

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

CIC Besançon - Centre d'investigation clinique  
de Besançon 1431

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET  
ORGANISMES :

---

**CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2022-2023**  
VAGUE C

Rapport publié le 02/07/2024



Au nom du comité d'experts<sup>1</sup> :

M. Christian CHABANNON, Président du comité

Pour le Hcéres<sup>2</sup> :

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

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

<b>Président :</b>	M. Christian CHABANNON
	M. Frédéric BARBOT AP-HP
	M. Eric BELLISSANT Rennes
	M. Philipp GORWODD AP-HP
<b>Expert-e-s :</b>	M. Paul Michel MERTES Strasbourg
	Mme Anne-Catherine POULEUR Bruxelles
	Mme Claire POYART AP-HP
	Mme Catherine STRASSEL Strasbourg

## REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Thomas LECOMPTE

## CARACTÉRISATION DU CIC

- Nom : CIC 1431 Besançon
- Acronyme : CIC 1431
- Label et numéro : CIC 1431
- Nombre de domaines d'activité : 3
- Composition du domaine d'activité de direction : Eric TOUSSIROT

## PANELS SCIENTIFIQUES DU CIC

SVE Sciences du vivant et environnement

## THÉMATIQUES DU CIC

Biothérapies

Innovation Technologique -Dispositifs médicaux

Risques cardiovasculaires, infectieux, environnementaux

## HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DU CIC

Le CIC-1431 est installé au sein d'un périmètre géographique restreint où cohabitent le CHU de Besançon, l'Etablissement Français du Sang Franche-Comté, les unités de recherche en santé de l'Université de Franche-Comté, et plusieurs infrastructures de recherche et d'ingénierie.

Le CIC est né historiquement avec la création en 2005 d'un "Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapies" (CIC-BT) , bénéficiant de l'expertise en biologie et en immunologie du site bisontin de l'Etablissement Français du Sang, associé aux services d'Hématologie et d'Oncologie et aux programmes de transplantation d'organes et de tissus du CHU de Besançon. En 2008, un "Centre d'Investigations Cliniques en Innovations Technologiques", CIC-IT, est venu compléter le dispositif. La décision ultérieure des tutelles de réunir les différents modules en un CIC unique de site a conduit - à Besançon comme ailleurs - à la genèse de l'actuel CIC-1431. Se retrouvent dans la présentation actuelle du CIC-1431 les domaines BT et IT héritiers des CIC puis des modules. Le domaine "Risques" peut être considéré comme le regroupement plus tardif de plusieurs thématiques qui, une fois agrégées, représentent l'équivalent d'un module "Plurithématique" selon l'ancienne organisation des CIC. C'est suite à l'évaluation en 2016 que l'axe "Risques" a été intégré au CIC, en 2018. Cette genèse de l'axe "Risques" a pu contribuer au manque de cohérence scientifique relevé par le Comité, la remarque valant d'ailleurs à la fois pour l'évaluation du CIC et pour celle du CHU (présentations très intriquées).

## ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DU CIC

L'environnement scientifique local joue un rôle très important dans la conduite des activités de recherche clinique du CIC (et du CHU), les principaux animateurs du CIC étant en grande majorité également affiliés à des U(M)R, voire responsables d'équipes ou d'unités, comme suit.

L'UMR 1098 RIGHT est sous la triple tutelle de l'Université de Franche-Comté, de l'Inserm, et de l'Etablissement Français du Sang (le site bisontin de l'EFS est historiquement un site de recherche d'excellence dans le domaine de l'immunologie, de la transplantation et des greffes, des biothérapies). Olivier Adotevi a récemment succédé à Philippe Saas à la direction.

L'UR 4266 EPILAB, épigénétique des infections virales et des maladies inflammatoires est dirigée par Georges Herbein.

L'UR 4267 PEPITE "Pathologies et épithéliums : prévention, innovation, traitements, évaluation" est dirigée par Céline Demougeot.

L'EA 4662, Laboratoire de Nanomédecine, Imagerie & Thérapeutique (LNIT) est dirigée par Frédéric Auber.

L'UR 3920, Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires. est dirigée par Siamak Davani, également porteur du projet "Risque cardio-vasculaire" au sein du domaine "Risques" , présenté aussi pour la recherche clinique du CHU.

L'UMR UFC-CNRS 6249 Chrono-environnement est sous la double tutelle de l'Université et du CNRS. La Directrice est Emilie Gauthier.

L'EA3181 - Carcinogenèse Epithéliale - "Carcinogenèse associée aux HPV", de l'UFR Sciences médicales et pharmaceutiques de l'Université, est dirigée par Jean-Luc Prétet.

L'Institut FEMTO-ST (Institut Franche-Comté électronique mécanique thermique et optique - Sciences et technologie) est l'UMR 6174 CNRS/ENSMM/UTBM.

Enfin le Laboratoire de Recherches Intégratives en Neurosciences et Psychologie Cognitive (LINC), UR 481, était en cours d'évaluation par l'Inserm. en vue d'une labélisation Le Directeur de LINC est Emmanuel Haffen, également porteur de projet du domaine IT, et précédemment médecin coordonnateur du CIC-1431 (période 2017-2021).

Pendant la visite sur site (CIC et CHU), le Comité a pu prendre connaissance, grâce à des interventions très claires, de la profonde restructuration en cours de l'environnement scientifique, et en particulier l'agrégation des centres et équipes de recherche en Biologie au sein d'une UMR RIGHT au périmètre agrandi. Compte-tenu de la très forte intrication entre les activités du CIC et celles des U(M)R, l'avenir de ces U(M)R va largement conditionner celui du CIC (et au demeurant d'une fraction importante de la recherche clinique conduite au CHU). Fait très important, depuis la visite du comité, l'UR 481 LINC a été labellisée par l'Inserm en octobre 2023 en tant que UMR 1322 LINC. Au 1er janvier 2024, il y a donc deux UMR Inserm, une UMR CNRS, et deux UR suite à divers regroupements.

Se trouve également dans l'environnement un certain nombre de startups et spinoffs des équipes de recherche locales dont un exemple est MED'INN PHARMA.

### EFFECTIFS DU CIC : en personnes physiques au 31/12/2021

<b>Composition du centre d'investigation clinique</b>	<b>Nombre au 31 décembre 2021</b>
<b>Personnels permanents</b>	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés	6
Praticiens Hospitaliers	3
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	15
Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA, ...)	21
Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche	53
<b>TOTAL des personnels permanents</b>	<b>98</b>
<b>Personnels non permanents</b>	
Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites	1
Post-doctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de 12 mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	0
Personnels d'appui à la recherche non permanents	28
Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	7
<b>TOTAL des personnels non permanents</b>	<b>36</b>
<b>Total des personnels</b>	<b>134</b>

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

Remarque ultérieure provenant de l'équipe du CIC : Le CHU emploie sous le vocable « Ingénieur Hospitalier de Recherche » des PhD que nous appelons « Chargé de Recherche » au sein du CIC (d'autres CIC parle de « chercheur hospitalier ») du fait de leurs missions et activités scientifiques (dépôts de projet en propre, conduite des études, valorisation sous forme de communications, publications, voire brevets). Tous ces chargés de recherche hospitaliers sont affiliés à l'une ou l'autre des UMRs en fonction de leur domaine d'activités. Certains ont passé leur HDR, d'autres ont accédé à des postes universitaires. Ces personnels devraient être considérés comme « chercheur (C) » dans les tableaux.<sup>[1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30][31][32][33][34][35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45][46][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62][63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94][95][96][97][98][99][100]</sup>

Employeur	EC	C	PAR
CHU Besançon	9		46
CNRS		1	
EFS			4
Inserm			3
Université Franche-Comté	32		3
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>1</b>	<b>56</b>

## BUDGET DU CIC

Budget récurrent hors masse salariale alloué par les établissements de rattachement (tutelles) (total sur 6 ans)	7 646,78
Ressources propres obtenues sur appels à projets régionaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP idex, i-site, CPER, collectivités territoriales, etc.)	3 192,70
Ressources propres obtenues sur appels à projets nationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP ONR, PIA, ANR, FRM, INCa, etc.)	10 085,60
Ressources propres obtenues sur appels à projets internationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues)	2 734,56
Ressources issues de la valorisation, du transfert et de la collaboration industrielle (total sur 6 ans des sommes obtenues grâce à des contrats, des brevets, des activités de service, des prestations, etc.)	1 116,83
<b>Total en euros (k €)</b>	<b>24 776,47</b>

## AVIS GLOBAL

Le Comité tient à souligner l'abondance et la qualité de la production en recherche clinique du CIC qui lui a été présentée, touchant à de multiples champs des sciences de la vie et santé. L'écosystème bisontin permet l'existence de la dimension translationnelle et a à son actif des succès significatifs en biothérapie et sur des dispositifs médicaux notamment. Cette richesse foisonnante a cependant contribué à la difficulté, exprimée à plusieurs reprises par le Comité unanime, de déterminer quelles contribution et valeur ajoutée le CIC a apportées, et à différencier la stratégie impulsée par le CIC par rapport à la politique de l'ensemble du site (santé), qui était présentée le lendemain lors de l'évaluation du CHU. Le Comité est conscient que les évolutions souhaitées par l'Inserm et la DGOS des missions et de la structuration des CIC (« modules/axes/domaines ») ont pu compliquer les déterminations des orientations du CIC. Les choix, confirmés et assumés, ont sérieusement compliqué le travail d'évaluation, avec un DAE très touffu, et les interventions lors de la visite n'ont permis d'éclairer le Comité qu'en partie.

Le Comité s'interroge en premier lieu sur l'organisation. Certes trois domaines sont maintenant bien définis, pour les deux premiers dans le prolongement des anciens CIC/modules « Biothérapies » (BT) et « Innovations Technologiques » (IT), le troisième résultant d'une agrégation plus tardive de projets « pluri-thématiques » sous le chapeau « Risques ». Ils constituent cependant des ensembles manquant d'homogénéité, et le fonctionnement

reste cloisonné. Le Comité a eu des difficultés à bien comprendre les missions et fonctions des membres « associés » et des membres « affiliés », et l'animation de la vie collective sur les points suivants : réunions périodiques pour suivre l'avancement des projets ; comité stratégique sélectionnant les projets ; réunions d'interface avec la DRCI du CHU d'une part, avec les U(M)R et équipes de recherche partenaires d'autre part, voire avec les startups valorisant les inventions issues du CIC. Le Comité n'a pas perçu, à l'occasion des interviews des personnels, une animation quotidienne suffisante de la vie dans le CIC dans son ensemble.

Le Comité a aussi exprimé des interrogations d'ordre sémantique et nosologique. Par exemple, dans le domaine BT, certains des projets présentés et les publications afférentes revendiquées relèvent d'une approche pharmacologique classique en oncologie, faisant souvent appel à des médicaments anciennement commercialisés. De même certains des projets présentés dans le domaine IT peuvent trouver leur place dans l'axe « Risques » et réciproquement ; si cela peut être positivement interprété comme témoignant d'une intrication des projets des domaines, la segmentation paraît assez artificielle.

