



Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU)

Synthèse du suivi 2011-2018



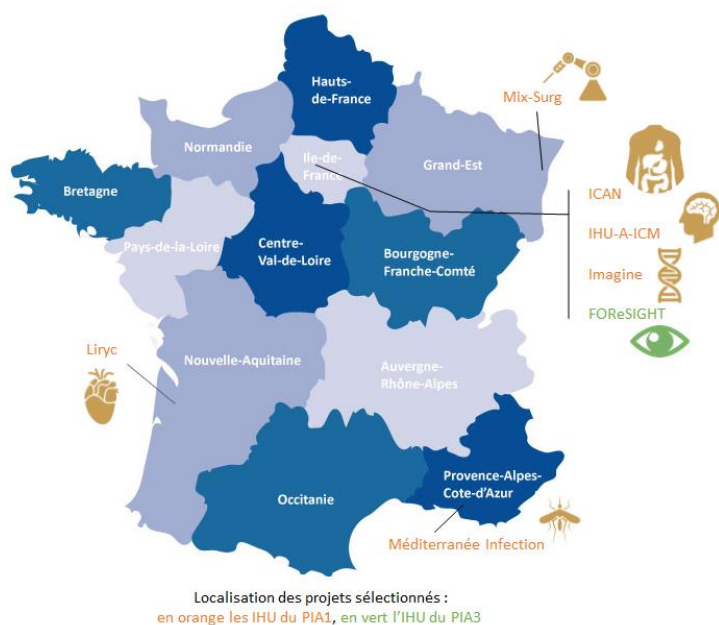
L'action Instituts Hospitalo-Universitaires du Programme d'Investissements d'Avenir

L'action Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) a pour objectif de doter la France de plusieurs pôles d'excellence en matière de recherche, de soin, de formation et de transfert de technologies dans le domaine de la santé. Les projets présentés dans ce document de synthèse ont été sélectionnés dans le cadre de deux appels à projets, le premier relevant du premier programme d'Investissements d'Avenir (PIA1) a permis de sélectionner 6 projets en 2011, le second relevant du troisième programme (PIA3) a permis de sélectionner un projet supplémentaire en 2018.

Les informations relatives à ces projets et qui sont regroupées dans ce document proviennent (sauf exception) des comptes rendus scientifiques, des valeurs associées aux indicateurs et des relevés de dépenses fournis et éventuellement réactualisés par les bénéficiaires lors des campagnes de suivi de 2011 à 2018.

Faits marquants :

- **6 IHU** ont été sélectionnés en 2011 pour une aide totale de **349,3 M€** (dotation comprise entre 45 et 72 M€ par IHU) **jusqu'au 31 décembre 2019**.
- Suite à l'évaluation réalisée au cours de l'année 2019 par un jury international et portant sur les réalisations durant la période 2011-2018 et sur les perspectives de pérennisation au-delà de cette période, les 6 IHU seront prolongés jusqu'au 31 décembre 2024 et 5 d'entre eux bénéficieront d'un **financement complémentaire de 74 M€** au total.
- **1 IHU** a été sélectionné fin 2018 et conventionné en 2019. Il bénéficie d'une dotation de **50 M€** entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 août 2028.
- **Au 31/12/2018, 284,9 M€** ont été décaissés par l'ANR (82% de la dotation totale initiale), dont 21,9 M€ en 2018.
- **218 M€ de cofinancements** en plus des apports initialement prévus par les partenaires entre 2014 et 2018.
- **18 795 articles** publiés entre 2012 et 2018.
- **1308 projets de recherche** translationnelle ou multidisciplinaire en cours en 2018
- **303 brevets** déposés au cours de la période 2011 à 2018, et 243 brevets actifs en 2018.



Quatre IHU sont localisés en régions Ile-de-France : **ICAN** (institut de cardiologie – métabolisme – nutrition), **ICM** (institut du cerveau et de la moelle épinière) et **Imagine** (institut des maladies génétiques) issus du PIA1, ainsi que l'IHU **FOReSIGHT** (Permettre la restauration de la vision) du PIA3. Les trois autres sont à Bordeaux (**Liryc**, institut de rythmologie et modélisation cardiaque), Marseille (**Méditerranée Infection**, institut hospitalo-universitaire en maladies infectieuses) et Strasbourg (**Mix Surg**, institut de chirurgie mini-invasive guidée par l'image).

Préambule

Chacun des IHU a été sélectionné dans un contexte qui lui est bien spécifique :

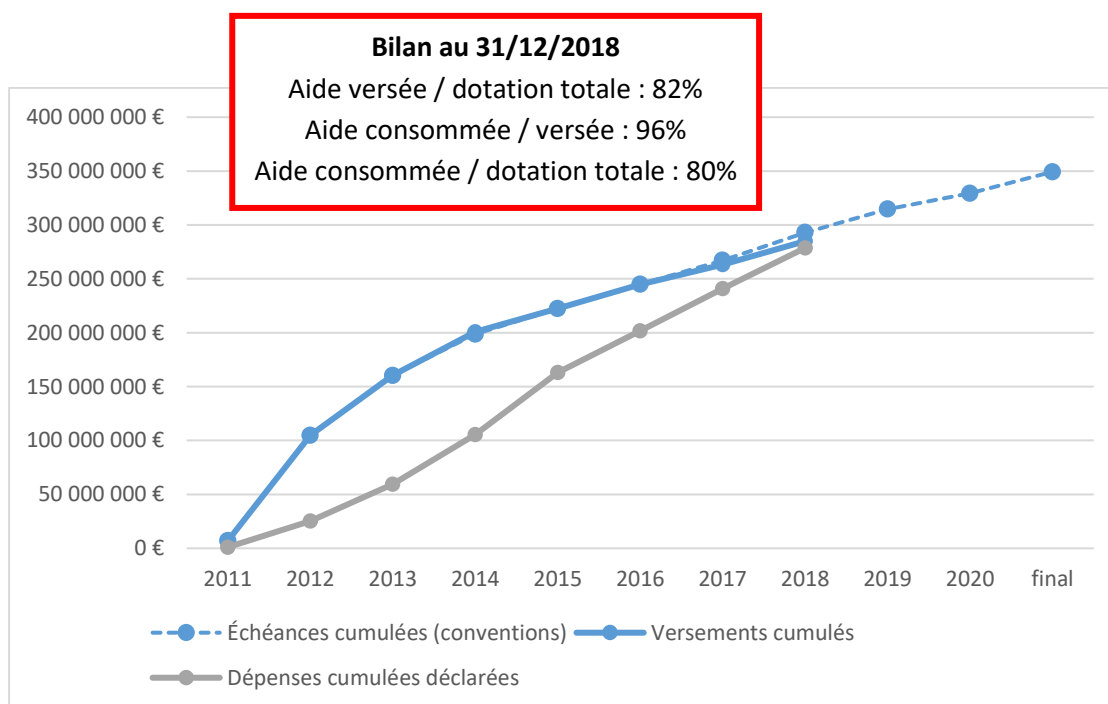
- Chaque IHU évolue au sein d'un **écosystème** qui lui est propre : université, centre hospitalo-universitaire, organismes de recherche, tissu industriel local régional, SATT, etc...
- Leur **degré de maturité** variait notablement lors de leur sélection : la majorité des IHU préexistait sous une forme déjà structurée (fondation, institut), mais deux IHU ont été conçus en réponse à l'appel à projets.
- **Domaine scientifique couvert** : chaque IHU couvre un domaine médical différent, et le niveau de maturité technologique des recherches menées va du plus fondamental à la démonstration technologique selon un degré variable selon les IHU.

