

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

CIC - Centre d'investigation clinique de
Strasbourg

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Institut national de la santé et de la recherche
médicale – INSERM

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – HUS

Université de Strasbourg – Unistra

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2022-2023
VAGUE C

Rapport publié le 22/03/2024



Pour le Hcéres :

M. Stéphane Le Bouler,
président par intérim

Au nom du comité d'experts :

Olivier Blin, président du comité
d'experts

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

Président :

M. Olivier Blin, Aix-Marseille université - AMU

Experts :

M. Bruno Brochet

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

M. Pierre Michel Llorca, Université Clermont-Auvergne

Mme Delphine Mitanchez Mokhtari, Université de Tours

M. Philippe Morlat, Université de Bordeaux

M. Luc Mouthon, Assistance publique - Hôpitaux de Paris

Mme Odile Sechoy-Balussou, Centre hospitalier universitaire de Montpellier - CHU Montpellier

M. Philippe Sogni, Université Paris Descartes

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Philippe Le Corvoisier

REPRÉSENTANTS DES TUTELLES

Samia Deghmoun, Coordinatrice des CIC

Eric Simon, délégué régional Est

CARACTÉRISATION DU CIC

- Nom : Centre d'Investigation clinique de Strasbourg - Inserm 1434
- Acronyme : CIC 1434
- Label et numéro : CIC 1434
- Nombre de domaines d'activité : 3
- Composition de l'équipe de direction : Pr Jérôme De Seze, coordonateur; Dr Mutter, médecin délégué, Prof Collongues, médecin délégué adjoint ; Dr Bolle , référent qualité
- Le CIC 1434 ne possède pas de panel scientifique individualisé et organisé

THÉMATIQUES DU CIC

Le CIC de Strasbourg a trois domaines d'activité :

- Physiopathologie
- Biothérapies
- Pharmacologie thérapeutique

Déclinés en trois axes pour chacun :

- Neurosciences, génétique et maladies rares,
- Pathologies auto-immunes, inflammation et infection,
- Pédiatrie (et en particulier neuro-pédiatrie et oncologie pédiatrique).

En outre, le projet comporte la mise en place d'une activité pharmacocinétique (clinique et biologique).

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DU CIC

Le CIC de Strasbourg est un CIC pluri-thématique dédié à la fois à la recherche clinique institutionnelle et industrielle. En plus de la première structure ouverte au sein du Nouvel Hôpital Civil (NHC) en 2008, une deuxième antenne a été ouverte en 2013 sur le site de l'hôpital de HautePierre permettant la mise en place d'une antenne pédiatrique et de développer la recherche clinique dans ce domaine.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DU CIC

Les HUS bénéficient d'un environnement recherche très performant (19 UMR dans les domaines du CIC), 1 IHU, et 2 FHU (Omicare et Neurogenics).

Le CIC fait partie de la **Fédération des Structures support de la Recherche Clinique (FSRC)** mise en place par les HUS et associant : la DRCI, le Secteur Essais Cliniques de la Pharmacie à usage intérieur (PUI), l'Unité de Coordination de la Biologie des Essais Clinique (UCBEC), l'Unité de Coordination de l'Imagerie des Essais Cliniques (UCIEC), le CRB et le Groupe de Méthodologie en Recherche Clinique (GMRC).

Au niveau des HUS, il est envisagé de déployer des UIC (Unités d'Investigation Clinique) au sein des pôles hospitaliers. Ces UIC, dont le positionnement pourrait évoluer semblent initialement chargées de l'organisation logistique de la recherche. Cinq pôles ont été dotés à ce jour et il est prévu un coordinateur. Le CIC pourrait se voir rattacher une (ou plusieurs) UIC des pôles qui collaborent le plus avec le CIC.

Par ses activités pédiatriques, le CIC est impliqué dans le réseau national de recherche clinique pédiatrique PEDSTART (réseaux des CIC pédiatriques), lui-même soutenu par la plateforme F-CRIN et dans la plateforme ORPHANDEV qui soutient les développements thérapeutiques des maladies rares.

Par ses activités neurologiques, le CIC est impliqué dans le réseau national de recherche clinique FCRIN4MS. Il est également impliqué dans le réseau F-PsyNET portant sur les troubles psychotiques (réseau F-CRIN labellisé en 2022)

Il interagit aussi pour la recherche pédiatrique avec la FHU Neurogenics qui regroupe les unités de recherche autour des neurosciences et de la génétique.

Le CIC intervient également en anesthésie-réanimation où 1 lit est dédié aux études cliniques, en interaction avec le réseau FCRIN TriggerSEPS.

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

| Composition du centre d'investigation clinique | Nombre au 31 décembre 2021 |
|--|-----------------------------------|
| Personnels permanents | |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés | 4 |
| Praticiens Hospitaliers | 2 |
| 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, ...) | ? |
| Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche | 10 |
| TOTAL des personnels permanents | 16 |
| Personnels non permanents | |
| Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites | 0 |
| 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 | 9 |
| Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | 1 |
| TOTAL des personnels non permanents | 10 |
| Total des personnels | 26 |

| Employeur | EC | C | PAR |
|--|-----------|----------|------------|
| Université de Strasbourg - UNISTRA | 4 | 0 | 1 |
| Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - HUS | 0 | 0 | 11 |
| Total | 4 | 0 | 12 |

BUDGET DU CIC

| | |
|---|----------------|
| Budget récurrent hors masse salariale alloué par les établissements de rattachement (tutelles) (total sur 6 ans) | 4147 k€ |
| Ressources propres obtenues sur appels à projets régionaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP idex, i-site, CPER, collectivités territoriales, etc.) | 0 |
| Ressources propres obtenues sur appels à projets nationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP ONR, PIA, ANR, FRM, INCa, etc.) | 220 k€ |
| Ressources propres obtenues sur appels à projets internationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues) | 0 |
| 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.) | 1897 k€ |
| Total en euros (k €) | 6264 k€ |

AVIS GLOBAL

Le CIC de Strasbourg se positionne comme une entité pluridisciplinaire articulée autour d'axes forts : physiopathologie, biothérapies et pharmacologie dans des disciplines ciblées comme les Neurosciences, Immunologie clinique, Hépatologie/inflammation et infections, Vaccinologie, Pédiatrie/maladies rares. Globalement l'activité scientifique peut être qualifiée d'excellente, poussée vers le haut par la neurologie et les biothérapies en pédiatrie et maladies rares qui se distinguent particulièrement, notamment par des publications nombreuses et de très haut impact factor.

