts et possibilités liées au contexte

La recherche clinique concernant l'activité de greffes allogéniques de CSH possède un certain nombre de points forts :

1. une collaboration internationale très développée notamment avec la Chine et les États-Unis d'Amérique ;
2. une expérience très importante dans les domaines de l'allogreffe des sujets âgés, de l'allogreffe à partir d'un donneur haploidentique et de l'intensité du conditionnement ;
3. l'organisation par l'IPC de multiples manifestations scientifiques internationales annuelles en greffe de CSH (réunion de l'« Acute Leukemia Working Party » de l'EBMT (European group for Blood and Marrow Transplantation), réunion internationale annuelle sur la thématique de la greffe haploidentique) ;
4. l'organisation du congrès européen de l'EBMT à Marseille en mars 2017 (M. Christian CHABANNON).

La majorité des patients recrutés dans les essais de phase précoce résident en dehors de Marseille et 41 % hors des Bouches-du-Rhône, témoignant d'un rayonnement régional de l'activité.

La promotion par l'IPC de plusieurs études nationales multicentriques (SA02, ProsP'HER, CIDOC-DR) témoigne de son rayonnement national.

Le comité d'experts note l'obtention de plusieurs PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, AAP)(4 depuis 2010 en greffe de CSH) et de multiples protocoles prospectifs en cours.

Points à améliorer et risques liés au contexte

La collaboration avec les centres français et européens semble limitée pour ce qui concerne la recherche clinique en allogreffe de CSH.

Recommandations

Une ouverture à un plus grand nombre de centres de greffe en France pourrait accélérer les inclusions dans les protocoles promus par l'IPC et vice versa.

Appréciation sur ce critère

L'axe a un rayonnement régional et national.

Critère 3 : Appréciation sur la l'impact social, économique, culturel et sanitaire

Points forts et possibilités liées au contexte

Les essais cliniques précoces menés dans le cadre de l'ETOH, dont le label CLIP² a été renouvelé en 2015, ont conduit à l'inclusion d'environ 50 patients par an dans des essais de phase 1, 30-35 patients dans des essais de phase 1-2 et 150-200 patients par an dans des essais de phase 2. Les essais mis en place peuvent correspondre à des essais

promus par l'IPC (PIKHER2, TAKTIC), d'autres CLCC labellisés CLIP² ou des essais à promotion industrielle (l'ETOH étant reconnu comme centre de référence pour Novartis, Amgen, Roche). On note une volonté de développer des partenariats européens dans le cadre d'essais académiques innovants.

Il existe une continuité entre les approches biologiques (identification d'une signature d'expression génique pronostique dans le cancer du sein localisé, génotypage à haut débit par séquençage NGS ciblé / CGH-array...) et leur application clinique (essai SA02 de validation de la signature pronostique identifiée, mise en place d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) de Médecine moléculaire prédictive, participation de l'IPC aux essais de médecine personnalisée mis en place au niveau national tels que SAFIR, SHIVA, AcSé). Plusieurs cohortes sont constituées et caractérisées sur le plan génomique et fonctionnel (xénogreffes et/ou criblage d'une librairie de drogues) : PERMED : tumeurs solides avancées et réfractaires ; HEMATOBio : cohorte longitudinale de patients atteints de syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques ; CeGAL : LAM en rechute / réfractaires ; PACAomics : cancers du pancréas...

Un des points forts de la recherche clinique concernant l'activité de greffes allogéniques de CSH réside dans le nombre de malades très important transplantés à l'IPC. En fait, ce centre est parmi les deux plus gros centres français concernant l'activité d'allogreffe de CSH. L'IPC est le premier centre européen si l'on additionne l'activité de greffe de CSH autologues et allogéniques. La majorité des malades sont inclus dans des protocoles prospectifs.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 4 : Appréciation sur l'organisation et la vie du pôle

Points forts et possibilités liées au contexte

Les données présentées sur le pilotage, l'organisation et la vie de l'axe B correspondent aux données de présentation de la DCRI.

La Médecine de précision est affichée comme un axe prioritaire de l'IPC. Cette activité implique un grand nombre de structures : services cliniques (oncologie médicale, hématologie, chirurgie), laboratoires IPC accrédités ISO 15189 (Biopathologie, oncogénétique), DCRI, CRB, plateformes TrGET, laboratoire de biologie des tumeurs. Cette activité bénéficie d'étroites collaborations entre l'IPC et le CRCM et qui permettent de développer des approches fonctionnelles (criblage drogues, modèles murins) en complément des analyses génomiques plus classiques.

La labellisation ISO 9001 en 2008 de la DCRI témoigne d'un haut niveau d'exigence de qualité dans la gestion des protocoles de recherche clinique et d'une véritable réflexion autour de la gestion des risques.