Seuls les 6 projets financés dans la cadre du PIA1 étaient en phase de suivi à fin 2018. La suite de cette synthèse se base donc uniquement sur ces projets.

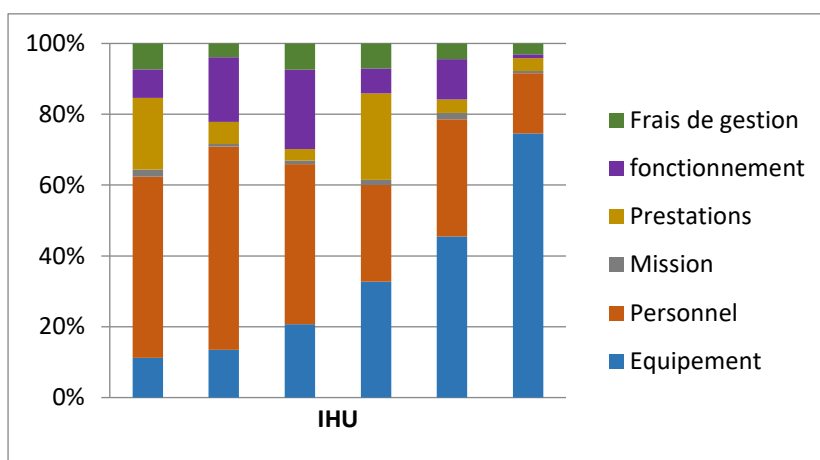
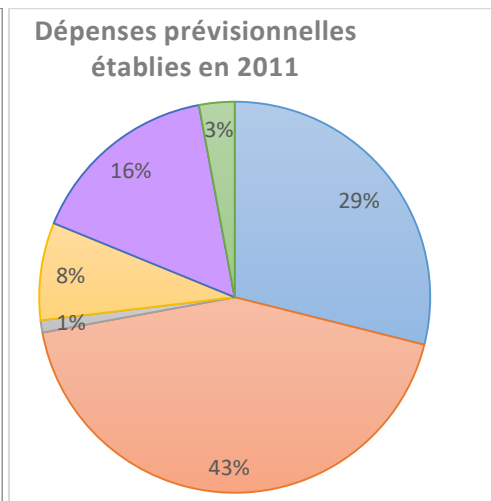
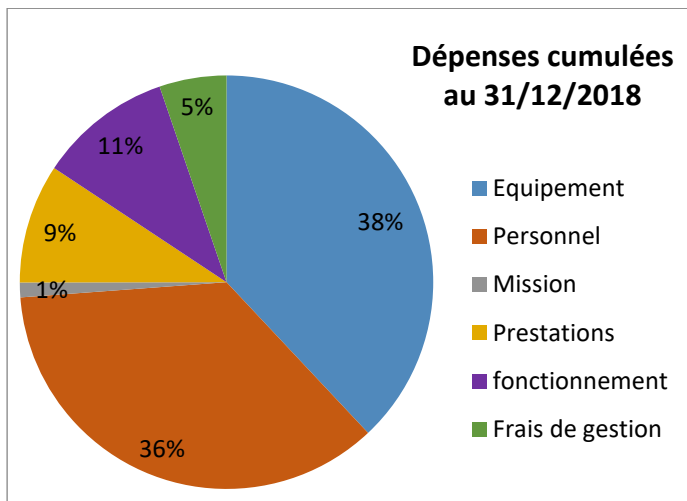
1. Suivi financier des projets

Au 31/12/2018, 284,9 M€ ont été versés par l'ANR (dont 21,9 M€ en 2018) sur les 349,3 M€ de dotation engagés pour ces projets.

Un total de 37,6 M€ de dépenses a été déclaré en 2018 portant le montant cumulé depuis le début des projets à 280 M€.



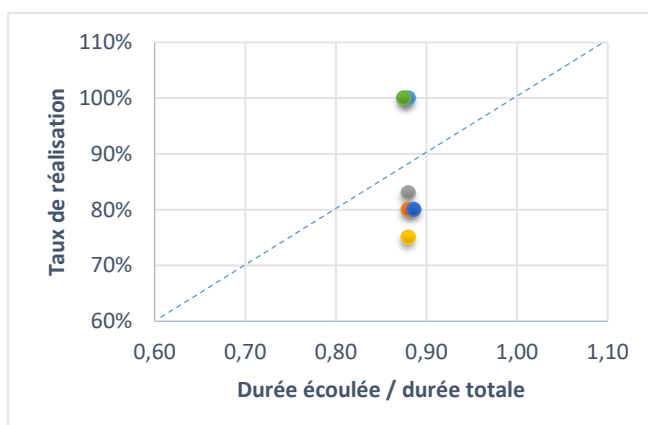
Les équipements (investissements mobiliers et immobiliers) représentent encore le premier poste de dépenses mais tendent à diminuer (38% versus >45% les premières années). Les besoins en fonctionnement, et en particulier en personnel (deuxième poste de dépenses quasi équivalent aux équipements), deviennent plus importants une fois les efforts en investissement des premières années accomplis. La répartition observée tend à se rapprocher de la répartition prévisionnelle sur la durée totale des projets (figures ci-dessous).