L'implication du CIC dans les projets de recherche clinique du champ psychiatrique (notamment les cohortes nationales auxquelles le site participe et la mise en œuvre de PHRC-N obtenus par les équipes du site) reste très marginale. Ceci semble lié aux moyens disponibles (locaux, personnels). Toutefois, une stratégie proactive dans ce champ renforcerait la pluridisciplinarité dans le domaine des neurosciences cliniques qui reste à développer.

Le CIC a travaillé en profondeur sur à la fois le maintien de son activité dans des domaines d'excellence et de nouveaux axes de développement, notamment en rhumatologie et en pharmacologie clinique (études de phase 1 en hépatologie et pharmacocinétique). Une difficulté, qui pourrait être résolue par l'arrivée d'un chef de projet international, est de compléter rapidement la prestation de service industrielle qui donne déjà de très bons résultats à l'organisation de projets propres dans les thématiques phares dont le CHU de Strasbourg pourrait être promoteur. Leur mise en place et leur recrutement devront alors être optimisés pour que la durée de réalisation reste compatible avec l'exploitation scientifique, médicale et de valorisation.

Sur le plan de l'organisation, la jonction entre la coordination actuelle du CIC (coordonnateur, médecin délégué) et celle qui se met progressivement en place dans une très bonne continuité devra être effectuée selon les procédures des tutelles au 1^{er} janvier 2024. Il conviendra d'anticiper ces démarches.

L'articulation avec les UIC en cours d'installation par la DRS devra être soigneusement pensée : le projet est en cours de définition et déjà la notion d'une UIC au CIC et une en rhumatologie (partenaire fort du CIC) semble définie.

L'articulation avec la Fédération de Support méthodologique semble satisfaisante et devra être accentuée. L'activité biobanking sera à pérenniser dans le cadre des projets locaux et régionaux en cours. La collaboration avec le Pôle PUI est efficace : ce pôle a été restructuré et permet en lien avec le CIC les préparations médicamenteuses (biothérapies), l'accès à la PUI-essais clinique et une collaboration forte en cours de matérialisation avec l'UF de pharmacologie clinique.

Le niveau de qualité semble satisfaisant, comme attesté par une inspection FDA en 2022, et bénéficierait de la mise en place d'une démarche de qualité mieux structurée, favorisée par un recrutement récent, et pourrait tendre vers la certification ISO.

Sur le plan financement, il serait opportun de faire une demande de personnel Inserm, resserrer les liens avec FCRIN en raison notamment des AO à venir (biothérapies, médecine de ville).

Sur la gestion des personnels, il conviendra afin de stabiliser au long cours une équipe performante, d'accélérer la résorption de l'emploi précaire (en raison notamment d'une forte concurrence de centres de recherche

privés dans l'environnement immédiat) et d'assurer la lisibilité des niveaux de recrutement, de promotion et de carrière. Une doctrine explicite, compréhensible et lisible, simplifierait le débat. Un effort est attendu sur l'accueil et l'encadrement des étudiants de M2 et de thèse, ou au moins de faire apparaître statutairement cet effort (co-tutelles par exemple).

Concernant les conditions matérielles, elles ne sont pas optimales. La Direction du CHU en est consciente, mais la bonne volonté manifeste tarde à se concrétiser au regard des prévisions initiales. L'équipement serait de plus insuffisant dans certains domaines (par ex. préanalytique). L'accès à l'imagerie semble pouvoir être mieux stabilisé.

La communication, notamment la communication externe, est un point qui reste encore à améliorer. Un logo est prévu en 2023, de même qu'un site DUPATT spécifique. La communication avec la gouvernance est très bonne avec en particulier une représentation au Bureau National des CIC, une activité de dissémination avec l'ARS (groupe Néon).

Dans le domaine RSE, une politique générale pourrait être définie, notamment dans les aspects liés aux ressources humaines. La convivialité et l'entente des équipes apparaissent satisfaisantes. Le programme de formation interne pourrait être amplifié.

Le CIC a prévu un effort important et justifié auprès du monde socio-économique. Cette visibilité devrait être assurée par la mise en place d'une activité de pharmacologie clinique et pharmacocinétique petites molécules au service en particulier du riche tissu entrepreneurial locorégional. Une étude de marché a été réalisée avec Satt connectus et Biovalley. Il semble exister une demande d'étude de pharmacocinétique chez le volontaire sain dans le continuum des études précliniques, dans le développement de nouvelles entités, le repositionnement et la cinétique des stupéfiants. Il est à noter qu'il n'est pas fait mention de projet de vrai centre de première administration à l'homme. Le plan d'implantation est en cours de réalisation, mais mentionne déjà un lit en réanimation et un lit en oncohématologie. Cette activité sera complétée par une approche de formation (ECOS au CIC, eCRP biothérapies).

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DU CIC

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Association d'un méthodologiste au sein du Comité Technique (CT) pour l'aide au choix des projets

Cette recommandation mise en place par l'intégration du GMRC (Groupe de Méthodologie en Recherche Clinique) au sein de la Fédération des Structures Support de la Recherche Clinique qui intègre le CIC.

Mise en place de réunions régulières avec la DRCI pour le suivi financier et l'établissement d'un tableau de bord

Une réunion annuelle entre la DRCI (Directeur et Gestionnaire) et le Bureau du CIC a été organisée depuis plusieurs années. Le CIC est impliqué pour la validation des grilles de surcoûts et la validation des demandes de facturation.

Clarification des règles de publication et de répartition des signatures entre les membres du CIC et les partenaires porteurs de projet

Les investigateurs et les porteurs de projet qui sollicitent le CIC s'engagent en signant (une fois pour toutes) la charte incluant une clause relative à la publication. Cette charte n'est pas respectée pour l'exhaustivité des publications relatives à tous les projets mis en œuvre au CIC.

Encourager la co-direction de thèses entre CIC et autres structures (cliniques ou recherche fondamentale) pour l'accueil de doctorants

Le CIC de Strasbourg a eu un doctorant durant le quinquennat. Un nouveau doctorant a intégré le CIC fin 2021 et s'est inscrit en thèse d'université à compter du 1er novembre 2022.

Les étudiants en thèse sont plus fréquemment rattachés à l'unité de recherche de leur Directeur de thèse.

Clarifier le positionnement du CIC entre les thématiques : faire des choix et refuser des projets hors thématiques

La sollicitation du CIC pour des projets hors thématiques est aujourd'hui marginale et est acceptée par les responsables du CIC en réponse à certains services (par exemple l'ophtalmologie, la dermatologie) dans lesquels la mise en œuvre d'une recherche complexe ne serait pas réalisable, ces services étant par ailleurs fréquemment sollicités par le CIC pour des prestations de consultations spécialisées. C'est également le cas de quelques collaborations (chirurgie, IHU par exemple) nécessitant le recrutement de volontaires sains pour lequel le CIC s'est créé une notoriété au sein de l'établissement. Le faible nombre de lits du CIC sur ses 2 antennes limite de fait la réalisation des projets non thématiques.

