



HAL
open science

CIC - Centre d'Investigation Clinique Curie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. CIC - Centre d'Investigation Clinique Curie. 2014, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM, Université Paris-Sud. hceres-02031944

HAL Id: hceres-02031944

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031944v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur le CIC :

CIC - Biothérapie - IGR - Institut Curie

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM

Direction Générale de l'Offre de Soins - DGOS

Université Paris - Sud



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M^{me} Brigitte DRENO, présidente du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom du CIC :	CIC Biothérapie IGR Curie CIC1428 (ancienne dénomination : Biothérapie des Cancers CBT507)
Acronyme du CIC :	ONCO-IMMUNO
Label demandé :	Reconstruction de la labellisation en Centre d'Investigation Clinique intégré en biothérapie (CIC-BT)
N° actuel :	CIC1428 (ancienne dénomination : CBT507)
Nom du directeur (2013-2014) :	M ^{me} Laurence ZITVOGEL et M. Olivier LANTZ
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M ^{me} Laurence ZITVOGEL et M. Olivier LANTZ

Membres du comité d'experts

Président :	M ^{me} Brigitte DRENO, CHU Nantes
Experts :	M. Christian CHABANNON, Institut Paoli-Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer, Unicancer M. Philippe SAAS, Etablissement Français du sang, Besançon M. Eric TARTOUR, Université Paris Descartes-HEGP (AP-HP)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard BREART

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles du CIC :

M^{me} Ariane GALAUP-PACI, DGOS

M^{me} Claire LEVY-MARCHAL, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique du CIC

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) intégré en biothérapies a été créé le 24 mars 2005. Il s'agit d'une structure tripartite INSERM, IGR, Curie. Il a pour mission de mettre en oeuvre les projets de recherche clinique et translationnelle dans le domaine des Biothérapies (Immunologie et Oncologie).

Les activités nécessaires à l'accomplissement des objectifs du CIC-BT IGR/Curie sont réalisées, au sein du CIC-BT 507, qui comprend 2 sites : des locaux situés au 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex et dans les locaux situés au 26 rue d'Ulm, 75005 Paris.

Équipe de Direction

L'IGR et l'Institut Curie ayant chacun leur structure individualisée au sein de la structure commune CIC-BT, il a été décidé d'un commun accord de nommer un coordonnateur pour chaque structure c'est-à-dire un Coordonnateur pour l'IGR et un pour l'Institut Curie.

M^{me} Laurence ZITVOGEL, directeur de l'unité INSERM U805, a été nommée, le 1er octobre 2005, Responsable/Coordonnateur du CIC intégré de Biothérapies (délégué pour l'Institut Gustave Roussy). M. Olivier LANTZ a été nommé coordonnateur délégué par l'Institut Curie.

Nomenclature AERES

Domaine scientifique principal : SVE Sciences du Vivant et de l'Environnement (SVE1 Biologie, santé).
SVE1_LS6 : Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie

Effectifs de l'unité

Le CBT-507 ne dispose pas de personnel technique, chercheur ou enseignant-chercheur propre, mais permet à des personnels de statut hospitalier ou hospitalo-universitaire de coordonner leurs activités autour d'un projet scientifique cohérent portant sur le champ des approches thérapeutiques immuno-oncologiques. Ces personnels consacrent une fraction de leur temps à cette activité de recherche translationnelle et clinique, qui s'ajoutent à leurs autres obligations médicales, scientifiques, pédagogiques et administratives. Cette situation rend malaisée l'évaluation exacte en ETP des ressources humaines consacrées au CBT-507. A noter qu'un des deux sites a pu récemment mettre à disposition du CBT-507 une personne chargée des aspects administratifs, qui a préparé en particulier le dossier d'évaluation auprès de l'AERES. Cette difficulté à définir le périmètre et les ressources du CBT-507 est probablement à l'origine de certaines incohérences au sein même des documents qui ont été transmis à l'AERES en vue de cette évaluation, certains personnels ressources comme la personne responsable de l'unité de thérapie cellulaire n'apparaissant pas ou inconstamment.