Le Comité attire donc vigoureusement l'attention des responsables du CIC et de ses tutelles sur des questions de nature stratégique : mise en oeuvre d'une stratégie de priorisation, avec une méthode explicite, collégiale et transparente pour le faire, et volonté d'anticipation dépassant les initiatives individuelles ; et de nature politique : mieux délimiter les rôles respectifs du CIC et du CHU (DRCI), avec des modalités formalisées et explicites de coordination. Le CIC ne peut pas être qu'un « think tank » favorisant l'émergence de projets de recherche clinique s'appuyant sur les travaux précliniques de qualité et les bons outils de l'environnement ; pour améliorer son efficacité dans l'émergence et la conduite des projets prioritaires, un cadre formalisé est requis pour favoriser les échanges et les collaborations. Le CIC doit être le lieu d'une émulation entre les porteurs de projets pour s'efforcer de dégager plus de convergences cognitives ou techniques, au sein des domaines et entre eux. Enfin, sur le plan opérationnel, le Comité insiste pour que la nature précise des appuis méthodologique et technologique apportés par le CIC aux projets soit nettement clarifiée. En effet, les plateformes technologiques (monitoring biologique, production de médicaments de thérapie innovante ou de médicaments biologiques) relèvent d'opérateurs qui sont soit des entités distinctes du CHU (EFS B-FC), soit des biothèques (Mediin Pharma ; <https://medinnpharma.com/our-solution/>).

Au total le Comité considère que la production scientifique en recherche clinique du site bisontin est substantielle, dans des domaines très divers, avec une contribution du CIC difficile à cerner mais probablement significative. Il invite les responsables et animateurs du site à prolonger la réflexion sur le rôle et la vie du CIC, en tenant compte des probables réorientations et réorganisations voulues par les tutelles à court et moyen terme, pour augmenter le nombre de projets collaboratifs innovants et produisant un impact significatif, dans les domaines BT et IT comme dans le domaine « Risques », où la diversité des thématiques couvertes exige plus encore un pilotage bien structuré. Cela semble le prérequis pour pérenniser les projets où le CIC et le site bisontins ont une notoriété réelle, et capitaliser sur ces succès.

# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DU CIC

## A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations de l'évaluation précédente étaient les suivantes :

- Clarifier le périmètre global vis-à-vis des plateformes et de ses partenaires, notamment le CRB.

Ce travail de clarification n'a pas été conduit à son terme, comme cela est exposé dans les rubriques suivantes de ce rapport d'évaluation, ce qui nuit fortement à la lisibilité des activités du CIC. Par ailleurs, en l'absence d'unification du CRB - CHUB, il reste difficile de clarifier les interactions entre les deux (point récurrent à améliorer sérieusement, pour nombre d'activités de recherche et son organisation sur le site).

- Clarifier le positionnement de l'axe « Émergence ».

Il s'agit d'initier de nouveaux projets co-construits à partir des besoins des professionnels de santé, des associations de patients, voire des citoyens, avec des initiatives comme celle du Hacking Health (porte-folio IT #5), et de développer la « Recherche Participative » du l'Inserm plan stratégique 2020-2025 de l'Inserm (Objectif 10 - priorité 4).

- Le domaine Risques est quant à lui issu du remodelage de l'axe PROMES du CHU et de son intégration au CIC, conformément aux recommandations.
- Clarifier la gestion financière (budget à établir avec la balance dépenses/recettes, par postes de dépenses).

La présentation des ressources du CIC qui a été faite au Comité ne permet pas de clairement établir un bilan recettes - dépenses.

- Envisager le développement au sein du CIC d'une plateforme d'investigation clinique plus importante en collaboration avec la DRCI, avec, entre autres, un nombre supérieur de lits spécifiquement dédiés à l'investigation.

Le Comité a eu des difficultés à évaluer ce point. La plateforme Sinetic créée en janvier 2016 en intégrant l'activité de la DRCI, certifiée dans le périmètre qualité du CIC, comporte trois places d'hospitalisation de jour. Elle assure plus de 75 % d'études institutionnelles dont 15 % sont de promotion interne, dans les trois domaines. Trois lits pour phases précoces, attribués en 2019, ont été immédiatement réquisitionnés pour le Centre de Vaccination Covid-19 (CHU) ; ils ont été réattribués peu de temps avant la visite. Le Comité a noté des lits au sein des services d'oncologie et d'hématologie. Il convient de mieux clarifier pour les autres thèmes.

- Réfléchir à une unicité de lieux géographiques ou tout au moins une clarification de la politique de gestion des locaux.

Cette recommandation ne semble pas avoir été suivie d'effet. Le manque de clarté des définitions respectives des missions et objectifs du CIC et du CHU a considérablement compliqué l'identification par le Comité des ressources allouées — locaux compris.

- Réfléchir à l'opportunité d'une vision régionale et interrégionale (Dijon et GIRCI) tout en étant attentif aux risques de dispersions thématiques, géographiques et humaines.

Compte tenu de la décision de l'Université de Bourgogne de quitter la COMU Bourgogne-Franche-Comté, le paysage régional est en reconstruction. La création de partenariats institutionnels a été rendue difficile. Le Comité insiste pour que ces divergences au niveau des gouvernances ne détournent pas de la construction de partenariats entre les opérateurs de la recherche des deux villes/des deux régions, et la collaboration entre les deux CIC (CIC-1432 à Dijon), comme cela a été affiché pendant la visite.

## B - DOMAINES D'ÉVALUATION

### DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DU CIC

#### Appréciation sur les ressources du CIC

L'essentiel des ressources affichées pour le CIC est mis à disposition par le CHU. En particulier les personnels de recherche clinique sont essentiellement salariés par le CHU (affichés au nombre de 68). L'université de Franche-Comté met à disposition des moyens humains via la participation des HU. L'Inserm met à disposition un personnel affecté à la plateforme de Biomonitoring, localisée à l'EFS Bourgogne Franche-Comté qui met à disposition locaux et matériels. L'EFS Bourgogne Franche-Comté a mis un poste de technicien à disposition pour cette plateforme, et quatre techniciens de laboratoire sont payés par le CHU sur la dotation du CIC.



## Appréciation sur les objectifs scientifiques du CIC

Si les objectifs généraux du CIC en tant qu'acteur de soutien à la recherche et aux essais cliniques sont clairs, dans les faits les objectifs concrets sont d'appréciation particulièrement difficile.

## Appréciation sur le fonctionnement du CIC

Les réponses aux questions préalables, et la présentation de la gouvernance du CIC n'ont pas entièrement clarifié le manque de clarté perçu à la lecture des documents accessibles aux membres du comité. Malgré les éléments fournis dans le DAE pages 16, 17, 21 et 23, le comité n'a pas perçu un plein fonctionnement collectif, qui devrait favoriser les échanges entre les domaines et en leur sein, ni en quoi la stratégie construite au sein du CIC se distingue de celle du CHU, tout en restant cohérente avec cette dernière, ni comment des actions transversales propres au CIC sont mises en place pour accélérer ou bonifier les projets de recherche.

### *1/ Le CIC possède des ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC évolue dans un environnement hospitalier qui manifestement a fait de la recherche clinique l'une de ses priorités. La recherche clinique est bien adossée à l'Université de Franche-Comté, et se déploie dans un environnement scientifique de bon niveau. Le Comité met en exergue d'une part l'originalité de l'association entre les sciences de la vie et de la santé et les sciences de l'ingénierie, qui s'appuie sur les compétences locales en micromécanique, d'autre part la présence d'une UMR « historique » en Biologie — Immunologie, fortement soutenue par l'Établissement Français du Sang. Compte tenu de « l'addiction » des chercheurs du CIC à l'UMR RIGHT, il sera important de suivre l'évolution de cette UMR, récemment recrée avec un nouveau Directeur (Olivier Adotevi ayant remplacé Philippe Saas qui a quitté Besançon depuis le début de l'année 2023), et qui prévoit d'élargir son périmètre en intégrant de nouvelles équipes jusqu'à présent autonomes. La participation de nombreux animateurs du CIC aux activités de recherche clinique du CHU, et aux activités de recherche translationnelle des UMR de l'environnement peut être considérée comme un atout, favorisant la « porosité » entre activités cliniques et activités de recherche, et le transfert entre ces deux domaines. Toutefois le Comité insiste pour que les contributions des mêmes personnes dans leurs différents rôles et affiliations soient clairement identifiées, et que cette intrication permette de construire une stratégie lisible, mettant l'accent sur des thèmes et projets de recherche à forte valeur ajoutée. Le positionnement des CIC rend cet exercice difficile, mais il n'en est pas moins vrai que certains sites se livrent à cet exercice avec plus d'agilité et de lisibilité.

#### Points faibles et risques liés au contexte

La principale difficulté rencontrée tout au long de cette évaluation, y compris pendant la visite, a été d'identifier une stratégie propre au CIC, au-delà d'un rôle d'appui méthodologique à la recherche clinique. En matière d'appui méthodologique, les rôles et missions respectifs du CIC et de la DRCI du CHU qui cohabitent au sein d'un département commun ne sont pas apparus au Comité bien délimités. En matière de stratégie, le Comité a eu de grandes difficultés à distinguer quelle part de la recherche clinique du site pouvait être attribuée au CIC, et quelle part se déroulait en dehors du CIC, tant la séparation des présentations destinées à illustrer les activités respectives du CIC et du CHU à l'intérieur des trois domaines, intitulés de façon identique pour le CHU et le CIC, a paru artificielle.

Le Comité prend bonne note de la clarification synthétique suivante, apportée après la visite :

Dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat, le CIC a été coordinateur de 157 études (27%) des 576 études dans lesquelles il a été impliqué, représentant 16% des 990 études répertoriées au CHU. Le CIC a été impliqué dans 109 (38%) des 286 études industrielles, et dans 466 (66%) sur 704 études académiques.

Le Comité considère que la production scientifique est très satisfaisante et place le CIC (de même que le CHU) dans une situation favorable par rapport à des sites de taille comparable. Toutefois, la faible lisibilité des objectifs et des contributions du CIC dans le cadre plus large de la recherche clinique conduite dans le site bisontin pose le problème de l'affectation par ordre de priorité et de la bonne utilisation des ressources humaines et financières disponibles, pour soutenir en premier les projets identifiés comme les plus compétitifs et les plus originaux.

Si le contenu des domaines « historiques » que sont « Biothérapies » et « Innovations Technologiques » est apparu assez facile à appréhender par le Comité, dérivant des « modules » BT et IT présents sur le site de Besançon depuis plus d'une décennie (créations en 2005 et 2008 respectivement), il n'en est pas de même du contenu du domaine « Risques ». Ce dernier associe plusieurs groupes travaillant sur des thèmes qui semblent faiblement connectés entre eux. Des interactions existent, dont la convergence du thème infectiologie et du thème relatif aux effets délétères de l'environnement. Cependant les synergies, y compris au sein des domaines, devraient être plus importantes, pour augmenter sensiblement les possibilités de fertilisations croisées, et de partages optimisés d'outils et de moyens.