Travailler sur la fragilité des emplois

La problématique des emplois précaires (CDD) et du turn-over des personnels d'aide à la recherche clinique reste un point faible du CIC, intrinsèquement lié à la politique de recrutement de l'établissement (DRH) et de la DRCI. La politique RH des HUS recrutant des TEC du CIC sur des grilles de TSH (alors que les ARC de la DRCI sont recrutés sur des grilles ingénieur) et ce, quel que soit leur niveau de formation (y compris Doctorat d'Université) accentue ces difficultés.

Choisir entre les 2 scénarios : 1) valorisation et renforcement des expertises fortes dans les axes thématiques affichés ; 2) s'ouvrir à tous projets promus par le CHU ce qui demanderait plus de moyens

Le scénario 1 a été choisi. Quelques collaborations hors axes, marginales et validées par les responsables du CIC (seulement 13,2% des projets), s'intègrent désormais dans les nouveaux domaines d'activité du CIC (Biothérapies, Pharmacologie Thérapeutique ou Physiopathologie). Le faible nombre de lits du CIC sur ses deux antennes limite de fait la réalisation des projets non thématiques.

Le CIC a choisi d'afficher ses thématiques phares : Neurosciences, Immunologie clinique, Hépatologie/inflammation et infections, Vaccinologie, Pédiatrie/maladies rares.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DU CIC

Le budget est globalement adapté au fonctionnement de la structure. Le budget annuel d'environ 1 million € par an se divise entre 450 k€ en dotation MERRI et 450 k€ de financement industriel. Le comité note comme point positif l'aide de la Direction Générale des HUS. La Faculté de Médecine de Strasbourg finance deux temps pleins, autre point positif.

Appréciation sur les objectifs scientifiques du CIC

Les objectifs scientifiques du CIC sont excellents et structurés. Le Comité note un gros progrès notamment en biothérapies en pédiatrie, la forte implication (Coordinateur) d'un leader mondial en Sclérose en Plaques, avec le relais par un PUPH nouvellement nommé.

Appréciation sur le fonctionnement du CIC

Le fonctionnement du CIC est Excellent

Le comité note l'implication dès à présent du binôme (Coordinateur-Médecin délégué) suggéré pour prendre la suite du binôme actuel au 1er janvier 2024. Le personnel non médical est très motivé malgré les difficultés liées aux statuts/rémunération et les limites des locaux et du matériel. Le CIC est impliqué dans l'organisation de la recherche clinique des HUS. On note toutefois une activité majoritairement liée à la recherche industrielle.

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

Les ressources financières sont globalement adaptées au fonctionnement de la structure, le budget annuel d'environ 1 million € par an se divise entre 450 k€ en dotation MERRI et 450k€ de financement industriel. Le comité note comme point positif l'aide de la Direction Générale des HUS. La Faculté de Médecine de Strasbourg finance deux temps pleins, autre point positif.

La neurologie bénéficie de l'activité du coordinateur actuel (Pr de Seze) ainsi que celui du Pr Collonge, pressenti pour lui succéder à la coordination le 1^{er} janvier 2024.

La pédiatrie est l'un des trois axes thématiques du CIC. Deux médecins pédiatres (Pr Laugel et Dr Spitz) coordonnent spécifiquement cette partie.

La charte de fonctionnement a été signée par dix-sept médecins du pôle pédiatrique (pédiatre, chirurgien, radiologue).

Les activités du CIC pédiatrique sont localisées sur le seul site de Hautepierre (1 bureau de consultation, 1 salle d'hospitalisation de jour avec 1 lit bébé et 1 lit adolescent) dans un site convivial, mais exigu.

Le personnel spécifiquement consacré à la pédiatrie comprend : deux infirmières puéricultrices (1,8 ETP, pouvant intervenir ponctuellement si besoin côté adultes), deux TECs (1,5 ETP), un poste d'interne en pédiatrie (agrément, mais poste non régulièrement pourvu par manque d'interne), deux pédiatres référents du CIC (Pr. Vincent Laugel (PU-PH), Dr. Marie-Aude Spitz (PH) qui a un temps dédié au CIC de 0,2 ETP).

Il existe par ailleurs du personnel mutualisé : deux techniciens de laboratoire (1,5 ETP), un préparateur en pharmacie (0,6 ETP), un interne en pharmacie (1 ETP).

Points faibles et risques liés au contexte

L'activité du CIC sur le site doit trouver sa place à côté de l'IHU et d'une FHU hépatologie très active.

Les HUS sont bien conscients de la nécessité d'installer l'antenne Hautepierre dans des locaux satisfaisants en termes de surface, mais aussi d'équipements.

L'organisation du CIC pédiatrique pourrait être menacée par le report d'une partie des activités du CIC du NHC à Hautepierre et la difficulté à trouver de nouveaux locaux. Le personnel est possiblement insuffisant pour sectoriser l'activité pédiatrique et surtout assurer la croissance rapide de l'activité biothérapies. L'Inserm pourrait contribuer au financement du personnel non médical du CIC.

Le CRB des HUS est essentiellement consacré à la gestion de tumorothèques, et ne permet que le stockage transitoire de collections liquides avant envoi vers d'autres CRB/laboratoires pour leur mise en collection ou leur exploitation. Le CIC devra s'intégrer dans le projet de biobanque multipays (Clinnova).

L'activité académique représente 36% de l'activité totale, nécessitant pour les études industrielles d'avoir une position de leader afin de pouvoir être associées aux publications.

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

Les thématiques du CIC sont en adéquation avec les points forts du site dont la neurologie, la pédiatrie et la génétique/maladies rares. L'activité du coordonnateur pèse environ 40% de la performance globale du CIC. Les biothérapies sont un domaine en plein essor et le CIC (notamment en pédiatrie) est bien positionné sur ce secteur.

Le CIC a précisé deux aspects de sa prospective : développer des projets scientifiques propres au CIC d'une part, développer un axe pharmacothérapeutique d'autre part. La situation géographique (carrefour international) et la densité de l'innovation dans la zone géographique sont des éléments très forts.

Le référent pédiatre fait partie du comité de pilotage impliqué dans la gestion administrative, le bilan scientifique et les orientations stratégiques.