La répartition des dépenses par grands postes est très différente d'un IHU à l'autre (figure ci-contre) reflétant le contexte et les priorités de chacun, les besoins de construction de bâtiment et/ou équipement de plateformes pour les uns, de développement des activités de recherche et de support pour d'autres.

2. Etat d'avancement des projets

Les dates de début de projet inscrites dans les conventions attributives d'aide des six IHUA sont comprises entre le 15/03/2011 et le 01/01/2012. Au 31/12/2018, la durée écoulée est donc de 84 à 94



mois. Les six projets avaient été conventionnés jusqu'au 31 décembre 2019 de manière à pouvoir opérer la clôture avant le terme initial de la convention Etat-ANR (30 juillet 2020). La prolongation de cette dernière jusqu'en juillet 2025 a ouvert la possibilité à une prorogation des projets à budget constant. Quatre projets ont ainsi été prolongés de 12 mois au cours de l'année 2018.

L'avancée des projets est globalement conforme à leur nouvelle feuille de route définie suite à leur évaluation à mi-parcours.

3. Indicateurs des projets

Les indicateurs sont renseignés au sein d'un rapport d'avancement annuel, à l'exception des indicateurs de bibliométrie. Les indicateurs sont majoritairement communs à tous les IHU, et quelques-uns sont spécifiques à un ou plusieurs IHU.

D'une manière générale, les spécificités de chacun des 6 IHU (domaines scientifiques couverts, champ de recherche privilégié, nombre de chercheurs impliqués, degré de maturité au moment de la sélection en tant qu'IHU...) sont à l'origine d'une grande variabilité des indicateurs d'un IHU à l'autre.

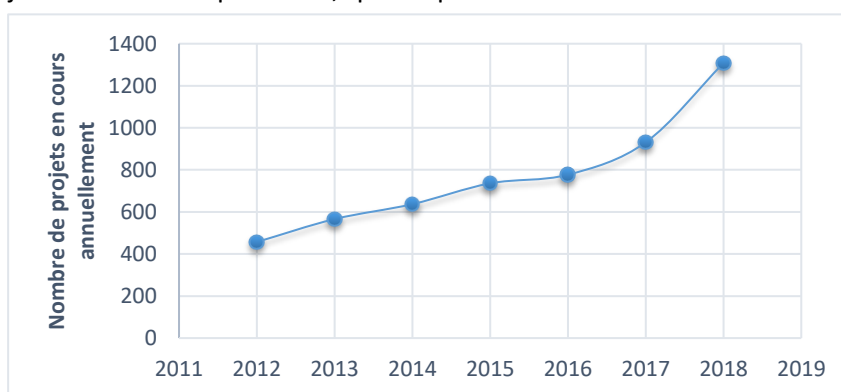
3.1. Indicateurs de recherche

Deux indicateurs sont utilisés pour le suivi des activités de recherche : le nombre de projets de recherche translationnelle ou multidisciplinaire menés dans le cadre de l'IHU, et les données de bibliométrie.

- **Projets de recherche translationnelle ou multidisciplinaire**

Il s'agit du nombre de projets en cours chaque année, quelle que soit la source de financement.

Un total de 1308 projets de recherche translationnelle ou multidisciplinaire étaient en cours en 2018 : 23 à 721 projets selon l'IHU. On note une forte progression au cours des deux dernières années.



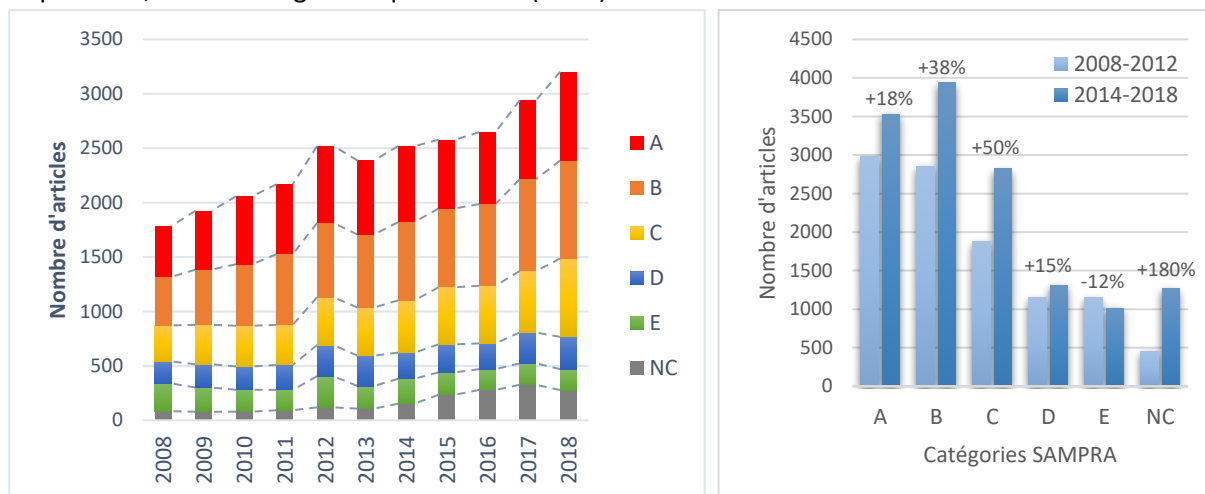
- **Bibliométrie**

Les données de bibliométrie sont communiquées par le centre hospitalier régional universitaire de Lille dans le cadre d'une convention spécifique. Le CHRU a en effet une importante expérience dans le domaine suite au développement du logiciel SIGAPS pour le compte du ministère en charge de la santé, logiciel qui a été largement diffusé au sein des centres hospitalo-universitaires. Un partenariat mené dans le cadre de cette convention permet à chaque IHU de définir son propre périmètre en identifiant les individus qui lui sont « rattachés » (non seulement les hospitalo-universitaires mais aussi les chercheurs non hospitaliers, annuaire mis à jour annuellement) et de comptabiliser leurs publications scientifiques à l'aide d'un logiciel dénommé SAMPRA.