La séance avec les personnels affectés au CIC ont conforté le Comité dans son analyse.

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

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC évolue dans un environnement riche en compétences. Si les compétences en sciences de la vie et de la santé de l'UMR RIGHT sont indéniables, elles sont complétées de façon très intéressante par une (petite) pépinière de biothèques, et de manière remarquable par des compétences en micromécanique qui sont la particularité de la région Franche-Comté.

### Points faibles et risques liés au contexte

Le Comité a perçu qu'il y avait au sein du CIC une appétence pour des outils thérapeutiques « universels » (vaccin universel, outil universel pour la production de MTI...). Cela peut constituer un axe original de développement, et une réponse à certains goulets d'étranglement dans les développements de certaines biotechnologies. Cependant, cela va à l'encontre de la vision aujourd'hui dominante d'une médecine personnalisée. Il serait intéressant que les animateurs du CIC présentent une analyse de risque *a priori* pour le développement de ce type de projets.

Le projet MiMedi cherche à résoudre un projet très important dans la production de médicaments de thérapie innovante. Il est cependant dépendant de progrès technologiques du partenaire qui fait face ici à une forte concurrence industrielle (à titre d'exemples, et de façon non exhaustive MACSPodigy de Miltenyi Biotec, Cocoon de Lonza, Adva X3 de Adva Biotechnology). Il est également assez naïf dans sa formulation, dans la mesure où il s'appuie sur un postulat « *One size fits all* », où la même technologie pourrait être déployée pour la production de multiples MTI, ce que la réalité ne valide jusqu'à présent pas. Ces limites en font donc un projet fortement spéculatif, qui pourrait ne jamais atteindre le stade des essais cliniques auquel le CIC pourrait contribuer directement.

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

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC est attractif (voir aussi juste ci-dessous) ; il se compose de 69 personnes et la moyenne d'âge est inférieure à 40 ans. Plus de la moitié des personnels sont en CDI ; 68 personnes sont payées par le CHUB, un personnel est Inserm et deux sont sous contrat avec l'université. Le personnel se sent très soutenu par le CIC et deux personnes ont pu bénéficier de progressions de carrière : une infirmière a pu passer un master, une thèse et est maintenant Maître de Conférences, et un kinésithérapeute a pu suivre la même trajectoire. Le personnel dit trouver du sens à son travail quotidien et retire une réelle fierté des travaux effectués.

Le CIC se plie aux règles d'éthique et de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale et a nommé G. Rollin pour diffuser et veiller à la mise en place de règles permettant le respect de l'intégrité scientifique. Le CIC a également une charte définissant la politique de publication des personnels.

### Points faibles et risques liés au contexte

Les personnels - s'ils ont un N+1 identifié - ne sont pas réellement intégrés dans un organigramme structuré, ce qui nuit à la cohésion de groupe, au flux d'information et à l'efficacité de fonctionnement global de la structure. Ce sentiment est renforcé par le fait que les locaux du CIC sont répartis sur plusieurs sites. Ce manque de structuration est un risque pour les ressources humaines et pourrait, à terme, pénaliser le CIC.

Le Comité souligne les incertitudes que font peser certaines relèves générationnelles, comme le changement déjà mentionné de direction à la tête de l'UMR RIGHT. Si ces évolutions sont inévitables et peuvent être

souhaitables, sources d'opportunités, elles doivent également constituer pour les responsables du CIC et plus largement du site, un point majeur et critique d'attention.

## DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

### Appréciation sur l'attractivité

La dynamique scientifique du CIC (projets de très bonne qualité et production scientifique abondante) et la large diversité des thématiques contribue à attirer de jeunes chercheurs, fidéliser les plus anciens, et dans une certaine mesure compenser la difficulté que représente le positionnement géographique excentré de Besançon.

#### *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

Le fait que les personnels en charge des domaines du CIC soient intégrés dans des UMR, école d'ingénieurs (institut supérieur d'ingénierie de Franche-Comté) ou encore responsables de Master (Hôte-greffon, inflammation et maladies inflammatoires, microbiologie, antibiorésistance, génomique et épidémiologie) permet d'accroître la visibilité du CIC, son rayonnement, ce qui contribue pleinement à renforcer son attractivité.

Sur la période 2017-2022, le CIC a été associé ou a monté plus de 30 appels à projets internationaux et européens avec un succès de 50%. Il a été porteur de neuf projets européens pour un montant substantiel dédié au CIC.

##### Points faibles et risques liés au contexte

Les principaux cadres ayant tous une activité de recherche importante, le CIC contribue certes à la conduite de ces travaux mais le Comité redoute que cela ne lui permette pas de véritablement développer et impulser sa propre stratégie.

#### *2/ Le CIC est attractif par la qualité de sa politique d'accueil des personnels.*

##### Points forts et possibilités liées au contexte

L'appartenance des principaux cadres du CIC à des UMR, des écoles d'ingénieur, des masters, favorise l'attractivité du CIC, que le comité estime réelle (aucun hospitalo-universitaire n'est affecté exclusivement au CIC).

Globalement, sur la période 2017 - 2021, le CIC-1431 a accueilli en stages indemnisés 153 étudiants dans le cadre de licences, Masters, formations d'ingénieurs, mais aussi 36 internes, 13 externes et l'encadrement de 19 doctorants. Pour ce dernier point, le CIC collabore étroitement avec les UMR affiliées à trois écoles doctorales différentes (ED Santé Environnement pour les UMR Right et Chrono-environnement, ED Sciences et Techniques pour l'UMR Femto-ST et ED SHS pour l'UMS MSHE).

##### Points faibles et risques liés au contexte

La position géographique excentrée de Besançon, la taille moyenne du CHU, l'absence de Centre de Lutte Contre le Cancer, se traduisant par l'impossibilité de réunir une masse critique de médecins chercheurs et de chercheurs en cancérologie et de candidater avec succès à la labélisation SIRIC par exemple, constituent des handicaps dont la gouvernance du CHU et de l'Université a conscience ; il est difficile d'attirer des personnels venant de l'extérieur de l'aire géographique bisontine. Le CHU et le CIC font par ailleurs face aux problèmes bien identifiés pour différentes catégories de personnels : baisse de l'attractivité des carrières HU, absence de perspectives de carrière pour les personnels TRC/ARC : parmi ces derniers, plus d'un tiers du personnel est en contrat à durée déterminée, les évolutions de carrière sont peu claires (et restent largement inconnues des intéressé.e.s).

Compte tenu des interactions avec des UMR affiliées à des ED différentes, le CIC a choisi de ne pas s'affilier à une d'entre elles, qui aurait pu être celle intitulée 'Santé Environnement'.

### *3/ Le CIC est attractif par la reconnaissance que lui confèrent ses succès à des appels à projets compétitifs.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC est actif sur les appels à projets. Il a participé à 30 appels à projets (internationaux et européens) avec un taux de réussite de 50 % : cinq projets hors Europe, neuf projets européens dont cinq en tant que porteur soit un montant obtenu de 2734 KE.

Le CIC a également été impliqué dans quatre PIA (Fragilife, PROPSY, Patrick Plesiat, HARMI) pour un montant de 480 KE, 960 KE, 250 KE et 14 ME respectivement.

Le CIC a également été très actif en répondant à dix projets ANR, dont deux en tant que porteur, pour un montant total de 760 KE.

Le CIC a répondu aussi à des appels à projets du ministère de la Santé et des Solidarités à visée thérapeutique ; ainsi il a obtenu 4230 KE pour la réalisation de 27 essais académiques.

Le CIC a également répondu avec succès à d'autres appels à projets sous l'égide des tutelles permettant un financement total de 3145 KE pour la réalisation de 47 essais académiques, dont 43 en tant que porteur et a reçu 2258 KE de subventions d'association ou de fondations permettant le financement de 23 projets, dont 21 en tant que porteur.

Enfin, le CIC a répondu à des appels à projets régionaux en obtenant douze contrats pour un montant de 1,3 ME.

Le budget total des projets s'élève à 29, 867 ME.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Le Comité n'a pas identifié ici de points faibles.

### *4/ Le CIC est attractive par la qualité de ses domaines d'activité et de ses compétences technologiques.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC a acquis au fil des ans une notoriété manifeste relative à la qualité des services proposés, tant d'un point de vue du soutien à la recherche avec la création de plusieurs plateformes (UMETH dédiée à la méthodologie, DinaMic qui apporte un soutien aux projets qui nécessitent l'expérimentation de dispositifs médicaux, ou encore SINETIC qui apporte un soutien à l'investigation clinique), que par les équipements de pointe (EEG mobiles, IRM fonctionnelle, matériel de neurostimulation...). Cela se traduit par l'obtention de nombreux financements, et contribue à l'attractivité.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Le développement de médicaments ou de dispositifs médicaux innovants nécessite des ressources diverses et importantes, et un chaînage d'étapes dont l'essai clinique précoce n'est que l'une des dernières, l'ensemble dans un contexte de compétition mondiale exacerbée. Si le CIC paraît avoir conscience de ces contraintes et exigences, le Comité craint qu'il n'ait pas les capacités de réunir ces ressources, même en se concentrant sur un nombre restreint de projets qui seraient identifiés comme les plus prometteurs (cf. priorisation).

## DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Appréciation sur la production scientifique du CIC

Le Comité a trouvé difficile de décider de la paternité (ou maternité) du CIC dans les publications revendiquées, et pour quelle proportion. La bibliométrie comparée du CHU le place en position favorable par rapport à des CHU de taille comparable, mais la contribution spécifique du CIC à la production scientifique du site est difficile à apprécier. Plus encore, un certain nombre de ces publications sont également revendiquées par l'UMR RIGHT.

Le CIC a été coordinateur de 157 études (27%) des 576 études dans lesquelles il a été impliqué.

Le CIC apparaît dans 757 publications (26%) des 2954 publications de l'ensemble des travaux du CHU sur ces trois domaines d'activités sur la période du mandat. Sur cette base, l'activité de publication est très satisfaisante, plus du double des publications du mandat précédent.

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

### Points forts et possibilités liées au contexte

Les publications des chercheurs affiliés au CIC sont abondantes, et certaines des publications revendiquées le sont dans des journaux de grande audience.

### Points faibles et risques liés au contexte

Pour toutes les raisons déjà évoquées, le Comité a éprouvé de grandes difficultés à isoler les publications propres au CIC (ou du moins celles dans lesquelles il aurait joué un rôle prépondérant — décisif, c'est-à-dire celles qui n'auraient pas été possibles sans sa contribution) de celles liées aux autres et multiples affiliations de nombreux cadres du CIC. Il en va de même pour tenter de préciser la proportion d'études publiées dans lesquelles les cadres du CIC sont en position d'investigateurs principaux plutôt que de simples co-investigateurs.