Le CIC a choisi d'afficher ses thématiques phares et mettre en avant les principaux PI :

- Neurosciences (Pr de Seze/Blanc/Collonges)
- Immunologie clinique (Pr Martin/Korganow)
- Hépatologie/inflammation et infections (Pr Habersetzer/ Baumert)
- Vaccinologie (Dr Mutter)
- Pédiatrie/maladies rares (Pr Laugel).

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC pourrait mieux définir sa stratégie, ses ambitions et les résultats attendus à l'aide d'indicateurs chiffrés et d'une feuille de route détaillée. Un risque potentiel est la capacité de poursuivre la performance en neurologie (Sclérose en Plaques) au changement de coordonnateur, mitigé par l'implication du Pr Collongues dans la même spécialité. Le nombre limité de lits limite l'ambition du CIC dans le domaine des premières administrations à l'homme alors que la pharmacocinétique clinique est un axe de développement affiché.

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 s'engage dans une démarche ISO, possède un système qualité et des SOPs. Un contrat est en place avec la réanimation. La partie biologique est accréditée. Des audits de promoteurs industriels et deux inspections (FDA et ANSM) se sont déroulés favorablement. Le CIC a demandé sa labellisation comme plateforme Cortecs de l'université (instruction en cours).

Points faibles et risques liés au contexte

Le secteur qualité présente actuellement un déficit en ressources humaines. Ce déficit devrait être compensé par l'arrivée d'un Chef de Projet permettant au responsable qualité de se recentrer sur son activité propre. Il existe un manque d'homogénéité et une perception d'inégalité sur le statut de recrutement des personnels TEC/ARC.

N'ayant pas visité les locaux sur les deux sites, nous n'avons pas vérifié l'équipement de sécurité (chariot urgence), mais avons noté des remarques sur la vétusté de certains équipements (chaîne du froid par exemple) et les difficultés liées à l'absence de back-up sur des fonctions essentielles (préanalytique par exemple). À noter néanmoins que les locaux du CIC ont été validés par l'ARS qui a attribué au CIC une autorisation de lieu pour les essais de phase I à IV.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité

L'attractivité du CIC est excellente pour l'axe Sclérose en Plaques et l'axe biothérapies et pédiatrie et très bonne dans les autres axes.

Le comité a noté l'implication, la motivation positive des personnels et l'excellente ambiance qui règne au sein de l'équipe. Toutefois, l'attractivité des carrières et la fidélisation (compétition internationale) constituent une limite à la progression des compétences, non spécifique au CIC, mais liée au site des HUS.

L'implication dans les projets internationaux est excellente (Cohorte transfrontalière Clinnova, Cockayne, DMD, SEP et NMOSSD),

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

Les HUS bénéficient d'un environnement de recherche très performant (19 UMR dans les domaines du CIC), un IHU, et deux FHU (Omicare et Neurogenics). L'exposition précoce à la pandémie SARS-Cov-1 a permis au CIC de s'illustrer brillamment dans ce champ de recherche, en mobilisant les forces nécessaires.

La reconnaissance internationale du Pr de Seze permet au CIC de participer en bonne place à de nombreuses études d'envergure.

En pédiatrie, le Pr Laugel a présenté, depuis 2017, à six reprises des travaux en lien avec l'activité du CIC lors de colloques internationaux européens (Royal Society of London 2018, DNA repair meeting Cambridge 2019, international workshop on Cockayne syndrome Manchester 2017-2019-2020-2021) et a organisé le congrès annuel de la Société française de Neurologie Pédiatrique en 2019.

La pédiatrie est représentée au niveau de **sociétés savantes nationales** : conseil scientifique de l'AFM-Téléthon et Comité Scientifique Permanent de Pédiatrie (CSP) à l'ANSM, Société française de Neurologie Pédiatrique (un des médecins du CIC est responsable de la commission Pathologie du Mouvement de l'Enfant), Société française de Myologie. Le Pr Laugel est membre de la « World Muscle Society ».

Le CIC est impliqué dans **le réseau Pedstart**, réseau de recherche clinique Inserm/F-CRIN (avec animation d'un axe sur les maladies rares par le Pr Laugel) et dans **OrphanDev** (comité stratégique et groupe de travail Recherche Clinique).

Au cours de la période, le CIC a participé à huit projets académiques internationaux en pédiatrie.

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC a une interaction soutenue avec six unités de recherche sur les treize relevant de son domaine d'expertise.

Le contrat de la FHU neurogenyx prendra fin le 31 décembre 2023 et la stratégie à suivre ne semble pas être complètement déterminée à ce stade.

Le CIC bénéficierait pour cet axe de son implication dans les projets nationaux en psychiatrie qui sur le site est active au niveau national en termes de recherche (CF cohortes PsyCoh et PHRC-N).

Le domaine de physiopathologie a présenté en 2021 des ouvertures d'études moindres (2 études) que les autres années (4 à 6 études) et en deçà des autres domaines en croissance. L'essor de la pédiatrie devrait compenser cette situation dans les années à venir.

Bien que ce ne soit pas spécifique au CIC 1434, la durée des études reste très importante au regard des ambitions (par ex l'étude TOTEM-RRMS financée par le PHRC 2017) a inclus environ 1/3 de l'effectif nécessaire)

et le nombre d'études sans inclusion mérite attention. Onze projets clôturés ou en attente de clôture n'ont pas eu d'inclusion (soit 20% de l'ensemble des projets).

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

Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC est un terrain de stage prisé pour de nombreuses formations à la recherche (étudiants en médecine et en pharmacie, stages M1, stages des DIU FIEC et FARC, stages des UE Recherche pour les EIADE, stages Pôle-Emploi...), 27 stagiaires FIEC et FARC ont été accueillis entre 2017 et 2021, quatre en M2 (Master Santé (Surgical & innov tech), Master Biologie Santé, Master pédagogie) et cinq comme externes pharmacie.

En moyenne, cinq étudiants par an sont encadrés par la partie pédiatrique ; il s'agit d'étudiants issus de diverses formations (DIU FARC, DIU FIEC, Masters...).

Points faibles et risques liés au contexte

Les effectifs du personnel notamment non médical n'ont pas suivi l'augmentation progressive de l'activité depuis 2017 (de 86 à 105 études).

Le nombre d'étudiants en médecine et pharmacie reste limité. Ce point n'est pas spécifique au CIC de Strasbourg, les étudiants étant affectés en priorité aux services cliniques.

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 a obtenu régulièrement sur la période des financements académiques.