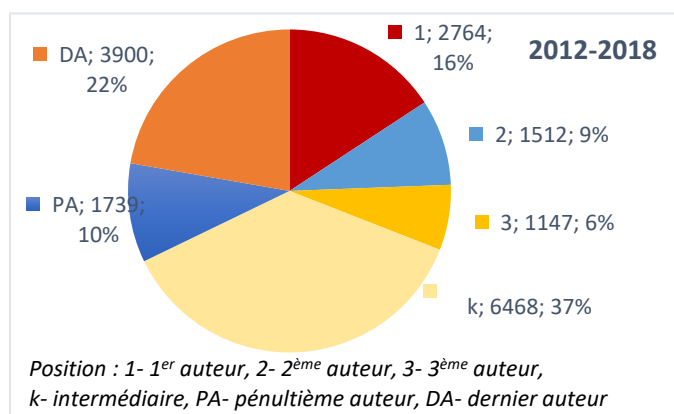
La qualité des indicateurs qui en découlent et leur lien réel avec l'IHU dépendent donc beaucoup de cet annuaire (exhaustivité des individus participant aux travaux de l'IHU) et de sa mise à jour, ainsi que de la validation des publications par les chercheurs et de « l'exclusivité » de lien entre les travaux réalisés par ces chercheurs et les projets issus de l'IHU.

Les données issues de SAMPRA permettent ainsi de suivre l'évolution du nombre d'articles publiés au cours de la période 2011-2018, en prenant en compte la catégorie de la revue. Ces catégories (A à E) sont définies pour chaque discipline de manière à ce que 10% des journaux se trouvent en catégorie A (plus forts *Impact Factor*), 15% en B, 25% en C, 25% en D et 25% en E. Une dernière catégorie (NC) regroupe les revues non classées par l'ISI (Institute for Scientific Information).

Les figures ci-dessous montre l'évolution de la production d'articles au cours du temps. Si l'on compare deux périodes de durées équivalentes (2014-2018 versus 2008-2012), on observe une augmentation globale du nombre d'articles publiés (+33%) qui touche toutes les catégories de manière plus ou moins importante, sauf la catégorie E qui diminue (-12%).



Evolution du nombre d'articles publiés par catégorie (A à E + NC)

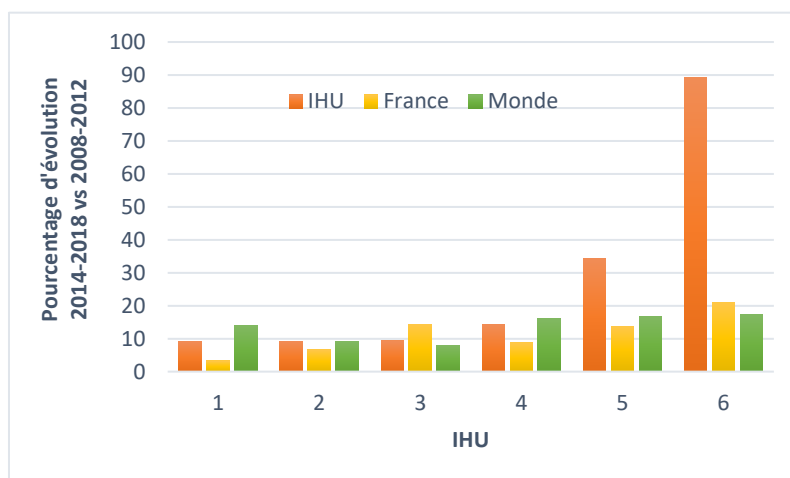


Répartition des articles publiés sur la période 2012-2018 en fonction de la position des auteurs :

38% des articles publiés au cours de la période 2012-2018 comprennent des membres des IHU placés en premier ou dernier auteur¹ (figure ci-contre), et 19% supplémentaires sont placés en seconde ou avant-dernière position.

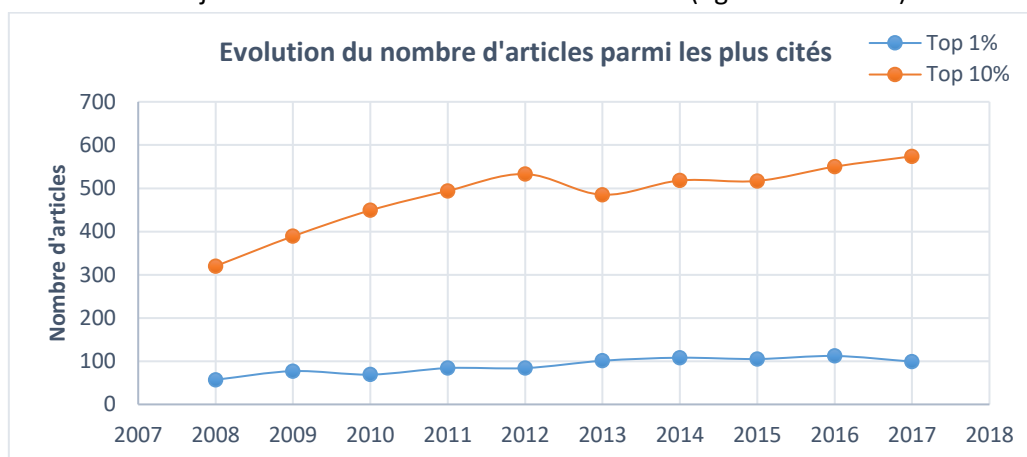
La figure ci-contre permet de comparer l'évolution de la production d'articles par les IHU (période 2012-2014 versus 2008-2012) aux données françaises et mondiales en considérant les 3 premiers domaines de recherche (catégories du *Web Of Science*) de chaque IHU.

On note que l'augmentation du nombre d'articles observée est généralement supérieure (parfois très supérieure) à celle observée en France, voire dans le monde, pour les mêmes domaines de recherche.