L'unité de greffe de CSH est accréditée JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT).

Les différentes tâches liées à la recherche clinique sont identifiées et réparties à chaque structure d'appui. La labellisation ISO 9001 : 2008 est un point fort de l'organisation.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 5 : Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Points forts et possibilités liées au contexte

Le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) est fortement impliqué dans l'activité de formation, et coordonne un programme de DPC (Développement Professionnel Continu) en recherche clinique annuel mis en place en 2015. Il accueille un étudiant en stage de licence ou master par an. Les coordonnateurs de l'axe encadrent des étudiants en thèse.

Deux initiatives sont à souligner : la création d'un poste d'interne en oncologie dans la structure ETOH, et la participation des internes d'oncologie à la RCP de Médecine moléculaire prédictive, favorisant la formation des jeunes médecins à la recherche clinique et à la médecine de précision.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

L'axe B, participe efficacement à la formation à la recherche clinique (notamment par les activités de formation du DCRI), et à la formation des internes en oncologie médicale à la médecine de précision.

Critère 6 : Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Points forts et possibilités liées au contexte

Le projet de l'axe B s'appuie sur une forte volonté de l'IPC de développer cet axe de recherche, des thématiques de recherche (cancer du sein, leucémie) correspondant aux domaines d'expertise des coordonnateurs de l'axe et une interaction étroite avec le CRCM, apportant des cibles potentielles, des plateformes technologiques pointues et des possibilités d'approches thérapeutiques innovantes.

Le projet de développement de l'activité de l'ETOH et des essais précoces s'appuie sur 3 directions : 1) la stratégie de médecine personnalisée ; 2) le développement de projets d'immunothérapie en partenariat avec la plateforme d'immunomonitoring et le département de thérapie cellulaire : collaboration avec Innate Pharma pour l'immunothérapie centrée sur les cellules NK, autres partenariats industriels pour la production de CAR-T cells ; 3) le ciblage des cellules souches cancéreuses.

Les perspectives de développement de la médecine de précision incluent des analyses « whole génome / RNAseq », mais également le développement de test fonctionnels innovants : culture à court terme, cultures 3D, interaction des cellules tumorales circulantes avec des organoïdes de foie sain, afin d'orienter au mieux les choix / possibilités thérapeutiques.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Il serait souhaitable de redéfinir le contour des axes de recherche (associer B1 et B2 et individualiser B3).

Le comité d'experts recommande de développer les interactions mises en place dans le cadre du projet PACAomics (cancer du pancréas), en cohérence avec le projet de nouveau bâtiment dédié à cette thématique.

Le comité d'experts recommande aussi d'explorer les outils mathématiques / bio-informatiques de modélisation développés par M. Pedro BALLESTER pour les thématiques leucémies et cancer du sein.

Appréciation sur ce critère

Le projet est ambitieux et en cohérence avec les grands projets de médecine personnalisée développés au niveau national et international.

Axe C : Évaluation socio-économique des innovations en cancérologie : équipe Cancer, Biomédecine et Société (CanBioS)

Nom de la responsable : M^{me} Patricia MARINO

Domaine d'activité de l'axe

L'axe C présente un champ d'expertise globale et pluridisciplinaire en SHS. Le projet de recherche traite de problématiques de recherche en cancer intégrant les aspects socio-économiques dans leur globalité, non restreinte aux projets de recherche médico-économiques de stratégies de santé. Il traite des problématiques et questionnements de sciences humaines et sociales autour des prises en charge des patients atteints de cancer, de la prédiction de survenue des cancers jusqu'à la vie après les traitements et au retour au travail.

Effectifs

Composition de l'axe	Nombre au 30/06/2015	Nombre au 01/01/2017
N1 : Professeurs et maîtres de conférences et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche)	11	13
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)		
N7 : Doctorants		
TOTAL N1 à N7	11	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		

Appréciations détaillées

Critère 1 : Appréciation sur la qualité scientifique et la production

Points forts et possibilités liées au contexte

L'axe C a une production scientifique d'expertises pluridisciplinaires, mise en œuvre par des chercheurs de disciplines différentes et complémentaires autour de questions de prise en charge et pratiques cliniques de la maladie cancéreuse.

La recherche est patient-centré. Le projet de recherche aborde sous différents angles et disciplines les problématiques de la prise en charge et du suivi du patient atteint de cancer. Les questions autour du patient, sont

retrouvées dans toutes les recherches, assurant une cohérence au projet global. Les analyses du patient dans son individualité, sont complémentaires aux études économiques qui adoptent une perspective plus sociétale et collective, qu'individuelle. La nécessaire relation avec les usagers de la santé, principe fondamental de la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoire) est présente dans ce projet qui aborde les enjeux actuels de la démocratie sanitaire. L'un des enjeux de la démocratie sanitaire est en effet le renouvellement de la manière d'appréhender les questions de santé dans le but de favoriser l'émergence de nouvelles réponses aux besoins de la population, et de proposer des politiques de santé en prise avec les réalités du terrain.