Financement essais HUS :

- deux PHRC IR (SCLEROMICS, TOTEM-RRMS)
- un API (Metabo-CS)
- trois PRI (VAPexp'AIR, Seneschock, Pomega)

Financement essais Inserm :

- trois ANR (HEPATHER, EPF CO01 et CO10)
- deux ANRS MIE et label Mesri/MSS (Covicompare-P, Cov-POPART)
- label Mesri/MSS (DiscoVery)
- deux Horizon 2020 (ImmunAID, TREOCAPA)

Le recrutement d'un Chef de Projet Appels d'Offres devrait offrir de nouvelles possibilités.

Au cours de la période 2017-2021, le CIC a participé à 94 essais académiques :

En pédiatrie :

- 54 essais cliniques pour la pédiatrie, dont 26 projets académiques et 28 non académiques
- Deux projets à financement européen sont réalisés au CIC pour leur partie clinique (Work package du projet TC-NER de l'EJP-RD Joint Translational call 2020 ; Coordination du projet franco-allemand ANR-DFG CSMetabolism 2020)
- Deux projets translationnels ANR : ANR-DFG 2020 CSMetabolism (coordonnateur Pr Laugel), ANR 2019 CS_AGE (investigateur principal Pr Laugel)

La neuropédiatrie (26 projets) et l'oncologie (8 projets) sont principalement impliquées dans les AAP, mais huit autres spécialités pédiatriques ont été impliquées dans des projets durant la période.

En neurologie on note quatorze essais académiques, dont trois cohortes nationales (OFSEP, NOMADMUS et Memento).

Points faibles et risques liés au contexte

Les porteurs de projets neurologiques sont essentiellement les médecins du CIC.

Les porteurs de projets pédiatriques sont essentiellement neuropédiatres et les projets reposent majoritairement sur deux personnes (Pr Laugel et Dr de Saint Martin).

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

Points forts et possibilités liées au contexte

La situation géographique frontalière de régions riches en innovation et tissu industriel (France, Allemagne, Suisse), les liens avec l'IHU (fondation) et Ircad (association de droit local) sont des éléments favorables. Le développement du Technoparc Entreprises au cœur du NHC (2 tranches de 9000m², actuellement quinze sociétés, 2 spin-off des HUS + Biovalley + Connectus) ouvre de nombreuses possibilités de collaboration.

Le lancement de Clinnova (projet multiétats de biobanking entre Allemagne, France, Luxembourg, Suisse) sera un élément favorable.

Le CIC pédiatrique bénéficie de la proximité immédiate de l'hôpital pédiatrique sur le site de HautePierre. Depuis deux ans, il existe un plateau technique complet pour accueillir des essais cliniques en thérapie génique et thérapies innovantes en pédiatrie, notamment dans le domaine des maladies neuromusculaires (seul plateau actuellement pour les régions Grand Est et Bourgogne Franche-Comté).

À noter la rédaction d'un dossier en cours pour une demande d'autorisation de lieu de recherche en oncologie pédiatrique ce qui permettra d'étendre l'activité du CIC dans ce domaine

Le lancement d'une activité pharmacothérapeutique (Pharmacocinétique clinique et biologique) permettra de répondre à une demande spécifique des groupes académiques et sociétés développant des petites molécules (repositionnement ou nouvelle entité).

Points faibles et risques liés au contexte

Le domaine de physiopathologie a présenté en 2021 une activité moindre (2 études) que les autres années (4 à 6 études) et toujours en deçà des autres domaines en croissance.

L'activité du CRB est limitée aux échantillons solides, mais l'implication du CIC dans le projet Clinnova devrait pallier ce manque.

Il existe une menace sur le plateau du CIC pédiatrique en raison de la modification des locaux à venir, du déménagement et une modification de l'agrément à anticiper. L'absence de back-up qualifié dans certaines fonctions (préanalytique) limite la compétitivité.

Si deux sites majeurs NHS et HautePierre sont identifiés, ils sont distants de plusieurs kilomètres, rendant difficile la mutualisation des équipes déjà en nombre restreint. Les trois autres sites hospitaliers de moindre taille (la pédopsychiatrie va rejoindre le site HC) sont hors du champ géographique d'activité du CIC.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique du CIC

La production scientifique est excellente en particulier en neurologie. Le comité attend la concrétisation des publications en pédiatrie et en psychiatrie, en physiopathologie et surtout en pharmacologie où les meilleurs articles datent majoritairement d'avant 2020.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

Grâce à la participation à des cohortes nationales à forte valeur ajoutée (COVID, OFSEP, Hepather...), le CIC a publié de nombreux articles sur la période (110 sur 166), dans des revues à fort impact (supérieur à 30).

Le domaine pathophysiologie a produit 125 publications entre 2017 et 2021, avec un facteur d'impact moyen à 9,6 ; le domaine biothérapies a produit 22 publications entre 2017 et 2021, avec un facteur d'impact moyen à 21,1 ; le domaine pharmacologie-thérapeutique a produit quinze publications entre 2017 et 2021, avec un facteur d'impact moyen à 18,5.

Les deux axes neurologie-Neurosciences, maladies rares et Pathologies auto-immunes, inflammation et infection sont à la fois les axes à l'origine de la plupart des publications et ceux en croissance (12 en 2017 et 35 en 2021, 2 en 2017 et 22 en 2021 respectivement).

Le développement d'une activité spécifique en pharmacocinétique devrait relancer la production dans le domaine pharmacothérapeutique.

Points faibles et risques liés au contexte

La fin de la pandémie Covid va nécessiter un relais par d'autres sources de publications.

Si le domaine pharmacologie-thérapeutique (hors biothérapies) a eu une production scientifique notable, on note que les cinq meilleures publications datent de 2017 et 2018. Ce domaine pourrait être plus productif à l'avenir.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

L'explosion des biothérapies dans le domaine de la Sclérose en Plaques et la maladie d'Alzheimer, celui des vaccins (en particulier COVID), les maladies neuromusculaires (DMD, myasthénie, SMA) a permis aux médecins du CIC une production scientifique variée et répartie entre les deux antennes.

L'implication dans des cohortes nationales et le recrutement local est source de publications itératives, mais aussi de possibilités d'essais cliniques spécifiques.

Dix articles ont été publiés durant la période pour l'axe pédiatrique en lien avec le CIC. Des articles ont par ailleurs été publiés sur les mêmes thèmes hors CIC.

La pédiatrie se retrouve dans les trois domaines du CIC avec **un axe fort en biothérapie** sur le sujet de la thérapie génique pour les maladies neuromusculaires. L'équipe de neuropédiatrie participe à plusieurs essais cliniques industriels (8 durant la période) pour la mise au point de thérapeutiques innovantes. Le CIC de Haute-pierre dispose de la seule compétence de ce type pour le quart Nord Est de la France, assurant un recrutement au-delà de l'Alsace. Cinq publications collaboratives durant la période, dont deux dans le cadre du CIC.