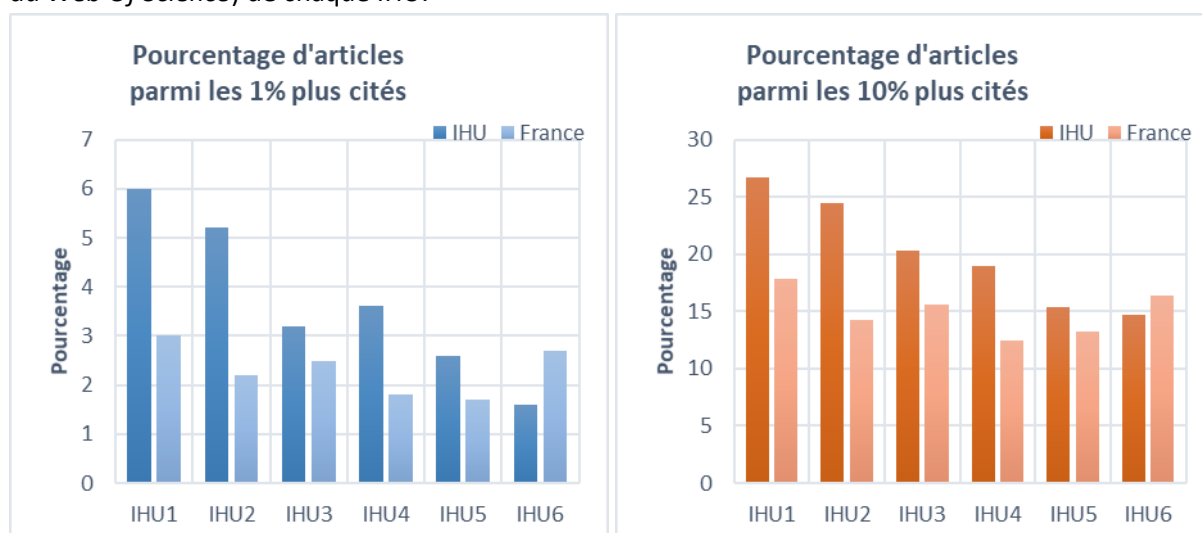


¹ Lorsque plusieurs personnes de l'IHU sont co-auteurs d'un article, seule la meilleure position est prise en compte.

La proportion d'articles parmi les 1% ou 10% plus cités tend à augmenter au cours du temps, mais cette tendance était déjà amorcée avant la labellisation des IHU (figure ci-dessous).



Les figures ci-dessous permettent de comparer aux données françaises la proportion d'articles parmi les plus cités entre 2014 et 2018 en considérant les trois premiers domaines de recherche (catégories du *Web Of Science*) de chaque IHU.



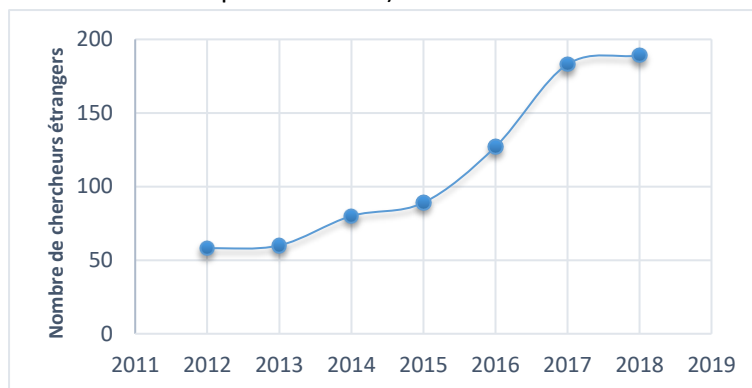
Le pourcentage d'articles parmi les plus cités est globalement plus élevé au sein des IHU comparé aux données françaises sur les mêmes 3 catégories du *Web of Science*.

Comme indiqué au sein de la convention attributive d'aide, les articles issus des travaux de l'IHU doivent mentionner le soutien financier apporté par l'ANR au titre du programme des investissements d'avenir. L'analyse du corpus de publications permet d'identifier les articles parmi lesquels ce soutien financier est identifié soit par le numéro de la convention attributive d'aide (ANR-10-IAHU-xx ou une variante approchante), soit par le nom de l'IHU et le programme d'investissements d'avenir. De tels remerciements sont identifiés dans seulement **8,8%** des articles (1,9% à 20,9% selon les IHU), suggérant que les instructions de remerciement sont peu appliquées, mais pourrait aussi indiquer que les travaux de recherche à l'origine des articles publiés par les personnes comprises dans l'annuaire de l'IHU bénéficient rarement des financements du programme d'investissements d'avenir versé à l'IHU.

3.2. Attractivité

L'attractivité des IHU est appréciée en suivant le **nombre de chercheurs et d'enseignants chercheurs internationaux accueillis au sein de l'IHU**. Il s'agit des chercheurs et enseignants chercheurs accueillis un minimum de trois mois (ou au moins 25% de leur temps sur l'année).

189 chercheurs étrangers ont été accueillis en 2018 (4 à 65 par IHU), et 791 en cumulé depuis 2012 (18 à 346 par IHU). Cet indicateur en forte progression entre 2015 et 2017 stagne en 2018.

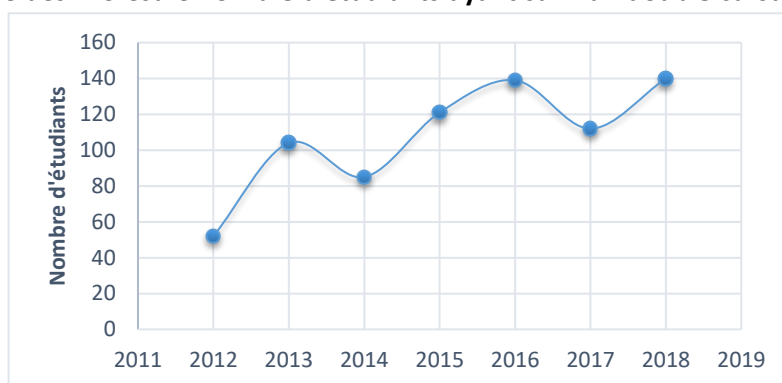


3.3. Indicateurs de formation

L'indicateur retenu pour l'ensemble des IHU est le **nombre d'étudiants ayant suivi un double cursus** (MD-PhD., MD-MBA, PhD.-MBA ou autre) inscrits au cours de l'année.