En synthèse : Dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat, le CIC a été coordinateur de 157 études (27%) des 576 études dans lesquelles il a été impliqué, représentant 16% des 990 études répertoriées au CHU. Le CIC a été impliqué dans 109 (38%) des 286 études industrielles, et dans 466 (66%) sur 704 études académiques.

La proportion de publications dans des journaux en ligne *open-access* tels que ceux de la série « *Frontiers in...* » est importante (cf. la liste des revues non prédatrices récemment publiée par les Doyens de Médecine et le Conseil National des Universités).

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

### Points forts et possibilités liées au contexte

Malgré les difficultés de lisibilité déjà maintes fois mentionnées dans ce rapport d'évaluation et dans celui du CHU de Besançon (cf. bilan de l'activité), la production du CIC qui a été présentée au Comité est importante, avec un total de 757 articles soit plus du double des publications du mandat précédent (300 publications), et à rapporter aux 1526 publications et 211 revues revendiquées par le CHU de Besançon. Sur les 757 publications, 66 sont excellentes, 6 exceptionnelles.

Le volume de publications est inégalement réparti entre les domaines, les domaines Biothérapies et Innovations technologiques représentant 22 et 25 % de l'activité respectivement ; le nouveau domaine « Risques » a produit 53 % des publications, ce qui s'explique par la revendication d'un grand nombre de publications liées au Covid-19.

Pour garantir une équité entre les personnels du CIC en matière d'authorship, le CIC a nommé une personne référente des bonnes pratiques dans ce domaine : G. Rollin. Cette personne a la charge de diffuser et veiller aux règles de publication éditées par le CIC. Pour ce faire, le CIC a établi une charte de publications, brevets ou savoir-faire) et de veiller à la mise en conformité avec les règles de la DORA et de se conformer au code de conduite européen pour l'intégrité en recherche.

Le CIC s'astreint de plus en plus à mettre ses publications en « open access » sur le portail HAL ce qui a représenté sur la période d'évaluation 76 % de ses publications contre 41,3 % sur le mandat précédent.

### Points faibles et risques liés au contexte

Les multiples affiliations des membres du CIC se traduisent par la revendication simultanée de ces publications par les diverses équipes et unités de recherche de l'espace bisontin.

## *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

Le CIC est attentif à l'intégrité scientifique. Il a nommé G.Rollin comme référent de l'intégrité en charge de diffuser les règles et de veiller à leurs applications. Le CIC adhère par l'intermédiaire de l'Inserm aux valeurs défendues par la DORA (San Francisco Declaration On Research Assesment) et au code de conduite européen pour l'intégrité en recherche.

## Points faibles et risques liés au contexte

Les cadres du CIC devront prêter attention à l'évolution des règles de publication et de la catégorisation des revues, à l'évolution des définitions des revues prédatrices, et à la prise ou non prise en compte de certains journaux/certaines revues dans la production bibliographique des équipes.

## DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

### Appréciation sur l'inscription des activités de recherche du CIC dans la société

Le CIC a su développer des interactions fortes avec le monde non académique. C'est le cas notamment avec des industriels, sous forme de partenariats ou de prestations de service, grâce aux plateformes structurées, notamment DinaMic qui permet d'expérimenter des dispositifs médicaux. Le CIC peut s'appuyer sur une activité forte et historique du domaine « Innovations Technologiques » issu de la microtechnie, qui a permis la création d'une startup : Archeon Medical, en lien avec les dispositifs médicaux.

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

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Il existe une revue trimestrielle "Recherche.com" qui permet aux chercheurs de communiquer sur certains de leurs projets à destination de la société civile, des acteurs industriels, des usagers du système de santé. Les "Innovative Therapies Days" permettent depuis plusieurs années de créer une émulation avec les acteurs industriels, essentiellement dans le domaine des biothérapies.

#### Points faibles et risques liés au contexte

La revue "Recherches.com" met en valeur davantage la structuration et les résultats de la recherche du CHU que ceux du CIC.

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

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Il existe une volonté affichée par le CIC de développer la valorisation des découvertes, en particulier dans le domaine des Dispositifs Médicaux et dans celui des Biothérapies.

#### Points faibles et risques liés au contexte

En matière de valorisation, il n'est pas apparu évident au Comité que les chercheurs du CIC ont pris la pleine mesure de la féroce compétition pour le développement d'innovations dans les domaines où ils-elles œuvrent, et des mesures à prendre pour avoir une chance de succès face à une telle compétition. Une illustration frappante a été rapportée au Comité : il a été mentionné que le développement du programme de vaccination universelle ciblant la télomérase a été ralenti faute de partenariat industriel.

Il est apparu curieux au Comité que le développement original du CAR-T Cells anti-IL1RAp ne lui ait pas été présenté comme étant une priorité.

Ces choix de présentation — « choix éditoriaux » — ont laissé à penser au Comité que les cadres bisontins considèrent que ces développements relèvent davantage des UMR que 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

Le CIC participe régulièrement à des manifestations permettant le partage de ses connaissances avec le grand public. Il est parti prenante d'une manifestation annuelle organisée par le CHU : les journées de l'innovation, conjointement organisées avec l'institut FEMTO-ST et le pôle des microtechnies. Ces journées permettent la rencontre avec l'écosystème régional dédié à la santé. Le CIC partage également le contenu de ses activités

avec le grand public en permettant leur diffusion à travers différents médias (santé magazine, sciences et avenir, web journal, France Bleu Besançon,...). Le CIC diffuse également sur son site web des documents permettant à toute personne intéressée de mieux appréhender ses activités relatives.

Enfin le CIC renforce sa communication avec le grand public en participant à diverses initiatives : i) à la rédaction d'articles dans l'Est républicain ou la presse bisontine ; ii) à la nuit des chercheurs ; iii) à diverses manifestations grand public organisées par l'Inserm ; iv) à la promotion de la recherche à travers des « escape games » (ligue nationale contre le cancer) ou la création d'une bande dessinée (prévention cancer du col de l'utérus) ; ou encore v) grâce à la création d'une association pour la promotion de la formation et la recherche (agir ensemble contre le cancer).

## Points faibles et risques liés au contexte

Le Comité n'a pas identifié ici de points faibles.

## C - RECOMMANDATIONS AU CIC

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

Le CIC devrait mieux se structurer, avec des référents bien identifiés pour que les personnels soient intégrés clairement dans un organigramme reflétant la réalité concrète de fonctionnement. En effet, au vu des impressions recueillies lors de la visite, le Comité considère que l'organigramme fonctionnel nominatif de tous les personnels, disponible en intranet sur le serveur du CIC, n'est pas suffisant.

Le rassemblement des personnels sur un seul site doit être sérieusement envisagé ; il favoriserait les interactions et renforcerait la cohésion de groupe. Le Comité note avec regret que le CIC ne souhaite pas s'affilier à une école doctorale, alors que cela lui permettrait de gagner en autonomie et de développer ses propres projets de recherche.

### *Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité*

Le Comité prend bonne note que le CIC n'a pas souhaité s'affilier à une école doctorale, du nombre conséquent de stagiaires recherche accueillis nonobstant, et ce en bonne coordination avec les U(M)R. Cependant il suggère une claire individualisation des étudiant-e-s entièrement consacré-e-s à la recherche clinique et le développement de thèmes de thèse propres au CIC, qui est la structure labélisée dédiée à la recherche clinique, contrairement aux UMR. Le Comité considère que le manque de clarté de l'Inserm dans le rôle qu'il entend voir jouer aux CIC, entre hôpitaux universitaires et UR/UMR, ne facilite pas cette démarche.

### *Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique*

Le Comité souligne avec insistance qu'il est absolument indispensable que les signataires des publications s'efforcent de faire la distinction entre les travaux relevant principalement de leurs activités au sein du CIC, de ceux relevant de leurs activités au sein des services hospitaliers du CHU ou au sein des UMR (faire un bilan distinguant le produit des affiliations multiples).

Le Comité recommande fortement que le partage d'une doctrine explicite en matière d'*authorship*, portée par la personne nommée par le CIC comme référente des bonnes pratiques dans ce domaine, soit documenté et que cette doctrine soit effectivement utilisée à bon escient par les chercheurs.

Le Comité encourage fortement le CIC à définir et structurer de manière collégiale et transparente, des spécificités de ses activités de recherche qui le distinguent du CHU et des UMR.

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

Le comité d'évaluation encourage les cadres du CIC à poursuivre leurs efforts de construction de partenariats avec le monde industriel local et au delà, au service du développement de projets originaux et priorités.

# ÉVALUATION PAR DOMAINE D'ACTIVITÉ

**Domaine d'activité 1 :** Biothérapies

Nom du responsable : Eric Toussirot

## THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le domaine biothérapie (BT) se structure autour de cinq thématiques regroupées en trois thèmes prédominants : Transplantation (T), Inflammation (I) et Cancer (C) avec d'importantes interactions avec l'UMR RIGHT (quatre responsables en font partie) :

- (T) Transplantation-greffe de cellules, tissus et organes (D. Ducloux UMR Inserm 1098 Right)
- (T) Assistance médicale à la procréation (C. Roux UMR Inserm 1098 Right)
- (I) Biothérapies des pathologies inflammatoires (E. Toussirot UMR Inserm 1098 Right)
- (C) Développement et évaluation oncologie-hématologie (C. Borg UMR Inserm 1098 Right)
- (C) Papillomavirus (L. Pretet, l'EA3181), qui a migré vers l'axe « Risques » et intégré l'UMR6249

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le rapport d'évaluation de la campagne 2015-2016 n'inclut pas de recommandation spécifique pour le domaine (alors "module") Biothérapies.

## EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

<b>Personnels permanents en activité</b>	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés	2
Praticiens Hospitaliers	3
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	12
Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA, ...)	
Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche	17
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>34</b>
Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites	
Post-doctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de 12 mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	
Personnels d'appui à la recherche non permanents	<b>8</b>
Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	<b>2</b>
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>10</b>
<b>Total personnels</b>	<b>44</b>

Sur les 69 personnels que compte le CIC, le domaine Biothérapie est composé de 7,25 ETP dont 4 sont dédiés à la plateforme « Biomonitoring », statut EFS.



## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur le domaine d'activité

La recherche dans ce domaine est de grande qualité. La production scientifique est importante, avec 170 publications attribuées au CIC, 28 A, 57 B. La recherche de financements est faite activement et des partenariats nationaux et internationaux sont établis. Lorsque la frontière entre les travaux relevant du CIC et des U(M)Rs est bien définie, le Comité atteste que le rôle du CIC est décisif. Fait remarquable, les personnels du domaine sont investis dans l'accueil de nombreux stagiaires, et s'impliquent dans la diffusion des connaissances envers le grand public et la société en général.