Le deuxième axe fort est la **physiopathologie** avec les études sur le syndrome de Cockayne qui s'intègrent dans l'axe pédiatrie maladies rares et fédèrent plusieurs spécialités dont la neuropédiatrie et la génétique. Huit publications durant la période, dont deux avec premier ou dernier auteur dans le cadre du CIC.

La thématique cardiométabolique a été poursuivie jusqu'en 2019 afin d'achever les travaux entrepris par l'équipe dirigeante précédente (notamment sur les malaises vagues et la mort subite du nourrisson) et a fait l'objet d'une thèse d'université et de deux articles dans des revues de bon niveau (dont une de rang A avec premier et dernier auteur du CIC).

Points faibles et risques liés au contexte

Les autres secteurs de la neurologie (SLA, maladie de Parkinson) et la psychiatrie pourraient être mieux valorisés dans le CIC.

La thématique sur la mort subite du nourrisson est menacée en raison du départ à la retraite du Pr Bousquet qui était porteur de la recherche sur le rôle des récepteurs muscariniques.

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

Selon les informations communiquées, le CIC respecte les principes de l'éthique médicale et de la législation en vigueur sur les essais cliniques sous couvert de la DRCI. Les inspections FDA et ANSM (dans la Sclérose en Plaques) n'ont pas mis en évidence de défaut d'intégrité ou d'éthique. La science ouverte n'a pas été abordée lors de la visite.

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC pourrait éventuellement identifier un responsable de la « gouvernance médicale » pour mieux appréhender ces questions.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

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

L'inscription des activités de recherche dans la société est excellente

Le comité a noté l'excellence de la participation du CIC dans la société dans le domaine de la pédiatrie (participation au Téléthon), la forte implication dans les réseaux FCRIN (FCRIN 4MS, PEDSTART, I-REIVAC, F-PsyNET, OrphanDev...), les sociétés savantes nationales, la communauté médicale locale (e-RCP en biothérapies), ainsi que dans la coordination nationale des CIC.

Le comité note aussi la modeste communication exercée au niveau du grand public (hors pédiatrie).

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

Points forts et possibilités liées au contexte

La participation au Téléthon donne au CIC une audience nationale importante.

Le Projet de développement d'une plateforme de prise en charge des études de phase I par une collaboration étroite avec le service de Pharmacologie et le DUPATT (Département Universitaire de Pharmacologie, Addictologie, Toxicologie et Thérapeutique) de l'université de Strasbourg, les liens avec la SATT-Connectus, Biovalley et l'incubateur situé sur le site des HUS sont des éléments prometteurs.

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC, possiblement par manque d'effectifs (Absence de chargé de communication), n'a pas de lien organisé avec les associations de patients.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

La mise en place d'un Extracteur d'innovation (avec l'IHU et MedUniqCenter du Pôle de compétitivité pour le secteur du DM) et un comité de sélection Pick&Go mis en place par les HUS pourraient permettre un accompagnement des SME locales vers des collaborations avec le CIC.

Les cohortes suivies par le CIC sont sources de données qualifiées de haut intérêt pour les industriels.

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC n'a pas à ce jour développé de produit spécifique ou d'activité organisée vers la valorisation.

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 (pédiatrie) intervient lors du Téléthon.

Points faibles et risques liés au contexte

Le CIC est encouragé à renforcer ce type d'activité, notamment les liens avec les associations de patients si le personnel nécessaire est disponible.

Sans être spécifiques de Strasbourg, ces activités sont souvent portées par des individus (dont certains sont acteurs du CIC), des unités de recherche ou les institutions elles-mêmes rendant difficile la visibilité du CIC lui-même.

C - RECOMMANDATIONS AU CIC

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

La question des locaux (Hautepierre) est devenue une urgence au regard du développement de la pédiatrie et des biothérapies.

Le CIC est encouragé à formuler une demande de personnel auprès de l'Inserm. Le CIC est encouragé à faire bénéficier d'un renfort de personnel la fonction préanalytique au vu des exigences croissantes de ce domaine spécifique.

Le CIC est encouragé à améliorer la communication avec gouvernance institutionnelle. Les liens entre CIC et futures UIC (unités d'investigation clinique) seront à définir précisément.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Le CIC est encouragé à favoriser et faciliter la participation aux projets européens par l'arrivée prochaine d'un Chef de Projet qui y soit spécialement consacré.

Le CIC est encouragé à améliorer la lisibilité des carrières du personnel non médical et l'homogénéité de traitement pour conserver l'attractivité du CIC avec le temps.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le CIC est encouragé à intensifier la production scientifique de haut niveau par le développement des projets spécifiques au CIC.

Le CIC est encouragé à renforcer le lien avec la psychiatrie au vu de l'implantation nationale de cette discipline et de sa forte implication dans des programmes ambitieux.

Le CIC est encouragé à augmenter le nombre des publications en pédiatrie au regard de l'excellence de la recherche réalisée.

Le CIC est encouragé à faire en sorte que la charte de publications soit mieux respectée pour assurer la visibilité du CIC.

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

Le CIC est encouragé à favoriser le lien avec le tissu entrepreneurial local par le développement des aspects pharmacologiques.

Le CIC est encouragé à renforcer le lien avec le grand public et les associations de patients.

ÉVALUATION PAR DOMAINE D'ACTIVITÉ

Domaine d'activité 1 : Physiopathologie

Nom du responsable : Prof Jérôme De Seze

THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Neurosciences, Pédiatrie, Covid

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Lors du précédent rapport, l'activité du CIC n'était pas classée en domaines comparables

EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

| | |
|--|----|
| Personnels permanents en activité | |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés | NC |
| Praticiens Hospitaliers | NC |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA,...) | NC |
| Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA, ...) | NC |
| Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche | NC |
| Sous-total personnels permanents en activité | NC |
| Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites | NC |
| Postdoctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de douze mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | NC |
| Personnels d'appui à la recherche non permanents | NC |
| Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | NC |
| Sous-total personnels non permanents en activité | NC |
| Total personnels | NC |

ÉVALUATION

Appréciation générale sur le domaine d'activité

L'activité de ce domaine est excellente comme attesté notamment par les cohortes OFSEP, COVID, Memento et Cokayne

Points forts et possibilités liées au contexte

Le domaine d'activité Physiopathologie regroupe 89 publications dont la moyenne des facteurs d'impact se situe à 11,1 pour une médiane à 6,3.