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	9	9
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	52	52
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	30	29
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	4
TOTAL N1 à N6	97	96

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	7	
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	9	
Nombre d'HDR soutenues	6 Entre le 1 ^{er} janvier 2008 et juin 2013	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	6



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur le centre

Le CIC a été construit au sein de 2 instituts d'excellence en cancérologie (Institut Villejuif et Institut Curie, deux Centres de Lutte Contre le Cancer, CLCC, appartenant au groupe Unicancer, anciennement Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC) en s'appuyant sur des structures existantes dans les 2 sites à savoir des centres de recherche clinique, des unités de recherche et des plateformes (Imagerie, Biostatistiques, CRB.....).

Le CBT507 a une activité essentiellement de recherche translationnelle dans laquelle il assure la recherche de corrélations clinico-biologiques dans le cadre d'études observationnelles ou interventionnelles en oncologie ; la contribution du CBT-507 porte essentiellement sur la production de données d'immuno-monitoring, pour lesquelles les deux plateformes de l'IGR et de l'IC ont acquis une spécificité et une notoriété internationales. Les essais monitorés sont à promotion académique ou industrielle. Cette activité d'immuno-monitoring est associée à une activité plus restreinte de production en thérapie cellulaire (phase I/II). Pour cela il s'appuie sur les 2 plateformes qui lui sont intégrées: la plateforme d'immunomonitorage et l'unité de thérapie cellulaire.

L'activité de recherche clinique proprement dite (rédaction et suivi des protocoles) n'est pas intégrée au CIC du fait de structures préexistantes dans les 2 instituts (Bureaux d'Etudes Cliniques, BEC / Centres de Recherche Clinique, CRC).

Les activités d'immunomonitoring de la plateforme (3 niveaux suivant le grade de complexité) sont réalisées sur les 2 sites mais avec un souci de complémentarité pour les activités les plus complexes (niveau 3). Les prélèvements des patients circulent d'un site à l'autre. Les liens entre le CBT-507 et les biobanques / CRB des deux sites pourraient utilement être formalisés et renforcés. Sur le plan thématique, ce n'est pas un CIC plurithématique mais un CIC mono-module (« Biothérapie »), avec un fonctionnement sur deux sites géographiques distincts, et dont le fil conducteur est le champ disciplinaire de « l'Immuno-Cancérologie » appliquée à plusieurs types de tumeurs dont le recrutement est très élevé au niveau des 2 instituts ce qui donne une force très importante à la recherche translationnelle. Parmi ces tumeurs on trouve principalement les cancers du sein (recrutement cumulé considérable de 4000 patientes par an environ pour les deux, institutions), le mélanome oculaire (spécificité de l'IC, recrutement national de plus de 400 cas par an), le cancer du poumon (IGR surtout). Il est à noter que l'activité clinique en hématologie pourtant importante sur le site de l'IGR n'a pas bénéficié ou conduit à l'émergence de projets communs avec le CBT-507.

Sur le plan de la thérapie cellulaire un projet translationnel a pu aboutir à un essai clinique de phase I/II à Villejuif avec M^{me} Laurence ZITVOGEL à partir de dexosomes et dans l'indication du cancer pulmonaire. L'immunomonitoring de cet essai s'est effectué de façon complémentaire sur les 2 sites.

L'activité translationnelle du CIC1428 est tout à fait remarquable plaçant certains projets au tout 1er niveau international, et est associée à un dynamisme très important des équipes permettant de mener des projets de la preuve de concept aux études cliniques dans un délai tout à fait raisonnable et ce malgré les obstacles financiers et réglementaires.

Certains facteurs ont cependant été identifiés comme un frein au développement de la synergie des 2 équipes : l'éloignement des 2 instituts, mais surtout l'absence de système informatique commun notamment pour la gestion des bases de données cliniques et des prélèvements, l'absence de formalisation de la gouvernance, avec en particulier l'absence de procédure d'arbitrage formalisée pour la sélection des projets à conduire et le nombre limité de réunions communes (1 à 2 par an même si les coordinateurs se voient très fréquemment).