Il s'agit de formations qui n'auraient pas été mises en place sans le projet.

140 étudiants ont été déclarés pour l'année 2018 (7 à 52 par IHU).



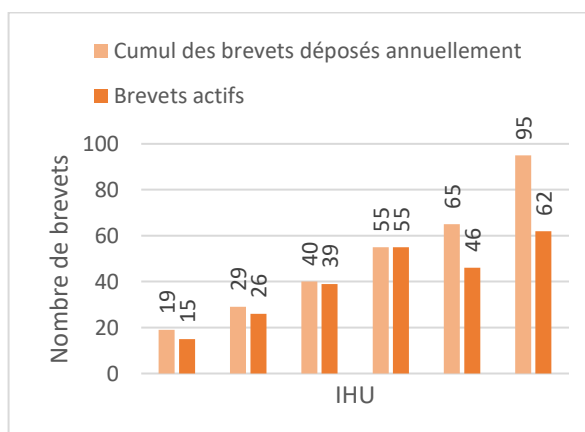
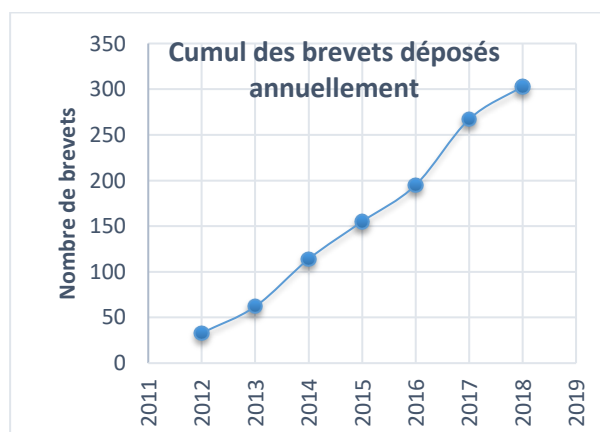
3.4. Indicateurs de valorisation

Deux indicateurs sont à renseigner par tous les IHU.

- **Nombre de brevets** (ou enveloppes SOLEAU ou dépôts à l'APP) déposés à l'occasion des travaux conduits dans le cadre du projet au cours de l'année.

Seuls sont comptabilisés les nouveaux brevets déposés au cours de l'année issus de travaux menés dans le cadre du projet, impliquant au moins un inventeur participant au projet de l'IHU.

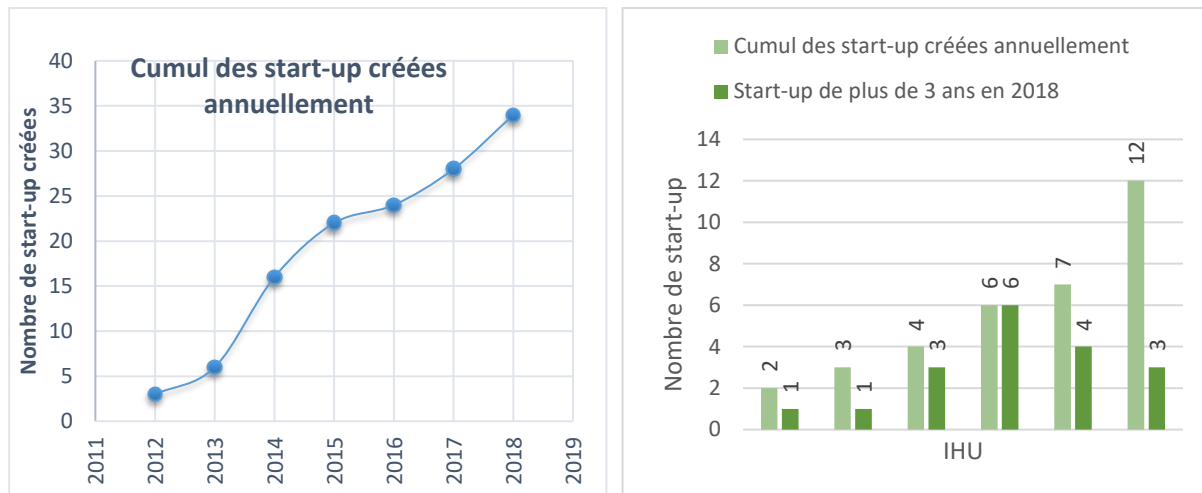
36 brevets ont été déclarés au cours de l'année 2018. Cumulé aux données des années antérieures, un total de 303 brevets a ainsi été déposé depuis le lancement des projets (19 à 95 par IHU).



Les IHU déclarent de plus le nombre de brevets actifs. 243 brevets ont été déclarés actifs en 2018 (15 à 62 par IHU) ; 80% des brevets déposés depuis 2012 sont donc actifs en 2018.

- **Nombre de start-up** issues des travaux de recherche de l'IHU.

Les IHU ont déclaré la création de 6 start-up en 2018, portant le nombre de start-up créées depuis 2012 à 34.