Un point fort de ce domaine est représenté par la participation à plusieurs cohortes nationales et une majorité de projets académiques.

Dans le domaine Neurosciences, génétiques et maladies rares on retient les collaborations scientifiques dans le cadre de la cohorte nationale Ofsep sur la sclérose en plaque, la cohorte Nomadmus, sur les maladies du spectre de la Neuromyéélite Optique (NMOSD) et la cohorte Memento, sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées et un PHRC-IR sur cette même thématique. À noter une collaboration avec des acteurs du monde non académique dans la thématique Alzheimer (développement d'un test diagnostique sanguin). Citons aussi la cohorte « petites fibres », très originale, qui fournit des données normatives sur l'analyse des petites fibres nerveuses dans les biopsies de peau.

Les études sur le syndrome de Cockayne sont remarquables et fédèrent plusieurs spécialités dont la neuropédiatrie et la génétique. Huit publications durant la période, dont deux avec 1^{er} ou dernier auteur dans le cadre du CIC sont à noter ici.

L'activité sur la pandémie, les cohortes Covid ont donné à cet axe une audience remarquable.

Points faibles et risques liés au contexte

Dans le document d'auto-évaluation, il est noté page 5, que sur le site du NHC, les services cliniques de psychiatrie font appel au CIC. Toutefois, comme identifié par ailleurs, les différents projets financés par des AAP nationaux (PHRC) de psychiatrie et de pédopsychiatrie n'apparaissent pas dans la liste page 21 des projets académiques mis en place par le CIC depuis 2017. De même, les cohortes Psy-COHSz et Face SZ et BioFACE apparaissent dans cette liste page 21, mais le projet Psy-COH financé par le PIA et qui s'est poursuivi jusqu'en 2020, n'apparaît pas dans la participation à des projets PIA notée page 22. La participation du service de Psychiatrie du CHU au réseau F-CRIN, F-PsyNET (consacré aux troubles psychotiques) labellisé en janvier 2022, n'est jamais retrouvé dans le dossier (pas plus que la participation du Pr Berna, au comité de pilotage de ce réseau). Au total, la psychiatrie, malgré son implication dans différents projets nationaux ayant une bonne visibilité scientifique, n'apparaît pas en tant que tel dans le document.

Le thème « Malaises vagues et mort subite du nourrisson » repose sur une recherche translationnelle et est actuellement peu développé du fait du départ du Pr Bousquet. On note deux publications durant la période, en premier ou dernier auteur dont une dans une revue de rang A. ce sujet a fait l'objet d'une thèse d'université. Le devenir de cette thématique n'est pas clairement décrit.

Un seul essai industriel en neurologie dans ce domaine d'activité. 66% des publications de ce domaine sont liées aux cohortes.

La thématique COVID va s'épuiser.
Les communications auprès du grand public sont limitées.

RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Le CIC est encouragé à mieux valoriser les travaux réalisés à Strasbourg en psychiatrie dans l'activité du CIC et se diversifier dans le domaine, au-delà des cohortes.

Domaine d'activité 2 : Biothérapies

Nom du responsable :

Prof. Jérôme de Seze

THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Neurologie inflammatoire et maladies dégénératives, les maladies auto-immunes rares et inflammatoires systémiques, la pédiatrie et notamment la neuro-pédiatrie ou encore la vaccinologie.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Lors du précédent rapport l'activité du CIC n'était pas classée en domaines comparables

EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

| | |
|---|----|
| Personnels permanents en activité | |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés | NC |
| Praticiens Hospitaliers | NC |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA,...) | NC |
| Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA, ...) | NC |
| Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche | NC |
| Sous-total personnels permanents en activité | NC |
| Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites | NC |
| Postdoctorants 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 | NC |
| Personnels d'appui à la recherche non permanents | NC |
| Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | NC |
| Sous-total personnels non permanents en activité | NC |
| Total personnels | NC |

ÉVALUATION

Appréciation générale sur le domaine d'activité

L'activité dans le domaine biothérapie est excellente dans les axes Sclérose en Plaques et Maladies Rares marquée par une forte collaboration industrielle (attendue dans ce domaine) et très bonne dans l'académique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le CIC participe à de nombreuses études à promotion industrielle, en particulier en neurologie. Le domaine d'activité Biothérapies regroupe 22 publications dont la moyenne des facteurs d'impact se situe à 24.1 pour les 20% meilleures publications.

Dans le domaine de la neurologie inflammatoire et des maladies neurodégénératives cognitives le CIC a participé à de nombreux essais thérapeutiques de biothérapies aboutissant à des publications collaboratives de haut niveau. À noter, trois publications dans le New England J Med dans le domaine de la sclérose en

plaques. Ces publications ont été l'occasion de collaborations avec des partenaires du meilleur niveau international. Le CIC a une forte participation à FCRIN4MS.

Les études de biothérapies en Maladies Rares et notamment en pédiatrie sont de très haut niveau. Maladie de Duchenne (DMD), myasthénie, Amyotrophie Spinale Infantile sont des secteurs d'excellence.

Le CIC pédiatrique est actuellement impliqué dans deux essais de thérapie génique : Généthon GNT-016 pour la dystrophie de Duchenne (étude internationale avec deux patients inclus à Strasbourg/4) et SMART pour la SMA. Par ailleurs, afin de débiter le traitement le plus tôt possible chez les patients SMA pour améliorer l'efficacité, une étude de faisabilité de santé publique pour la mise en place du dépistage néonatale de la SMA entre deux régions (Grand Est et Aquitaine-Occitanie) est en cours (RIPH3)

Points faibles et risques liés au contexte

Les communications auprès du grand public sont limitées. La communication avec le tissu entrepreneurial régional mérite d'être accélérée.

RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Il est recommandé d'étudier la participation du CIC à l'élaboration d'un réseau national Biothérapies (Appels d'Offres à venir).