Si la reconnaissance internationale est certaine, la recherche translationnelle actuelle d'excellente qualité, les projets ambitieux et originaux, ils pourraient souffrir dans les prochaines années d'une insuffisance d'engagement dans une démarche qualité (Cofrac plus que GBEA) qui devient indispensable dans le domaine de la biologie et du réglementaire de la thérapie cellulaire pour demeurer dans la compétition internationale et avoir une attractivité auprès des industriels.



Points forts et possibilités liées au contexte

- la qualité des investigateurs du CBT-507 ;
- la synergie produite par 2 instituts travaillant ensemble autour d'un seul axe « l'immuno oncologie » ;
- une masse critique de chercheurs très importante avec des équipes de recherche INSERM au rayonnement international ;
- un recrutement très important dans certaines tumeurs comme le sein et le mélanome oculaire les plaçant au tout premier plan au niveau international ;
- des structures de recherche cliniques en place depuis des années et performantes ;
- des outils de tout premier intérêt au service de cette recherche translationnelle de qualité via les plateformes. Il faut particulièrement mentionner le développement de technologies pour l'analyse de la réaction hôte-tumeur à la pointe de l'état de l'art ;
- la réalisation de nombreux protocoles dont presque 50 % sont académiques ;
- une reconnaissance internationale se traduisant par la participation à de nombreux réseaux européens, l'organisation de séminaires, de congrès auxquels participent des orateurs prestigieux ;
- des publications dans des revues avec des impacts factors élevés.

Points faibles et risques liés au contexte

- l'investissement trop limité dans la qualité qui devient un élément clé dans le fonctionnement des plateformes et des unités de thérapie cellulaire notamment dans ;
- l'attractivité vis-à-vis des industriels ;
- un système informatique qui n'est pas optimal pour un fonctionnement synergique entre les deux instituts où banques biologiques et bases de données de patients sont au centre ;
- des projets translationnels ;
- une gouvernance dont le fonctionnement, notamment pour la sélection des projets, ne paraît pas complètement défini ;
- un investissement dans la formation pratique qui apparaît en retrait par rapport à la formation scientifique d'un niveau très élevé.

Recommandations

- poursuivre l'effort de synergie déjà engagé au niveau de l'activité translationnelle, et mise en place d'outils pouvant aider à cette synergie. Cela ne pourra que renforcer le haut niveau scientifique de ce CIC 1428 et son attractivité ;
- poursuivre la mise en place d'un système informatique intégré entre les deux établissements est une étape clé ;
- mise en place d'une gouvernance plus structurée mais demeurant simple (comité de pilotage) qui permettrait : de valider les projets devant bénéficier des plateformes du CIC : la montée en puissance de la plateforme peut en effet amener à faire des choix pour lesquels la méthodologie doit être anticipée ;
- renforcer les liens entre le CIC et les unités de recherche fondamentales et cliniques en dotant le CIC de personnels propres assurant ces missions de coordination : 1 temps plein par institut (médecin ou chercheur ayant des connaissances mixtes en clinique et recherche) ;
- mise en place d'une politique qualité qui permettra à la plateforme d'immunomonitoring et à l'unité de thérapie cellulaire de suivre les évolutions réglementaires qui arrivent et ainsi de rester attractives. Un qualitatif serait nécessaire au moins à 50 % ;
- anticiper sur les besoins en bio-informatique pour l'analyse des données ;
- associer à l'enseignement théorique de grande qualité, un enseignement pratique renforcé.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

- production scientifique d'excellente qualité : nombreux articles et revues dans des journaux d'impact factor très élevé ;
- participation à des réseaux internationaux de haute qualité. Création d'un réseau européen en onco-immunologie, et des outils de communication afférents (nouvelle revue indexée avec un IF proche de 5) ;
- identification de nombreux biomarqueurs ;
- mise en place de 2 phases I/II dont une en thérapie cellulaire.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

- attractivité vis-à-vis des chercheurs et médecins-chercheurs étrangers ;
- leaders de nombreux projets internationaux ;
- participation à 2 Labex ;
- invitation à de nombreux congrès internationaux ;
- organisation de séminaires, congrès de haute valeur ajoutée : comme les « Milteny Tumor Immunology Conferences » ;
- création de l' « European Academy of Tumor Immunology ».