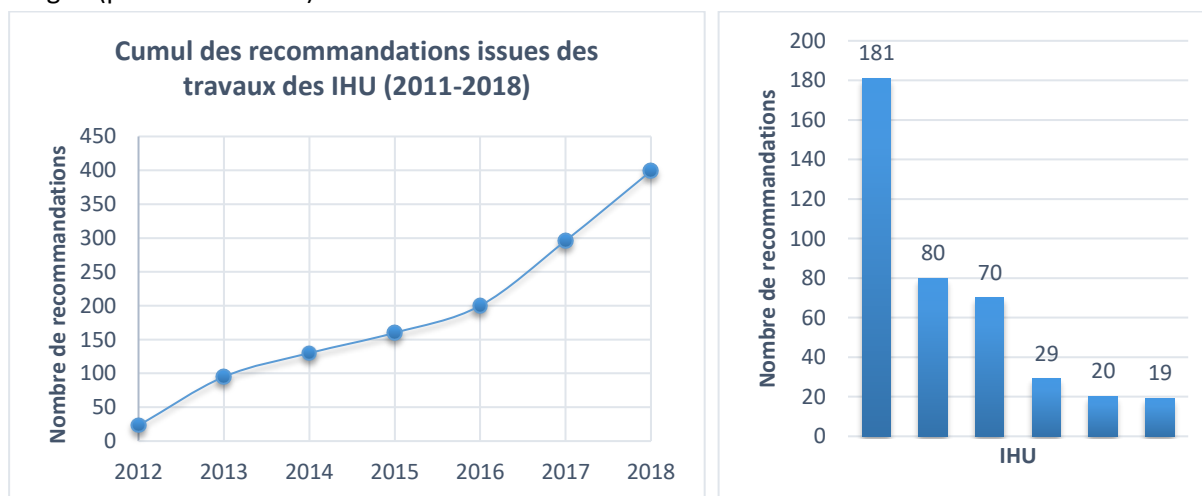
En 2018, 18 start-up issues des travaux de recherche des IHU ont été créées depuis plus de trois ans.

3.5. Indicateurs de soin

Deux indicateurs de soin sont à renseigner par l'ensemble des IHU.

- **Nombre de recommandations de prévention ou de prises en charge** s'appuyant sur des travaux de l'IHU.

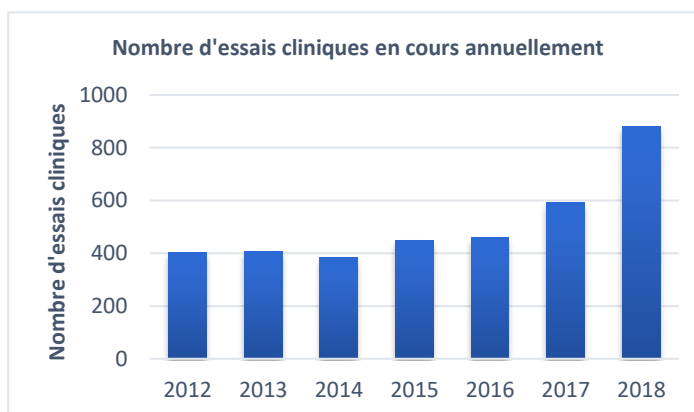
Un total de 399 recommandations (19 à 181 par IHU) a été déclaré depuis 2011. Ces recommandations peuvent avoir une portée locale (CHU, ARS...) ou nationale, voire internationale (publications par des sociétés savantes ou des agences de santé telles que HAS, INVS, OMS etc.). Il s'agit majoritairement de recommandations de portée nationale et internationale d'après les commentaires donnés par les IHU. Il faut souligner que la procédure pour la publication de telles recommandations est généralement longue (plusieurs années).



- **Nombre d'essais cliniques observationnels et thérapeutiques menés par l'IHU**

Il s'agit du nombre d'essais cliniques en cours durant l'année 2018 faisant l'objet d'une déclaration auprès de l'autorité compétente et dont l'investigateur principal est impliqué dans l'IHU.

Un total de 402 essais cliniques a été déclaré en 2018.



A ces deux indicateurs communs à l'ensemble des IHU s'ajoutent sept indicateurs de soin supplémentaires spécifiques à un ou plusieurs IHU :

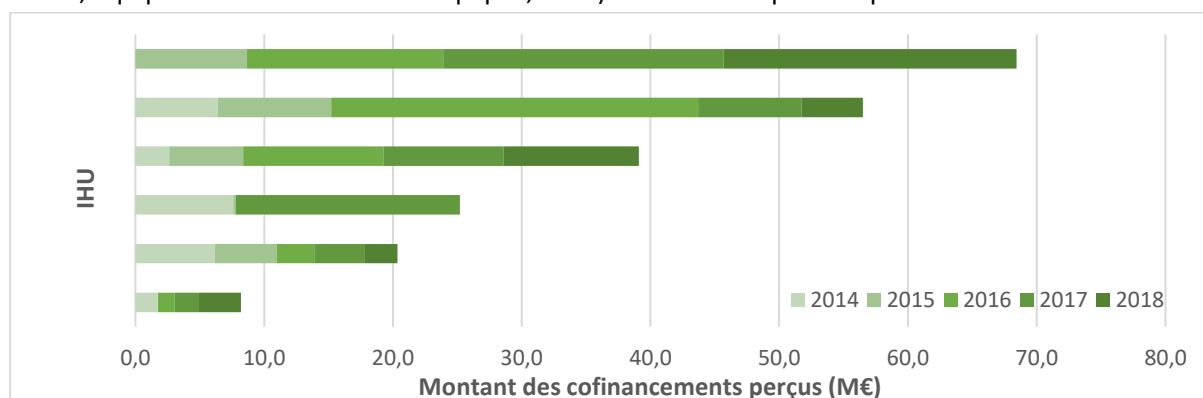
- Proportion de patients extrarégionaux pris en charge dans le service annuellement.
- Nombre de couples patient-médecin traitant, suivis ou bénéficiant de référentiels mis en place par l'IHU hors hospitalisation
- Nombre de patients inclus dans une cohorte de l'IHU et suivis par un centre expert et un coordinateur de soin
- Coût de prise en charge d'un patient dans le service
- Durée moyenne de séjour sans réhospitalisation
- Taux de mortalité dans le pôle IHU
- Taux d'occupation des salles d'opération de l'IHU

Initialement définis par chacun des IHU, ces indicateurs spécifiques leur servent pour un pilotage individuel.

4. Financements par effet levier

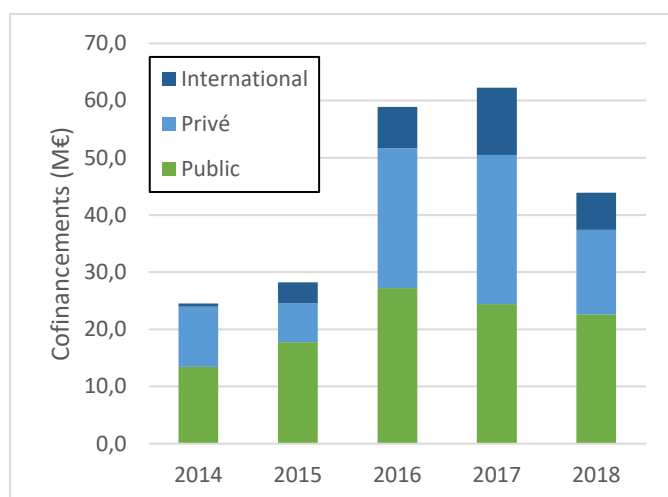
Les **cofinancements** sont entendus ici comme les sommes s'ajoutant à la dotation PIA des projets en provenance de sources extérieures aux établissements partenaires des projets. Les apports de ceux-ci ne sont donc pas inclus dans les montants indiqués.