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le domaine BT bénéficie d'un accès à de nombreuses plateformes d'expertises (Biomonitoring, ITAC..), ce qui garantit son bon fonctionnement, sa compétitivité et un travail de qualité. Adossé à un intégrateur industriel récemment labélisé et à une plateforme de médicaments innovants, l'axe Biothérapies dispose d'un environnement extrêmement favorable au développement de ses activités. L'implantation de ses personnels dans les UMR et leur participation à des enseignements renforcent la visibilité et donc l'attractivité du CIC. À noter également, que le domaine BT fait un effort soutenu dans la diffusion des connaissances envers le grand public en participant régulièrement à des actions locales (BioInnovation, presse) ou nationales (Inserm, journaux de vulgarisation scientifique, réseaux sociaux).

### Points faibles et risques liés au contexte

Le point faible essentiel de ce domaine, qui est en réalité celui du CIC dans son ensemble, est l'absence de frontières claires entre les travaux émanant du CIC et ceux des UMR/UR auxquels il est adossé, en particulier de l'UMR RIGHT. Ce manque de clarté dans l'exposé des missions, des objectifs, des moyens et des réalisations nuit à la lisibilité des travaux du CIC, à son évaluation objective, et à l'émergence de projets propres au CIC.

Certains des travaux figurant dans le domaine BT sont en réalité transverses avec le domaine Innovations technologiques, voire même totalement à inclure dans ce dernier, ce qui pose la question de la conservation des domaines tels qu'ils sont actuellement définis ; cette structuration apparaît de nature administrative plus que scientifiquement cohérente.

La contribution du CIC dans le domaine « Assistance Médicale à la Procréation » est loin d'être claire.

## RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le CIC devrait réévaluer la pertinence de sa structuration en domaines tels que présentés, ce qui nuit à sa structuration et la lisibilité de ses projets. Le comité reconnaît l'effort réalisé pour resserrer en trois sous-domaines (Inflammation, Cancer, Transplantation) comme suggéré lors de la précédente évaluation pour éviter une dispersion thématique, sous-domaines prédominants mais non exclusifs ; le Comité insiste néanmoins pour qu'une stratégie de recherche propre au CIC, visant à prioriser les projets les plus prometteurs et l'affectation des ressources nécessaires soit mise en place. Le CIC doit mieux se consacrer à assurer le transfert par la conception et le montage opérationnel des projets, et la mise en place des études cliniques.

Le CIC aurait intérêt à mettre mieux en avant les produits de BT les plus innovants, notamment dans le thème Biothérapies des pathologies inflammatoires.

**Domaine d'activité 2 :** Innovations technologiques

Nom du responsable : Lionel Pazart

## THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

L'activité de l'axe IT s'appuie sur quatre grands thèmes :

- 1- Microsystème et qualification biologique en lien avec l'Institut FEMTO-ST (UMR CNRS 6174). Cet axe est porté par Bruno Wacogne (DR CNRS).
- 2- Technologie pour la santé en neuro-psychiatrie en lien direct avec l'EA 481 (UR LINC). Cet axe est porté par Emmanuel Haffen (PU-PH Psychiatrie).
- 3- Ethique et progrès médical en lien avec la MSHE Claude Nicolas Ledoux (UAR 3124). Cet axe est porté par Régis Aubry (PA-PH Gériatrie, soins palliatifs).
- 4- Emergence avec en particulier l'EA 4662 « Nanomédecine, Imagerie Thérapeutique » à la croisée Santé et Sciences et Techniques. Cet axe est porté par Lionel Pazart (PA-PH Pharmacie Produits de santé).

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Par rapport au précédent rapport, le nombre de projets européens et les collaborations internationales est en hausse.

## EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

<b>Personnels permanents en activité</b>	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés	
Praticiens Hospitaliers	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	
Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA, ...)	11
Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche	15
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>26</b>
Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites	1
Post-doctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de 12 mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	
Personnels d'appui à la recherche non permanents	6
Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	3
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>10</b>
<b>Total personnels</b>	<b>36</b>

Hors doctorants et post-doctorants, l'axe Innovations Technologiques incluait 35 personnes à la date du 21/12/2021, dont 8,23 ETP sur budget MERRI CHU.

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur le domaine d'activité

La production du domaine IT est de grande qualité avec 186 publications soit 24 % d'augmentation par rapport au mandat précédent.

Le domaine IT possède une réelle expertise dans la réponse aux appels à projets. Neuf nouveaux projets ANR, deux projets PIA (un PIA3 & un PIA4) et cinq nouveaux projets européens ont été obtenus. De nombreux financements ont été obtenus.

L'investigation clinique est dynamique ; plus de 5600 sujets dont 18% de volontaires sains ont été inclus dans 104 études cliniques.

### Points forts et possibilités liées au contexte

La stratégie du domaine repose en partie sur ses collaborations historiques avec FEMTO-ST et avec le domaine BT du CIC. L'axe IT joue un rôle moteur dans la recherche translationnelle. Son positionnement académique est clair au sein d'un écosystème à fort potentiel. Au sein de ce domaine, 70% des 186 publications ont comme « auteur correspondant » un membre permanent de son personnel.

Son attractivité industrielle et académique en évaluation clinique des dispositifs médicaux, par l'intermédiaire de sa plateforme DinaMic, est excellente.

Le thème santé mentale avec son positionnement international est également très performant, et prend de l'ampleur avec la création de l'UMR sur laquelle il peut s'adosser.

Les ressources sur contrat qui ont été obtenues représentent 8,3 millions € de budgets subsidiaires pour les projets IT (52 % du montant total du CIC).

Le domaine est à l'origine de la création d'une startup, développant un dispositif médical original ayant un impact sur la prise en charge des patients lors de la ventilation manuelle.

Spécifiquement à ce domaine d'activité, le CIC a accueilli au cours de la période 2017-2021, 9 doctorants sur ses projets, 4 post-doctorants et 102 stagiaires (internes année recherche, PH5, Master, Licence, IBODE, IADE, IPA) dont 25 étrangers issus de 13 pays différents (Allemagne, Brésil, Chine, Danemark, Inde, Italie, Kazakhstan, Maroc ...)

### Points faibles et risques liés au contexte

Comme pour les autres domaines, et le CIC en général, l'absence de rattachement du domaine IT à une école doctorale soulève des objections de la part du comité (*vide supra*). A minima le rattachement à une ED via une UMR devrait être explicité pour les neufs doctorants.

## RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le Comité émet quatre recommandations à prendre en compte pour le domaine d'activité IT :

- 1- Bien délimiter les frontières (projets, ressources, et publications) entre les travaux de IT et ceux des UMRs, à commencer pour le thème santé mentale, en plein développement
- 2- Bien définir les thèmes de recherche propres au domaine IT
- 3- Recruter du personnel ayant des compétences spécifiques en rédaction d'article (medical writer) afin de faciliter les publications, notamment de rang A
- 4- Poursuivre les dynamiques d'innovation (de rupture, et incrémentale) dans le domaine des DM et des DM DIV

**Domaine d'activité 3 :** Autres (**Risques cardiovasculaire, infectieux et environnemental**)

Nom du responsable : **Didier Hocquet**

## THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le domaine d'activité Risques comporte trois thèmes :

- Risque cardio-neuro-vasculaire, porté par Siamak Davani et en lien étroit avec l'UR 3920 Physiopathologie cardiaque et vasculaire (Siamak Davani).
- Risque infectieux, porté par Didier Hocquet et en lien étroit avec l'UMR6249 CNRS Chrono-environnement (Gudrun Bornette).
- Risque environnemental, porté par Frédéric Mauny, et en lien étroit avec l'UMR6249 CNRS Chrono-environnement (Gudrun Bornette).

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Lors de la précédente évaluation HCERES du CHU de Besançon en 2016, les experts ont souligné l'intérêt d'intégrer l'axe PROMES/RISQUES dans le périmètre des activités du CIC. Depuis 2018, le domaine « RISQUES » (pour « Risques cardio-neuro-vasculaires, infectieux et environnemental ») fait partie intégrante du CIC et a redéfini ses thématiques.

Dans le contexte de ce domaine, la complémentarité des activités entre Besançon et Dijon, compte tenu des évolutions politiques récentes entre les deux communautés universitaires, doit être retravaillée pour éviter les compétitions stériles.

## EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ 89 personnes ?

<b>Personnels permanents en activité</b>	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés	4
Praticiens Hospitaliers	
Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA,...)	3
Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou INSERM, EA, ...)	10
Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche	21
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>38</b>
Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites	
Post-doctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de 12 mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	
Personnels d'appui à la recherche non permanents	14
Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021	2
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>16</b>
<b>Total personnels</b>	<b>54</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur le domaine d'activité

La production est importante en qualité et quantité, avec la diversité thématique attendue (multidisciplinarité), et de nombreuses collaborations internationales.

Le domaine affiche trois thèmes, mais se structure en réalité avec deux, qui ont peu d'interactions : cardio-neuro-vasculaires, et risques infectieux et environnementaux.

La cohérence des travaux du premier thème devrait être améliorée.

L'antériorité du deuxième thème contribue à son rayonnement national et international. Ses visibilité et cohérence devraient être confortées par les évolutions annoncées.

### Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique est importante et diversifiée, avec de nombreuses collaborations nationales et internationales.

Les trois thèmes affichés s'appuient sur des UR qui renforcent la qualité des travaux.

La production du domaine cardio-neuro-vasculaire est importante,

La convergence du thème infectiologie, qui — fait remarquable — s'appuie sur trois Centres Nationaux de Référence, et du thème relatif aux effets délétères de l'environnement, qui s'appuie sur une unité de recherche labélisée (UMR6249 CNRS Chrono-environnement), permet d'accroître encore une visibilité déjà importante. Le projet HARM (Harnessing Microbiomes for Sustainable Development) devrait avoir un impact positif significatif sur le renforcement de la coopération avec le CHU de Dijon et devrait améliorer l'attractivité de l'équipe, vis-à-vis des étudiants en particulier.

Des programmes de recherche concernent les problématiques environnementales des allergies respiratoires.

Le thème Risque infectieux (et environnemental) dispose d'une antériorité qui lui permet un rayonnement national et international important. Il sera renforcé par l'arrivée de l'équipe du service de virologie du CHU. Il bénéficie du soutien des plateformes CRB-FMB et Bioinformatique 2B2S (Bioinformatique et Big data au Service de la Santé) du CHU qui devraient compléter le panel de plateformes du CIC à un horizon de trois ans si les ressources humaines le permettent. Les équipes de microbiologie et de maladies infectieuses sont impliquées dans le projet quinquennal de l'UMR6249 (2024-2029) ; elles formeront un thème « Agents Pathogènes » centré sur le site Haut du Chazal, facilitant l'animation scientifique et les synergies.

La création de l'UR Sinergies (voir plus loin pour le détail) concernera une partie des forces du domaine cardio-neuro-vasculaire. Elle représente une belle opportunité, mais la place du CIC dans son évolution et l'impact sur la productivité de l'axe restent à évaluer pleinement.