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

- brevets ;
- attractivité pour les industriels ;
- ouverture à la dissémination et vulgarisation des connaissances spécifiques par écriture d'un livre ;
- participation à des articles dans des journaux grande presse et émissions TV.

Appréciation sur l'organisation et la vie du CIC

- pas de gouvernance très bien définie. Management directif par les deux coordonnateurs ;
- limites entre le CIC et les autres structures des 2 établissements paraissent floues, complexes et difficiles à cerner y compris pour le personnel des équipes lors de la discussion. Le diagramme intégré au dossier déposé auprès de l'AERES et présenté lors de la visite sur site par l'un des deux coordonnateurs est difficile à expliciter et à comprendre ;
- il est ainsi difficile de définir le personnel propre du CIC ;
- peu de réunions des équipes des 2 instituts (une à deux fois par an).

L'entrevue avec les représentants ITA, chercheurs, étudiants a permis de mesurer l'implication de ces derniers dans les projets, le niveau élevé d'appréciation du management des 2 coordinateurs, mais aussi une certaine « souffrance » vis-à-vis de la charge de travail que représente la conduite des projets en cours et à venir. Leur souhait est une meilleure organisation des interactions avec la clinique et la recherche par un personnel identifié ce qui devrait débiter prochainement, mais une seule personne à 50 % compte tenu de l'importance de l'activité semble peu.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

- excellent pour tout ce qui est formation à la science, aucune remarque à ce niveau. Le CIC se situe ici dans la très grande qualité ;
- la formation à la méthodologie, plus pratique mais importante aussi pour une recherche de qualité pourrait être renforcée permettant de passer de l'excellent à l'exceptionnel.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

- les projets et la stratégie scientifique sont clairement définis et basés sur les points d'excellence des équipes de recherche et sur des plateformes d'excellence notamment dans l'immunomonitorage ;
- le projet vaccination est au sommet de l'état de l'art ;
- la vitesse de réactivité des équipes est remarquable ;
- la thématique du microbiote est tout à fait originale et représente une voie d'avenir essentielle ;
- le fait de ne pas être monothématique tout en gardant l'axe « immunocancer » est un gage de sécurité
- le seul facteur limitant est l'absence bien identifiée d'une politique « qualité » qui est devenue incontournable dans un contexte de rayonnement international et d'attractivité vis-à-vis du monde industriel.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite : Vendredi 17 janvier 2014

Début : 9H30

Fin : 17H45

Lieu de la visite : CIC IGR Curie 1428

Institution : Site de l'institut Curie

Adresse : 12 rue Lhomond 75005 Paris

Déroulement ou programme de visite

9h30-10h	Café de bienvenue Rencontre du comité d'experts et des 2 coordonnateurs à huis clos
10h-10h15	Allocution des 2 directeurs des hôpitaux de l'Institut Curie et de l'IGR M. Eric SOLARY et M. ESTEVE
10h15-10h30	Présentation générale du CBT507 par les 2 coordonnateurs (Structure, objectifs et résultats passés) M ^{me} Laurence ZITVOGEL et M. Olivier LANTZ
10h30-11h00	Présentation des activités d'immunomonitoring M. Olivier LANTZ
11h00-11h30	Pause café
11h30-12h00	Etude du microenvironnement tumoral dans les CIN1 et le cancer du sein M. Vassili SOUMELIS
12h00-12h30	Etude des bio marqueurs de réponse aux traitements des cancers du sein, mélanome et neuroblastomes. M ^{me} Laurence ZITVOGEL
12h30-13h00	Essai clinique de Phase II : vaccination DEX2 M ^{me} Nathalie CHAPUT
13h00-14h00	Repas Salle Joliot pour le comité d'experts
14h00-14h30	Stratégies scientifiques du CBT507 pour les 5 prochaines années M ^{me} Laurence ZITVOGEL et M. Olivier LANTZ
14h30-15h00	Ciblage des Treg en immunothérapie des cancers - Utilisation de complexes IL2/anti-IL2 ou IL15/IL15Ra M ^{me} Eliane PIAGGIO et M ^{me} Nathalie CHAPUT
15h00-15h30	Nouvelles stratégies vaccinales M. Olivier LANTZ
15h30-15h45	Point Enseignement / Qualité M ^{me} Laurence ZITVOGEL et M. Olivier LANTZ
15h45-16h00	Echange avec les représentants ITA, chercheurs, statutaires et étudiants
16h00-16h15	Echange avec les représentants des tutelles