Un total de 218 M€ de cofinancements est déclaré entre 2014 et 2018, dont 43,8 M€ pour la seule année 2018. 5,8 M€ supplémentaires sont déclarés comme perçus au titre d'autres projets des programmes d'investissements d'avenir (Initiatives d'excellence - Idex, Laboratoires d'excellence – Labex, Equipements d'excellence – EquipEx, etc...) mais ne sont pas comptabilisés suivantes.



Les montants de cofinancement réellement perçus restent parfois sous-estimés du fait d'éventuelles difficultés à obtenir les informations de la part des établissements fondateurs.

Les cofinancements déclarés sont majoritairement (48% sur l'ensemble de la période) d'origine



publique et nationale (régions, collectivités, agences de financement) mais sont relativement stables depuis 2016 alors que les cofinancements d'autres origines ont quant à eux nettement augmenté.

Les financements d'origine privée (contrats avec des entreprises, subventions issues d'associations, mécénat, etc) représentent également une part importante des cofinancements obtenus (38%). Les financements d'origine européenne ou internationale restent minoritaires mais importants (14%).

5. Focus scientifique

Une étude conduite par les équipes de Marc Sanson et Emmanuelle Huillard à l'**Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM)** a identifié une mutation constante associée à un sous-type rare de tumeur cérébrale, les gliomes chordoïdes, jamais décrite dans aucun autre type de tumeur humaine. Les résultats sont publiés en 2018 dans la revue Nature Communications (<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04622-w>).

Les gliomes chordoïdes sont des tumeurs cérébrales rares, à progression lente et bien délimitées, qui touchent principalement les adultes, en moyenne autour de 45 ans, avec une prédominance chez les femmes. Les modifications génétiques à l'origine de ces tumeurs restent méconnues.

Pour mieux comprendre les bases génétiques de ce type de tumeurs, les chercheurs de l'ICM ont analysé, grâce au séquençage de nouvelle génération, 16 gliomes chordoïdes afin d'identifier d'éventuelles mutations récurrentes. Ils ont ainsi caractérisé le profil moléculaire de ces tumeurs et mis en évidence une mutation constante, présente dans tous les gliomes chordoïdes analysés et jamais décrite auparavant dans aucun autre type de tumeur humaine. Cette mutation caractéristique et singulière modifie l'activité enzymatique de la protéine kinase C alpha (PKC α) et induit la prolifération cellulaire, en particulier des cellules d'origine de ces tumeurs : les astrocytes et les tanocytes. La caractérisation fine des conséquences de cette mutation est en cours. Elle pourrait apporter des informations supplémentaires sur les mécanismes de développement de ces tumeurs et ouvrir des perspectives thérapeutiques ciblant spécifiquement les processus perturbés dans ce sous-type rare de gliomes.

6. Focus sur les activités de valorisation et de formation

L'IHU **Imagine** a lancé depuis 2016, avec l'Université Paris Descartes, HEC Paris et l'École Polytechnique, le programme Bioentrepreneurs qui permet à des étudiants motivés par le désir d'entreprendre dans la santé d'aller confronter leurs connaissances à la réalité de la création d'une entreprise innovante fondée sur de vrais actifs, expérimentaux, technologiques ou issus de l'observation de véritables besoins. Les étudiants, futurs médecins, pharmaciens, ingénieurs ou entrepreneurs viennent y compléter leurs parcours académiques afin d'acquérir une vision transversale de l'entrepreneuriat biomédical.

Soutenu par la Fondation Bettencourt Schueller, le programme est dirigé par le Pr Olivier Hermine, directeur de laboratoire à Imagine et chef du service d'hématologie adulte à

l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. Cette approche unique combine "*learning by doing*" et travaux en petites équipes aux compétences complémentaires pour répondre aux besoins d'entrepreneurs dans le monde de la science et de l'hôpital, mais aussi à ceux de la *healthtech*, un secteur en pleine croissance au croisement de la science, la santé, la technologie et le business. Alors que la 3ème promotion du Master Imagine Bioentrepreneur est lancée en 2018, 4 start-ups ont été créées ou sont en cours de développement à la suite de ce programme.

7. Focus sur les activités de soin et formation

Le 28 novembre 2018, les équipes de l'**IHU Liry**c ont installé le 100^{ème} stimulateur MICRA© commercialisé par Medtronic. MICRA© est le plus petit stimulateur cardiaque mini-invasif au monde (un dixième de la taille d'un pacemaker classique). Il est mis en place directement dans le cœur via un cathéter inséré dans la veine fémorale. Une fois positionné, le stimulateur cardiaque est solidement attaché aux parois du ventricule. Fixé par de petites ancrs, il délivre les impulsions électriques qui régulent le rythme cardiaque grâce à une électrode située à l'extrémité du dispositif et ne nécessite donc plus l'utilisation de sondes pour se connecter avec le cœur. Les pacemakers mini-invasifs représentent une avancée majeure en matière de stimulation cardiaque, la technique d'implantation innovante et la taille du dispositif permettant de réduire le temps d'intervention ainsi que la durée de convalescence des patients. C'est en 2014 que le Dr Philippe Ritter avait réalisé la 1^{ère} implantation sur un patient. Depuis, une école de formation, ouverte fin 2015 à Liry c en collaboration avec Medtronic, forme les cardiologues français et européens à son implantation optimale grâce à des cours théoriques, la pratique expérimentale et l'observation en clinique. Elle conforte encore la position de Liry c en tant que centre de référence à l'échelle internationale pour la stimulation cardiaque.