Le projet de recherche est pluridisciplinaire. Cet axe SHS au sein d'une équipe de chercheurs et de cliniciens souvent peu développé dans les hôpitaux est singulier.

Le comité d'experts note le développement et l'ancrage des projets en lien avec le plan cancer, le SIRIC et le Cancéropole régional.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts considère ce critère comme couvert de façon satisfaisante.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 2 : Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académique

Points forts et possibilités liées au contexte

L'axe C présente des partenariats nationaux et internationaux historiques et solides : sur l'axe prédiction et prévention des cancers : cohorte nationale Genepso (dès 2007) et projet européen INCRISC, sur l'axe innovation thérapeutique : projet historique de pharmaco-génomique en cancérologie et projet approches psychologique et épidémiologique des SMD avec une équipe australienne, sur l'axe efficacité thérapeutique et survie, cohortes Ellipses et enquête VICAN (dès 2008). L'axe développe 4 projets de recherche collaboratifs nationaux et 4 projets de recherche internationaux.

L'axe participe à 11 réseaux scientifiques régionaux et nationaux, multidisciplinaires (UNICancer groupe générique et cancer et conseil stratégique de recherche, groupe FREeDOM, Hcéres, conseil scientifique cancéropole PACA, AMADES et AFEA,...) et à 2 réseaux scientifiques internationaux.

Les membres de l'axe C ont eu des invitations à près d'une vingtaine de manifestations scientifiques : 3 nationales, et 1 internationale, 4 participations à des comités éditoriaux, participation à des comités scientifiques de colloques et congrès (6 internationaux et 4 nationaux).

L'axe a une forte participation à des instances d'expertises scientifiques dont les expertises AAP.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Les financements de l'axe C sont peu pérennes, structurels, et dépendants en grande partie des réussites aux appels d'offres.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 3 : Appréciation sur la l'impact social, économique, culturel et sanitaire

Points forts et possibilités liées au contexte

L'axe présente une activité historique et solide dans le cadre du canceropôle PACA sur les axes SHS.

L'axe a une dynamique d'organisation de workshop SHS au canceropôle.

Les différents chercheurs de l'équipe participent activement à la diffusion de la culture scientifique chaque année depuis 2011.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 4 : Appréciation sur l'organisation et la vie du pôle

Points forts et possibilités liées au contexte

La localisation géographique de l'équipe de recherche en lien très fort avec les cliniciens du CLCC est un atout, de même que l'unité de lieu des chercheurs de l'équipe CanBios et les chercheurs en biologie (CRCM) et les hospitaliers - cliniciens et recherche clinique de l'IPC.

À partir de questionnements des cliniciens autour des prises en charge en cancérologie, des chercheurs mettent en place des projets. Les interactions soins et recherche et les échanges des connaissances entre disciplines sont cruciaux d'autant plus que l'équipe s'est ainsi structurée dès sa création.

Avec une dizaine de chercheurs, 4 cliniciens, l'équipe est à taille humaine visible et identifiable.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 5 : Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe CanBios participe à l'enseignement dans des masters de différentes disciplines (épidémiologie, biostatistique, sociologie, économie et anthropologie). L'équipe de l'axe C a un potentiel de 5 doctorants et post-doctorants.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de relever des points à améliorer.

Recommandations

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler des recommandations.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

Critère 6 : Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Points forts et possibilités liées au contexte

Le projet socio-économique des innovations en cancérologie est riche et cohérent, avec un continuum dans les différents axes exposés autour de la maladie cancéreuse avec un axe prédiction et prévention du cancer, axe nouvelles thérapies en cancérologie - axe efficacité thérapeutique et survie ; axes représentés par des projets nationaux et internationaux et l'existence d'une cohorte nationale connue qui associe de nombreux projets satellites et publications - orientation stratégique du projet en 5P de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

Le comité d'experts a noté l'existence d'une cohorte nationale connue qui associe de nombreux projets satellites et publications - orientation stratégique du projet en 5P de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

Le comité d'experts a noté à la fois un point fort qui est d'avoir un éclairage et différentes contributions autour d'une question de recherche, et des approches croisées pluridisciplinaires (économique, psychologique, sociologique et anthropologique) et un risque de complexité dans la réponse aux appels d'offre, la mise en œuvre des projets, les méthodologies et terminologies différentes, la valorisation des travaux, la valorisation à l'universités des différentes disciplines. La plus grande difficulté sera d'attirer des chercheurs pointus dans ces différentes disciplines.

L'équipe est établie, solide et reconnue avec une antériorité. Elle est fédérée autour d'un projet commun. Elle a la capacité de faire converger des programmes de recherche sur un objet commun, à savoir, le patient atteint de cancer.