16h15-16h45

Réunion du comité d'experts à huis clos

16h45-17h15

Remarques et conclusions du comité d'experts.

Points particuliers à mentionner :

La visite s'est déroulée dans d'excellentes conditions, avec beaucoup d'interactivité, une disponibilité des 2 coordinateurs durant toute la journée et la présence permanente des équipes.

Aucun imprévu

Excellentes présentations, notamment sur la recherche translationnelle

La seule remarque mineure serait l'absence dans le programme de quelques minutes de présentation sur l'organisation et le fonctionnement pratique du CIC, les interactions avec la recherche clinique, les unités cliniques et les unités de recherche.



5 • Observations générales des tutelles



Direction générale de l'offre de soins



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Vos réf : S2PUR150008570 - CIC - BIOTHERAPIE - IGR -
INSTITUT CURIE - 0755364Y

Au Comité de l'évaluation de l'AERES
du CIC Biothérapie – IGR - Institut Curie

Nos réf. : CLM/OL/SB/SD/2013-022
Dossier suivi par :
Claire Lévy-Marchal (Inserm)
01 44 23 67 55 / claire.levy-marchal@inserm.fr
Olivier Louvet (DGOS)
01 40 56 44 09 / DGOS-PF4@sante.gouv.fr

Paris, le 15 avril 2014

Objet : Evaluation AERES – Réponse du porteur de projet du CIC Biothérapie – IGR - Institut Curie au rapport d'évaluation

Mesdames, Messieurs,

Veillez trouver ci-dessous, les commentaires du porteur de projet du CIC Biothérapie – IGR Curie au rapport émis par le comité d'évaluation de l'Aeres.

Veillez agréer, Mesdames, Messieurs, mes cordiales salutations.

Claire LEVY-MARCHAL
Responsable du Pôle Recherche Clinique

Paris, le 9 Avril 2014

AERES

Remarques sur le rapport d'évaluation du CIC-Biothérapie IGR-Curie 1428

Nous remercions le comité du rapport d'évaluation du CIC IGR Curie 1428 qui nous a été transmis et qui nous paraît fidèle à la réalité. En particulier, nous avons reçu avec satisfaction les appréciations positives sur nos activités passés et nos projets. Ce rapport met bien en évidence notre structuration organisée sur deux sites et notre bonne productivité.

Il a été relevé que nous n'avions pas de politique qualité propre au CIC. A la suite de l'audit qualité réalisé par l'Inserm en 2012, nous avons demandé un poste de qualiticien partagé entre les deux sites. Ce poste n'a pas été financé et le salaire de la qualitiennne employée sur le site de l'IGR jusqu'en 2012 sur nos fonds propres n'a pas pu être reconduit. Aussi, nous avons décidé de ne nous appuyer sur les services dédiés de nos deux Hôpitaux pour assurer la qualité de nos pratiques. Cela nous a paru important de privilégier l'emploi de personnel scientifique et d'éviter des redondances de systèmes qualités hospitaliers qui sont, somme toute, performants. Clairement l'attribution d'un poste de qualiticien par l'Inserm améliorerait cet aspect au sein du CIC ainsi que notre crédibilité vis à vis des industriels pour accueillir leurs essais cliniques. Cette personne pourrait également oeuvrer, en collaboration avec notre chef de projet, à intensifier les échanges entre les deux sites.

Il a été également relevé une absence de système informatique commun à nos deux sites. Appartenant à deux hôpitaux différents, la mise en place d'un système informatique commun nous paraît aujourd'hui une démarche irréaliste.

Cordialement

Laurence Zitvogel et Olivier Lantz