### Points faibles et risques liés au contexte

Les interactions internes au domaine « Risques » entre les thèmes « cardio-neuro-vasculaire » et « infectieux/environnementaux » paraissent très limitées, voire inexistantes.

Le domaine « Risques » ne bénéficie que de peu de support de recherche ; en particulier il ne dispose pas d'ingénieur(s) de recherche dédié(s) à ses activités.

Dans la perspective du futur contrat quadriennal de l'UFC, les UR4662 (Laboratoire de Nanomédecine, Imagerie, Thérapeutique), UR3920 (Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires), et des personnels de l'UR3181 (Carcinogénèse associée aux HPV : facteurs prédictifs et pronostiques) ont souhaité se regrouper pour créer une nouvelle UR multidisciplinaire appelée SINERGIES. Elle comprend des enseignants-chercheurs mono- et bi-appartenants de l'UFC (UFR Santé, UFR ST, UFR STAPS), de l'UTBM et des personnels associés du CHU. Ce projet a pour ambition de permettre une synergie disciplinaire dans de nombreux secteurs de la santé, des complémentarités d'expertises et d'améliorer la visibilité de l'équipe au niveau régional, national et international. Le rôle du CIC dans ce regroupement et son impact sur la thématique cardio-neuro-vasculaire sont difficiles à évaluer.

## RECOMMANDATIONS À LE DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le domaine "Risques" - le plus récent dans la genèse du CIC-1431 - doit faire l'objet d'un effort particulier, visant à construire une dynamique collective. Le thème cardio-neuro-vasculaire doit faire l'objet d'une réflexion approfondie (voir aussi le rapport concernant le CHU).

Cet axe doit absolument bénéficier d'un renforcement du soutien à la recherche, en particulier sous la forme d'un ingénieur de recherche dédié à son activité, mais également avec l'extension de la démarche qualité.

Les ressources humaines pour Bioinformatique 2B2S doivent être la hauteur des ambitions affichées.

## DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

### DATE

**Début :** 05 avril 2023 à 11h30

**Fin :** 05 avril 2023 à 19h30

**Entretiens réalisés : en présentiel ou en distanciel**

### PROGRAMME DES ENTRETIENS

#### **11h30-12h00 : Réunion du Comité d'évaluation (huis clos)**

**12h00-12h30 :** Présentation générale et gouvernance du CIC (20 + 10 min de questions) - Eric TOUSSIROT

**12h30-13h00 :** Réunion d'échanges avec les tutelles

- INSERM : Délégation Régionale : Eric SIMON

- CHU : directrice adjointe affaires médicales et des relations avec l'Université : Mme Soraya LANFRANCHI ; et directrice (même direction) : Mme Marie LAPOSTOLLE

- Université de Franche Comté : VP Recherche : Hugues DAUSSY

- EFS Bourgogne Franche Comté - directeur : Christophe BESIERS

Pas de représentant de la DGOS

#### **13h00-13h30 : Déjeuner en salle rez-de-chaussée Bâtiment Bio-innovation (huis clos)**

#### **APRES-MIDI**

#### **13h30-14h30 : Domaine d'activités « Biothérapies »**

**13h30-14h00 :** Bilan et perspectives (10 + 20min de questions) - Eric TOUSSIROT

**14h00-14h10 :** Axe inflammation : projet COVIC-19 "a randomized open label trial of convalescent plasma therapy in clinically vulnerable individuals with mild covid19"- Pierre TIBERGHEN

**14h10-14h20 :** Axe cancer : « programme de développement de biomarqueurs en oncologie » - Christophe BORG

**14h20-14h30 :** Perspectives : projet Tiss you: « développement et production d'un dispositif médical implantable innovant pour la régénération de la peau » - Gwenaél ROLIN

#### **14h30-15h30 : Domaine d'activités « Risques »**

**14h30-15h00 :** Bilan et perspectives (10 + 20min de questions) - Frédéric MAUNY

**15h00-15h10 :** Programme PreCEE (Pregnacy and combined Environmental Exposure) - Frédéric MAUNY

**15h10-15h20 :** CNR résistance aux antibiotiques - Katy JEANNOT

**15h20-15h30 :** Perspectives - PIA-4 HARMY - Didier HOCQUET

#### **15h30-16h00 : Réunion du Comité d'évaluation (huis clos)**

**16h00-17h00 :** Rencontre des personnels

#### **17h00-18h00 : Domaine d'activités « Innovations Technologiques »**

**17h00-17h30 :** Bilan et perspectives (10 + 20 min de questions) - Lionel PAZART

**17h30-17h40 :** Axe Microsystèmes: Projet R-LINK « Optimizing response to lithium treatment through personalized evaluation of individuals with bipolar disorder » - Karine CHARRIERE & Bruno WACOGNE

**17h40-17h50:** Axe émergence : Projet Selio « Development of a novel needle tract sealant system for pneumothorax prevention during lung biopsy » - Candice HOUG & Lionel PAZART

**17h50-18h00 :** Perspectives : Santé Mentale: PEPR PROPSY "New therapeutic strategies ranging from e-health, immuno-modulators, brain stimulation or biotherapies " - Djamila BENNABI & Emmanuel HAFFEN

**18h00-18h30 :** Discussion générale

#### **18h30-19h00 : Réunion de synthèse du Comité d'évaluation (huis clos)**

### POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

L'accessibilité de Besançon pour certain.e.s expert.e.s était difficile, d'autant que planaient de fortes incertitudes du côté SNCF du fait des mouvements sociaux. Le Président du Comité en particulier a été empêché de se déplacer sur site du fait de l'annulation tardive des trajets réservés à son intention.

La visite s'est déroulée en conséquence selon un format mixte, présentiel et distanciel. Le support de communication mis en place localement a bien fonctionné.

Malheureusement il a été extrêmement difficile de croiser les agendas, ce qui a notamment fait que l'ordre de la visite sur deux jours a été inversé, CIC puis CHU, et que le président du Comité de visite du CHU n'a pas pu assister à la première journée consacrée au CIC, mais il a pu être largement et fort utilement associé en amont et en aval de la journée de visite consacrée au CIC. Cela a été extrêmement important pour la qualité et la cohérence des évaluations compte tenu de la très grande intrication de la recherche clinique dans les deux structures ; et de présentations croisées, sur les deux jours, pour les trois domaines d'activité du CIC.

La visite pour le CIC s'est déroulée en amphithéâtre (bâtiment Bio-innovation), en présence d'un nombre important de personnels CIC. L'entretien avec les personnels se seraient mieux déroulés en petits groupes, avec répartition dans des salles du CIC, si possible - mais le mode mixte (pour le Comité) l'aurait été rendu difficile à organiser.

La logistique sur place était sinon très bonne.

Les erreurs factuelles signalées par les responsables bisontins et Mme Espérou, de l'Inserm, qui en sont remerciés, ont été traitées dans toute la mesure du possible.

## OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES



## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

Au Comité d'Evaluation HCERES

Besançon, le 08 Janvier 2024

Mesdames, Messieurs, Cher(e)s Collègues,

Tout d'abord, nous souhaitons remercier les membres du comité HCERES pour le temps consacré à l'évaluation du CIC-1431 localisé au CHU de Besançon.

Le Comité de Pilotage du CIC-1431 a bien pris connaissance en sa séance du 5 décembre 2023 du rapport d'évaluation HCERES pour conforter ses réflexions scientifiques et stratégiques pour le nouveau mandat.

Conformément à sa convention constitutive quadripartite en cours (signée entre le CHU de Besançon, l'Inserm, l'Université de Franche-Comté et l'EFS Bourgogne Franche-Comté), ce Comité de Pilotage se réunit au moins annuellement et assure la mission de « *coordination de l'orientation scientifique des « modules » de CIC en veillant à leur complémentarité et émet des avis et des propositions sur les évolutions des orientations stratégiques et scientifiques du CIC notamment au regard des rapports annuels de suivi et d'évaluation* ». Ce comité de pilotage fonctionnant en tant que « comité stratégique » est consulté régulièrement pour assurer une grande cohérence de la politique scientifique du CIC en congruence avec la politique du site et de son évolution.

Les experts HCERES ont souligné des points forts, nombreux et substantiels sur l'ensemble des critères d'évaluation : très grande intégration du CIC dans le continuum de la recherche, rayonnement et attractivité, interaction avec l'environnement social, économique et culturel, implication dans la formation par la recherche et surtout une activité scientifique de haut niveau reconnue par l'« **abondance et qualité de la production scientifique** », dans chacun des domaines d'activités du CIC, qui « **place le CIC (de même que le CHUB) dans une situation favorable par rapport à des sites de taille comparable** ».

Ces constats reposent sur une dynamique positive des acteurs du site et de très bonnes performances en termes de valorisation (avec un accroissement significatif de la production scientifique tant en quantité, qu'en qualité) et de rayonnement local, national et international, avec des projets attractifs et prometteurs.

Le Comité de Pilotage a relevé un grand nombre d'erreurs factuelles (voir fichier séparé des corrections d'erreurs factuelles) qui pourraient expliquer les interprétations erronées, parfois inappropriées, figurant dans le pré-rapport. Pour exemple, l'avis global se résume à des interrogations purement d'organisation et de fonctionnement dont les experts ne semblent pas avoir trouvé la réponse. Tous ces points organisationnels et fonctionnels ont fait l'objet, encore très récemment (22 et 23 Novembre 2023), d'une analyse externe indépendante, objective et professionnelle (hors domaine « Risques »), ayant conduit au renouvellement du troisième cycle de certification ISO 9001 du CIC1431, **sans réserve**

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

**sur l'ensemble du périmètre de ses activités.** Vous trouverez les éléments issus du DAE en réponse à ces questions en **annexe** de ce courrier.

Le Comité de Pilotage du CIC-1431 a été attentif aux critiques formulées par les experts HCERES et prendra en compte la demande de clarification du positionnement du CIC-1431, visant à assurer, comme tout CIC, l'accessibilité à la clinique des travaux fondamentaux des différentes UMRs d'amont (qu'elles soient Inserm ou CNRS) et le transfert vers la pratique et le monde socio-économique.

Le rapport revient, de manière itérative, sur la difficulté du comité d'experts à comprendre une organisation locale qui s'écarte effectivement des modèles aux périmètres bien délimités pour des unités de recherche juxtaposées, en silo, avec leurs propres orientations scientifiques, et affiliées à une école doctorale.

Ce modèle que le comité d'experts semble conseiller de suivre, en recommandant de « *Bien délimiter les frontières (projets, ressources, et publications)* » « *pour gagner en autonomie et développer ses propres projets de recherche* » dans le but de « *le distinguer (ndlr : le CIC) du CHU et des UMR* » va néanmoins à l'encontre de notre politique de site en Franche-Comté (atout souligné dans le rapport HCERES de l'université de Franche-Comté) et des préconisations nationales du plan stratégique 2025 de l'Inserm (Priorité 1, 1<sup>er</sup> objectif).