La singularité et la diversité des parcours des chercheurs fait l'originalité de cet axe, qui est plus large que l'évaluation économique des stratégies de santé plus classiquement retrouvée dans les hôpitaux, ce qui présente l'opportunité de convaincre les représentants des disciplines médicale à l'économie de la santé, loin de se restreindre au calcul économique dans le secteur de la santé.

L'ambition du projet sur 3 axes scientifiques est cohérente avec le projet médical et scientifique de l'IPC et la politique nationale intégrative de l'ensemble des disciplines de recherche en lien avec la clinique (via le SIRIC) et le plan cancer actuel, à savoir :

- axe 1 : transformation des pratiques oncologiques en lien avec l'innovation biomédicale ;
- axe 2 : vivre et mourir avec un cancer initiant des projets d'étude des inégalités et pertes de chances après un diagnostic de cancer et des études autour de l'accompagnement de fin de vie ;

- axe 3 : information, autonomie et décision proposant des études visant à améliorer l'information et la participation des patients et familles aux décisions en cancérologie.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Les équipes avec des financements par projet et des recrutements parfois difficiles.

Recommandations

Le comité d'experts propose des axes complémentaires :

- structuration de projets de recherche régionaux sur l'analyse du parcours des patients atteints de cancer, parcours de soins, parcours médico-social et parcours sanitaire, dans une logique de territoires de santé définis dans la loi HPST. Cela pourrait compléter l'orientation scientifique de l'axe 1 du projet intégrant les analyses des implications des innovations sur les prises en charge et sur les trajectoires des patients. Il pourrait être intéressant et complémentaire d'associer une autre discipline, celle des géographes de la santé, sous réserve de financement de projets. Ceci permettrait d'exploiter la partie régulation de l'économie de la santé qui concerne davantage l'efficacité de la production, et l'équité de l'allocation des biens ;
- en lien avec les thématiques du projet patient-centré, perspectives de développement et de poursuite des travaux autour de la qualité de vie des patients, de questionnaires de qualité de vie spécifiques, de développement des algorithmes de conversion de scores cliniques/mapping qui alimentent les études coûts-utilité, études actuellement fortement recommandées par la HAS. Ceci permettrait d'exploiter la partie évaluation de l'économie de la santé sous un angle plus recherche que l'application d'outils tels que l'analyse coûts-efficacité correspondant à la mise en balance des coûts et de l'efficacité.

Le comité d'experts recommande de rechercher des financements plus pérennes, structurels, moins dépendants des réussites aux appels d'offres.

Le comité d'experts recommande l'utilisation des outils en e-santé autour des patients et préférences des patients et le développement et la recherche des méthodes d'évaluation.

Innovations organisationnelles : développement évaluation des parcours patients.

Appréciation sur ce critère

Le comité d'experts n'a pas jugé utile de formuler une appréciation.

5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 17 janvier 2017 à 9 heures

Fin : 17 janvier 2017 à 18 heures

Lieu de la visite

Institution : Institut Paoli Calmettes

Adresse : 232 boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Déroulement ou programme de visite

09h00	Café d'accueil
09h15	Session fermée du comité d'experts : briefing
09h35	M. Patrice VIENS : présentation de l'Institut Paoli Calmettes
10h45	M. Jean-Paul BORG : présentation de l'axe A : Caractérisation moléculaire des tumeurs et résistance aux traitements
11h25	Pause-café
11h45	M ^{me} Patricia MARINO : présentation de l'axe C : Évaluation socio-économique des innovations en cancérologie
12h30	Déjeuner
13h30	Présentation de l'axe B
13h30	MM. Anthony GONCALVES et Norbert VEY : Essais de phase précoce
14h10	M. François BERTUCCI : Médecine personnalisée
15h50	M. Didier BLAISE : Greffe de cellules souches hématopoïétiques
16h30	Pause-café
16h50	Session fermée du comité d'experts : débriefing/délibération
18h00	Session à huis clos avec la direction de l'IPC
18h20	Départ de l'IPC

6 • Observations générales des tutelles

Professeur Patrice Viens
Directeur Général

Secrétariat
Tél. : 04 91 22 37 01
Fax : 04 91 22 34 44
E.mail : viensp@ipc.unicancer.fr

N° FINESS 130784127

N° 8/2018

Je soussigné, Professeur Patrice Viens, Directeur Général de l'Institut Paoli-Calmettes déclare avoir pris connaissance du rapport d'évaluation par l'HCERES de l'activité de recherche de l'Institut, et n'avoir ni correction, ni commentaire particulier à y apporter.

Fait à Marseille,
Le 8 janvier 2018

Le Directeur Général,

Professeur Patrice VIENS