Domaine d'activité 3 : Pharmacologie thérapeutique

Nom du responsable : Prof. Nicolas Collongues

THÉMATIQUES DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Neurosciences, génétique, maladies rares, Pathologies auto-immunes et inflammatoires, infections et Pédiatrie

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Lors du précédent rapport, l'activité du CIC n'était pas classée en domaines comparables

EFFECTIFS DU DOMAINE D'ACTIVITÉ

| | |
|--|----|
| Personnels permanents en activité | |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés | NC |
| Praticiens Hospitaliers | NC |
| Professeurs, maîtres de conférences et assimilés, affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA,...) | NC |
| Praticiens hospitaliers affiliés à une unité labélisée (UMR CNRS ou Inserm, EA, ...) | NC |
| Autres personnels permanents impliqués dans la recherche : professionnels de santé, personnels d'appui à la recherche | NC |
| Sous-total personnels permanents en activité | |
| Professeurs et maîtres de conférence et assimilés non permanents, y compris les émérites | NC |
| Postdoctorants ou chercheurs CDD (non affiliés à une unité labélisée, sauf CIC) accueillis plus de douze mois au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | NC |
| Personnels d'appui à la recherche non permanents | NC |
| Doctorants : médecins, pharmaciens et paramédicaux accueillis au cours de la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2021 | NC |
| Sous-total personnels non permanents en activité | |
| Total personnels | |
| | NC |

ÉVALUATION

Appréciation générale sur le domaine d'activité

L'activité dans le domaine pédiatrie et neurologie est excellente, le projet de centre de pharmacocinétique est prometteur

Points forts et possibilités liées au contexte

Le domaine d'activité Pharmacologie Thérapeutique regroupe 42 publications dont la moyenne des facteurs d'impact se situe à 27,4 pour une médiane à 6,4. Dans le domaine de pharmacologie thérapeutique le CIC a mené des études originales, faisant suite à une recherche translationnelle sur l'effet de la testostérone dans la remyélinisation et la neuroprotection chez les patients atteints de sclérose en plaques. Dans le même domaine thérapeutique le CIC participe à deux PHRC nationaux dont un est promu par les hôpitaux de Strasbourg. Par ailleurs le CIC participe à nombreuses études concernant des nouvelles molécules dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique (hors biothérapies) dans le cadre de collaborations internationales.

C'est dans ce domaine que le nombre d'essais pédiatriques sur la période est le plus important (28). Treize essais cliniques ont été conduits dans ce domaine sur le sujet de l'épilepsie en pédiatrie (Dr Saint Martin). On note une publication pour le CIC sur ce thème en 2017 dans le New England (Dr Saint Martin, investigateur). Sept essais cliniques ont été conduits dans ce domaine en oncologie pédiatrique. Pas de publication pour le CIC.

On note aussi une étude multicentrique, prospective (STOPECU) visant à évaluer une stratégie raisonnée d'arrêt de l'éculizumab chez les patients atteints de Syndrome Hémolytique et Urémique atypique. L'étude portée par la néphrologie pédiatrique est clôturée depuis 2020, pas de publication jusqu'à ce jour.

Le projet d'activité pharmacothérapeutique de pharmacocinétique (clinique et biologique) est d'intérêt majeur car répondant à un besoin des SME et micro-sociétés locales (besoin identifié par la SAT Connectus). La pharmacocinétique expérimentale est une étape cruciale à laquelle les SME n'ont souvent pas accès. Ce serait un plus indéniable pour ces entreprises en croissance.

Pour des études de repositionnement (académiques ou industrielles), les études de pharmacocinétique humaine sont souvent indispensables (dossier ancien sans études aux normes actuelles, nouvelle population ou nouvelles expositions à des médicaments non évalués dans les indications précédentes).

L'accès à une plateforme analytique (méthodes physiques) de haut niveau est un atout. Le développement de méthodes pour les petites molécules est envisagé.

Ce projet pourrait permettre une montée en puissance vers des études de « First in Man ».

Points faibles et risques liés au contexte

Il conviendrait d'étudier précisément les conditions de l'évaluation de NCE au regard des exigences et risques. Des locaux et équipements adaptés, de même que l'organisation et le personnel suffisant deviendront nécessaires pour des études de pharmacocinétique humaines destinées aux dossiers réglementaires et à fortiori les études FIM.

Au regard du nombre d'essais pédiatriques dans ce domaine, le nombre de publications attribuées au CIC est faible.

RECOMMANDATIONS AU DOMAINE D'ACTIVITÉ

Il conviendrait d'établir une feuille de route pluriannuelle pour se mettre à niveau des exigences industrielles internationales.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATES

Début : 12 mai 2023 à 08h00

Fin : 12 mai 2023 à 19h00

Entretiens réalisés : en présentiel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

| | | |
|--------|---|--|
| 9h00 | : | Mot d'accueil (direction, faculté, INSERM) |
| 9h15 | : | Présentation du comité, programme et déroulement de la journée |
| 9h15 | : | Présentation du CIC (Pr de SEZE/ Pr COLLONGUES) Bilan 2017-2021 : 20 min, discussion 25 min (Pr de SEZE) Perspectives : 20 min, discussion 25 min (Pr COLLONGUES) |
| 10h45 | : | Présentation des domaines scientifiques (15 min par présentation + 15 min discussion) illustré par 2 projets (8mn par projet) |
| 10h45 | : | Physiopathologie (15mn) COVID-19 : seroCOV-HUS (Pr. FAFI-KREMER / Dr. MUTTER) et syndrome de Cockayne (Pr. LAUGEL) / Discussion (15mn) |
| 11h 30 | : | Biothérapies (15mn) Thérapeutiques innovantes dans les maladies neuromusculaires pédiatriques (Pr. LAUGEL) et développement des biothérapies dans la SEP (Pr. de SEZE) / Discussion (15mn) |
| 12h15 | : | Pharmacologie Thérapeutique (15mn) Projet TOTEM (Pr. COLLONGUES) et projet plateforme pharmacologie thérapeutique, phase I (Pr. MONASSIER) / Discussion (15 min) |
| 14h00 | : | Rencontre avec les instances |
| 15h00 | : | Rencontre avec le personnel |
| 15h30 | : | Visite (site du NHC) |
| 16h00 | : | Synthèse de Comité à huis clos |

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Les locaux du CIC sur les deux sites n'ont pas pu être visités en raison de l'agenda.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

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

Département d'évaluation de la
recherche HCERES

Nos réf. ISP/PRC/SD/HE/2024-3

Paris, le 8 janvier 2024

Objet : Retour des observations sur le rapport d'évaluation - DER-CIC230023632 - CIC -
Centre d'Investigation Clinique de Strasbourg

Madame, Monsieur,

C'est avec intérêt que nous avons pris connaissance du pré-rapport d'évaluation du Centre
d'investigation clinique de Strasbourg CIC 1434, et nous souhaitons remercier l'ensemble
des membres du comité de visite en charge de l'évaluation.

Nous n'avons pas de remarques concernant le rapport, mais nous attirons votre attention
sur le fait que les représentants des organismes tutelles du CIC ne figurent pas dans le
rapport. Pour l'Inserm, étaient présents : Samia Deghmoun, Coordinatrice des CIC et Eric
Simon, délégué régional Est.

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

Hélène ESPEROU
Responsable du Pôle Recherche Clinique

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

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



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

hceres.fr

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

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