Certes, le format imposé pour le DAE ne facilitait pas l'expression de la stratégie et des perspectives scientifiques de la structure. Le Comité de Pilotage du CIC-1431 réaffirme sa volonté de maintenir sa politique actuelle de site en Franche-Comté pour une cohérence thématique entre les différentes unités de recherche, les axes de recherche du CHU et ceux du CIC dans une volonté de translation mais également son alignement avec la politique scientifique de l'université de Franche-Comté, ce qui a porté ses fruits eu égard à la production rapportée jusqu'à présent et à la taille de son établissement, et reconnu comme un point fort, par les experts HCERES eux-mêmes, en page 9 du pré-rapport : « *La participation de nombreux acteurs du CIC aux activités de recherche clinique du CHUB, et aux activités de recherche translationnelle des UMR de l'environnement peut être **considérée comme un atout, favorisant la « porosité » entre activités cliniques et activités de recherche, et le transfert entre ces deux domaines.*** »

L'originalité de la stratégie propre au CIC-1431 est aussi son engagement dans la « *Recherche Participative* », promue également par l'Inserm dans son plan stratégique 2025 (Priorité 4, Objectif #10) en translation inverse pour partir de la compréhension des besoins cliniques non satisfaits et activer la recherche fondamentale des UMRs.

Le Comité de Pilotage sera attentif à la réduction au sein du CIC du périmètre du domaine d'activité « Risques », comme préconisé par le rapport, et nous tenons à signaler qu'un ingénieur hospitalier- Chargé de Recherche a bien pris ses fonctions depuis le 1<sup>er</sup> avril 2023, et d'autres efforts sont envisagés pour stabiliser cette intégration. Il analyse également la pertinence du maintien de certaines des activités plateforme-support du CIC-1431 afin de rendre plus lisible son propre champ d'activité. Le Comité

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

de Pilotage du CIC, en concertation avec l'Université, est également réceptif à la préconisation du rattachement de son CIC à une école Doctorale.

En restant à votre disposition pour toute information complémentaire, nous vous prions de croire, Mesdames, Messieurs, Cher(e)s Collègues, à l'assurance de nos très sincères salutations.

**Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon**

Pour le Comité de Pilotage du CIC-1431,

Mr Thierry GAMOND-RIUS  
Directeur général du CHU de Besançon

Mr Thierry GAMOND-RIUS  
Directeur général du CHU de Besançon



**Emmanuel LUIGI**  
Le Directeur Général Adjoint  
du CHU

Pr Samuel LIMAT  
Président de la CME du CHU de Besançon



Mr Eric SIMON  
Délégué Régional Grand-Est de l'Inserm

Mr Eric SIMON  
Délégué Régional Grand-Est de l'Inserm



**Inserm**  
Inserm Délégation Régionale Est  
Pour les régions Bourgogne,  
Franche-Comté et Grand Est  
Eric SIMON  
Délégué Régional

Pr Macha WORONOFF  
Présidente de l'Université de Franche-Comté

Pr Macha WORONOFF  
Présidente de l'Université de Franche-Comté



Mme Fanny DELETTRE  
Directrice Générale  
Établissement Français du Sang Bourgogne-Franche Comté

*Delette*

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

### Annexe : Réponse au rapport d'évaluation

CIC de Besançon – Centre d'Investigation Clinique de Besançon 1431

#### P 6 du rapport : Avis global

Les experts « *soulèvent la question de l'organisation de la vie collective au sein du CIC* » qui se limiterait selon eux à « *quelques événements festifs comme occasions sporadiques de se retrouver suggérant une piste d'amélioration dans ce domaine* ». Cette interprétation est erronée et ne prend en compte aucun des éléments factuels détaillés dans le DAE, ni ceux présentés en séance, qui sont rappelés ci-dessous :

- ⇒ p16 du DAE, la vie scientifique du CIC s'organise avec une réunion mensuelle hybride de l'ensemble des personnels du CIC-1431 avec présentation systématique d'un travail scientifique d'une des thématiques ou plateforme, actualités réglementaires, bilan et perspectives des appels à projets (AAP), organisation pratique et logistique.
- ⇒ p16 du DAE : la vie des axes/ « sous domaine » d'activité s'articule autour d'occasions régulières mensuelle et autant que de besoin, de partage entre les acteurs de chaque thématique, et au sein de chaque plateforme.
- ⇒ Pour ce qui est de l'interface avec la DRCI et comme indiqué p16-17 du DAE :
  - Une réunion mensuelle associe le CIC, la DRCI et la Direction des Affaires Médicales, de la Recherche et des Relations avec l'Université (DAMRRU), permettant de renforcer la synergie entre ces acteurs.
  - Dans le cadre de sa certification ISO 9001, le CIC a par ailleurs établi des chartes d'interface avec ses parties intéressées dont la DRCI, qui elle-même est également certifiée pour ses activités de promotion. Le CIC et la DRCI ont défini leurs rôles respectifs permettant une fluidité au service des investigateurs et des projets.
- ⇒ Comme indiqué p16 et p 23 du DAE et conformément à la convention constitutive du CIC et à son règlement intérieur :
  - Les orientations scientifiques et stratégiques du CIC sont fixées par le comité de pilotage (COFIL) qui se réunit physiquement au moins une fois par an et à chaque fois que nécessaire. Le COFIL du CIC réunit les représentants des quatre tutelles du CIC-1431, à savoir le CHU de Besançon (Présidente de la DRCI, VP recherche, Directeur Général et Directrice de la Recherche, Président de CME), l'Inserm (délégué régional de Strasbourg), l'Université de Franche-Comté (Présidente et VP Recherche) et l'EFS Bourgogne Franche-Comté (Directrice), en plus des coordonnateurs du CIC, des porteurs d'axes, des responsables de plateformes et de la coordinatrice du CIC de Dijon. Ce comité de Pilotage est l'organe de conseil stratégique du CIC, car il a pour mission de coordonner l'orientation scientifique des domaines d'activités du CIC en veillant à leur adéquation avec la stratégie de site et émet des avis et propositions sur les évolutions des orientations stratégiques et scientifiques du CIC.
  - Le suivi de la mise en œuvre de ses orientations est réalisé par le Comité Technique (CoTec) du CIC qui se réunit de manière hebdomadaire et associe entre autres les coordonnateurs et co-coordonnateurs des domaines d'activité du CIC. Ce comité technique est en charge de la sélection des projets

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

- ⇒ Comme explicité p17 du DAE, pour favoriser l'articulation et la congruence avec les unités de recherche partenaires, les porteurs de programmes de recherche des unités sont également porteurs des sous-thématiques au sein du CIC. Plusieurs de ces porteurs sont également membres du CoTec du CIC. Enfin les responsables des principales unités de recherche partenaires sont conviés au COPIL du CIC.
- ⇒ Comme décrit p21 du DAE, les priorités du CIC sont définies au sein de chacun des domaines d'activité de manière à assurer le continuum vers la clinique de la recherche développée au sein des équipes labellisées partenaires du site. Les porteurs de thématiques dans les différents domaines d'activités du CIC font le lien avec les unités de recherche partenaires auxquelles ils émanent également (cf détails des thématiques, porteurs et unités de recherche concernées p6 du DAE) et sont secondés par des « chargés de recherche clinique » spécialisés dans leur domaine d'affectation, titulaires d'un Master 2 ou d'un doctorat le plus souvent issus de ces unités de recherche.

### P 6 du rapport : Avis global « De nature sémantique et nosologique »

Le comité d'experts s'interroge sur « la définition accordée par les porteurs de projets au terme « Biothérapies » car « Certains des projets et des publications revendiqués par l'axe « Biothérapies » du CIC relèvent d'une approche pharmacologique classique de stratégies thérapeutiques en oncologie ».

- ⇒ Parmi les programmes de recherche présentés dans cette partie Biothérapie, nous avons souligné l'un des projets portant sur le développement d'un traitement par polychimiothérapie (Docetaxel, Cisplatine et 5- FU) dans les cancers du canal anal métastatiques liés à l'HPV, car cet essai a **conduit à une modification des pratiques en cancérologie (Lancet Oncol, 2018)**. Il illustre par ailleurs parfaitement l'intégration de programmes de recherche portant sur des traitements non biologiques dans l'axe Oncologie du Domaine Biothérapie.
- ⇒ **Cet exemple ne doit pas masquer les activités en Biothérapies, qui ont été clairement détaillées dans les pages 55 à 64 du DAE**, avec les 5 thématiques de notre stratégie qui toutes relèvent directement du domaine des Biothérapies.

### P 7 du rapport, Avis global.

- « *De nature stratégique : comment le CIC priorise ses actions ? S'agit-il simplement d'un « effet d'aubaine » tirant opportunément parti de l'environnement scientifique et technologique en Franche- Comté et des activités de recherche clinique des différents pôles, départements et services du CHUB ? Ou les cadres du CIC impulsent-ils une dynamique propre tout en restant coordonnés avec les acteurs de son environnement ? Le CIC a-t-il mis en place un Comité stratégique ? »*
- ⇒ Comme décrit dans le DAE p16 et p 23, et conformément à ce qui est stipulé dans la convention quadripartite signée par les tutelles dans le cadre de la structuration du CIC1431, les orientations stratégiques et scientifiques sont définies par le comité de pilotage (COPIL) qui se réunit au moins une

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

fois par an et à chaque fois que nécessaire. Le suivi de leur mise en œuvre est assuré par le comité technique (CoTec) qui se réunit de manière hebdomadaire.

- *« Comment le CIC sélectionne-t-il les projets qu'il développe ? Y a-t-il d'ailleurs un processus de sélection ? »*
  - ⇒ Comme indiqué p17 du DAE, le CIC est certifié ISO 9001 pour ses activités de gestion des projets de recherche clinique dont le volet expertise et sélection. Cette information est également disponible p40 du DAE où il est également précisé que cette certification est effective depuis janvier 2018 et renouvelée en 2021.
  - ⇒ Comme précisé p21 du DAE, les priorités du CIC sont définies au sein de chacun des domaines d'activité de manière à assurer le continuum vers la clinique de la recherche développée au sein des équipes labellisées partenaires du site.
  - ⇒ Comme spécifié p23 du DAE, parmi les critères du CoTec pour la sélection des projets dans lesquels le CIC s'implique, la **“plus-value” clinique pour les patients est un facteur clé**, car déterminant l'originalité, la pertinence et la propension à la valorisation des projets sélectionnés.
  
- *« Le CIC a-t-il choisi d'héberger indifféremment tous les projets de recherche clinique du CHUB ayant réuni les ressources nécessaires à leur conduite ? Dans cette configuration, comment le CIC et le CHUB délimitent-ils leurs prérogatives et leurs interventions ? En particulier comment le CIC et la DRCI du CHUB travaillent-ils ensemble ? »*
  - ⇒ Les chiffres tirés des annexes du DAE du CIC (et du CHU), montrent :
    - Globalement, le CIC a été impliqué dans 576 études (58%) sur les 990 études répertoriées au CHU dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat.
    - Plus précisément, le CIC a été impliqué dans 109 (38%) des 286 études industrielles répertoriées au CHU dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat, et dans 466 (66%) sur 704 études académiques répertoriées au CHU dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat
    - Le CIC a été coordinateur de 157 études (27%) des 576 études dans lesquelles il a été impliqué, représentant 16% des 990 études répertoriées au CHU dans les trois domaines d'activités sur la période du mandat.
    - Les publications du CIC représentent 757 publications (26%) des 2954 publications de l'ensemble des travaux du CHU sur ces trois domaines d'activités
  - ⇒ Comme indiqué précédemment, les tâches du CIC et de la DRCI sont formalisées et des contrats d'interface ont été établis réciproquement dans nos démarches qualité. La réunion mensuelle associant les responsables du CIC, la DRCI et la Direction des Affaires Médicales, de la Recherche et des Relations avec l'Université (DAMRRU), permet d'aborder les litiges et situations délicates potentielles.
  
- *« Quel appui méthodologique apporte le CIC aux projets retenus ? »*
  - ⇒ Comme précisé p22 du DAE, le CIC apporte l'aide méthodologique et le soutien à la logistique d'études cliniques multicentriques et de recherche en épidémiologie clinique (cohortes). Les fonctions support assurées par les plateformes / unités transversales du CIC (Sinetic et uMETH)

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

ont été ouvertes aux projets dans le domaine d'activité Risques suite à l'intégration au CIC de cet axe de recherche du CHU.

- ⇒ Comme détaillé p50 du DAE, le CIC-1431 a adopté une méthodologie rigoureuse de la recherche (certifiée ISO9001) qui s'appuie sur :
  - La conduite des protocoles de recherche clinique (élaboration, mise en place, suivi, analyses statistiques) avec l'appui de son unité de méthodologie uMETH, de sa plateforme DinaMic pour les projets nécessitant l'expérimentation de dispositif médicaux et de sa plateforme de soutien à l'investigation SINETIC, certifiées ISO9001.
  - L'encadrement systématique des projets de recherche par une expertise méthodologique depuis sa conception, son accompagnement pour l'obtention d'un financement, le traitement et suivi des données par la cellule de data management, l'analyse statistique et enfin la valorisation des résultats.
  - La déclaration sur le site [www.ClinicalTrial.gov](http://www.ClinicalTrial.gov) des études cliniques qu'il coordonne dès que le projet de recherche a obtenu son financement et a fait l'objet d'une validation par les autorités réglementaires.
  - L'incitation à la publication des protocoles de recherche et/ou des revues systématiques de littérature préalablement à la mise en place du projet de recherche.
  - La volonté de publier les résultats dans des revues de niveau élevé.
- ⇒ La validation des bonnes pratiques cliniques (BPC) par l'ensemble des cliniciens investigateurs qui mettent en place et/ou participent aux études cliniques (institutionnelles comme industrielles).

### - « Quel appui technologique le CIC apporte-t-il aux projets retenus ? »

- ⇒ Comme indiqué en P50 du DAE, et à titre d'exemple pratique sur l'offre spécifique apportée par le CIC, des équipements de pointe sont apportés par la plateforme Neuraxess du CIC, comportant du matériel EEG haute résolution et EEG mobile, du matériel IRMf, du matériel NIRS, du matériel de neurostimulation, du matériel pour mesures psychophysiques.

### - « Les plateformes technologiques (monitoring biologique, production de médicaments de thérapie innovante ou de médicaments biologiques) sont dans les mains d'opérateurs qui sont soit des entités distinctes du CHUB (EFS Bourgogne Franche-Comté), soit des biothèques (Mediin Pharma) »

Les remarques des experts ciblent les plateformes technologiques de biothérapie.

- ⇒ Comme indiqué dans le DAE p18, la plateforme de Biomonitoring est une plateforme conjointe de l'UMR 1098 Right, de l'EFS et du CIC. Elle figure à ce titre dans l'organigramme du CIC p7 du DAE. Comme le montre le document «données de caractérisation CIC », 3 postes de techniciens de laboratoire CHU et 1 poste Inserm rattachés hiérarchiquement et financièrement au CIC ont ainsi été affectés par le CIC à la plateforme de Biomonitoring.
- ⇒ De même la plateforme ITAC (Innovative Immune Targeting of Cancer) du CIC (cf organigramme p7) a été créée pour favoriser le transfert des travaux menés en biotechnologie vers la recherche clinique (cf DAE p18).
- ⇒ Comme décrit dans le DAE p21, la plateforme MTI est une plateforme de l'EFS-BFC avec laquelle le CIC travaille en partenariat puisque l'EFS-BFC est un établissement pharmaceutique autorisé à produire des MTI, ce qui n'est pas la vocation d'un CIC.



## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

- ⇒ Comme explicité p89 du DAE, Med'Inn Pharma n'est pas une biothèque mais une start-up créée par un membre de l'UMR 1098 Right dans le cadre du parcours de développement d'un MTI comportant des études impliquant le CIC.

### P8 du rapport Prise en compte des recommandations:

- *« Clarifier le périmètre global du CIC vis-à-vis des plateformes et de ses partenaires, notamment le CRB. Ce travail de clarification du positionnement du CIC n'a pas été conduit à son terme. »*
  - ⇒ Comme décrit p14-15 du DAE, le périmètre du Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHUB a clairement été défini en 2017, date à laquelle le CRB- filière microbiologique (FMB) a été certifié NF S96-900 "Management d'un centre de ressources biologiques" et a rejoint la tumorothèque régionale de Franche Comté (TRFC). Ainsi, le CRB du CHUB comporte une filière microbiologique (CRB-FMB) et une filière solide (TRFC). Les collections liquides d'études à promotion CHUB sont gérées et conservées par la Plateforme de Biomonitoring (PBM) localisée à l'EFS. La signature d'un contrat de sous-traitance entre le CRB du CHUB et la PBM (prévue pour 2023-2024), structurera encore mieux le CRB du CHUB en trois filières liquides (PBM), solides (TRFC), et microbiologique (CRB-FMB).
  - ⇒ Comme précisé p51 du DAE, la plateforme de Biomonitoring intégrée au CIC est certifiée ISO 9001 et NF 96900. Les interactions du CIC avec les filières microbiologiques et solides du CRB (respectivement le CRB-FMB et la TRFC) sont aisées par le fait que le Pr. Didier Hocquet (en charge du CRB, en alternance avec le Pr. Frédéric Bibeau) anime également l'axe RISQUES.
- *« La présentation des ressources du CIC qui a été faite ne permet pas clairement établir un bilan des recettes et des dépenses. »*
  - ⇒ La présentation des ressources du CIC a été faite selon la trame fournie par l'HCERES.
- *« Réfléchir à une unicité de lieux géographiques ou tout au moins une clarification de la politique de gestion des locaux. Là encore, il n'a pas été répondu spécifiquement à cette recommandation »*
  - ⇒ Comme indiqué p13 du DAE, le regroupement sur un même site est toujours d'actualité et un projet sur 1500 m<sup>2</sup> a d'ores et déjà été opté par la Direction de la logistique et des travaux. Néanmoins les revers liés à la vente du site de St Jacques et à sa reconversion, entraînent des délais pour ce projet futur. Par ailleurs, le CIC tient à conserver des implantations au plus près des services au sein des pôles cliniques afin de faciliter les échanges et être réactifs.
- *« Réfléchir à l'opportunité d'une vision régionale et interrégionale (Dijon et GIRCI) - la complémentarité des activités entre Besançon et Dijon, compte tenu des évolutions politiques récentes entre les deux communautés universitaires, doit être retravaillée pour éviter les compétitions. »*
  - ⇒ Comme décrit p13 du DAE : A l'échelon régional, il n'y a pas de compétition. Le CIC-1431 est impliqué dans la FHU TRANSLAD Bourgogne - Franche-Comté, dans le Labex Lipstic Bourgogne

## Tutelles du Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC1431 du CHU de Besançon

Franche-Comté et dans le projet d'ExcellenceS PIA4 HARMi aux côtés du CIC-1432 de Dijon. Les deux CIC sont complémentaires dans leurs domaines d'activités (Plurithématique, Epidémiologie à Dijon, et Biothérapie, Innovations Technologiques à Besançon) et travaillent en très bonne entente sur de nombreux projets. Le coordinateur de chacun des CIC participe au comité de pilotage de son homologue. Nous avons renoué également avec une journée annuelle réunissant les quatre modules différenciés des CIC de Dijon et Besançon, pour faire un état des avancées des projets communs et apporter des informations utiles à toute personne ou structure porteuse de projets collaboratifs potentiels. Des temps d'échange permettent d'évoquer de nouveaux projets et la rencontre des acteurs concernés.

- ⇒ La présence du Pr Binquet, coordinatrice du CIC de Dijon lors de la visite HCERES du CIC1431 illustre d'ailleurs parfaitement cette collaboration.
- ⇒ Comme mentionné p15 du DAE, le responsable de l'uMETH, Pr Frédéric Mauny, a été élu président du conseil scientifique du GIRCI Est de 2018 à 2020, et une politique coordonnée est bien mise en place à ce niveau. Des interventions ciblées de communication sur la méthodologie des évaluations cliniques des dispositifs médicaux ont également été réalisées par l'axe IT sous forme de webinaires pour le compte du GIRCI Est.

**Pôle Recherche Clinique**

Affaire suivie par : Hélène Espérou  
Tél : 01 44 23 60 70  
[helene.esperou@inserm.fr](mailto:helene.esperou@inserm.fr)

Nos réf. : ISP/PRC/HE/2023-124

**Département Evaluation des entités de  
recherche  
Hceres**

Paris, le 13 décembre 2023

**Objet** : Remarques générales Rapport d'évaluation - **DER-CIC230023628**- du Centre d'investigation clinique de Besançon – Inserm CIC-1431

Madame, Monsieur,

L'Inserm émet les observations de portée générale suivantes sur le rapport :

- Un étonnement sur la comparaison en plusieurs endroits du rapport, du CIC de Besançon avec d'autres CIC qui apparaît pour le moins inhabituelle et surtout non étayée.
- Un étonnement sur les nombreuses interrogations qui figurent dans le rapport, là aussi inhabituelles et qui n'aideront pas à une interprétation facile du rapport pour les décisions de renouvellement par les tutelles

On rappelle que les rapports définitifs seront utilisés lors des phases d'arbitrage, pour le renouvellement de ces structures par les tutelles et émettre des recommandations et/ou mettre en place les accompagnements et les actions adaptées en termes de stratégie scientifique et organisationnelle.

Hélène Espérou  
Responsable PRC

Les rapports d'évaluation du Hcéres  
sont consultables en ligne : [www.hceres.fr](http://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](http://hceres.fr)

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

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