

Stratégie nationale de recherche

Recherche clinique

Ce document a été préparé avec la participation des experts de Recherche Clinique de l'ITMO Santé Publique

Serge Adnot, ITMO Immunologie, Hématologie, Pneumologie

Francis Berenbaum, ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition

Christian Chabannon, ITMO Cancer

Jean- Marc Chalopin, ITMO Immunologie, Hématologie, Pneumologie

Geneviève Chêne , ITMO Santé Publique

Jacques Demotes, ECRIN

Daniel Fagret, ITMO Technologies pour la Santé

Odile Launay, Réseau National des Centres D'investigation Clinique

Marion Leboyer, ITMO NeuroSciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

Stéphane Lehéricy, ITMO NeuroSciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

Vincent Lévy, ITMO Cancer

Claire Lévy-Marchal , ITMO Santé Publique

Jean-Paul Moatti, ITMO Santé Publique

Richard Moreau , ITMO Circulation, Métabolisme, Nutrition

Olivier Rascol, Réseau National des Centres D'investigation Clinique

Pascal Roy, ITMO Santé Publique

Eric Vicaut, ITMO Technologies pour la Santé

Yazdan Yazdanpanah, ITMO Microbiologie et Maladies Infectieuses

INTRODUCTION

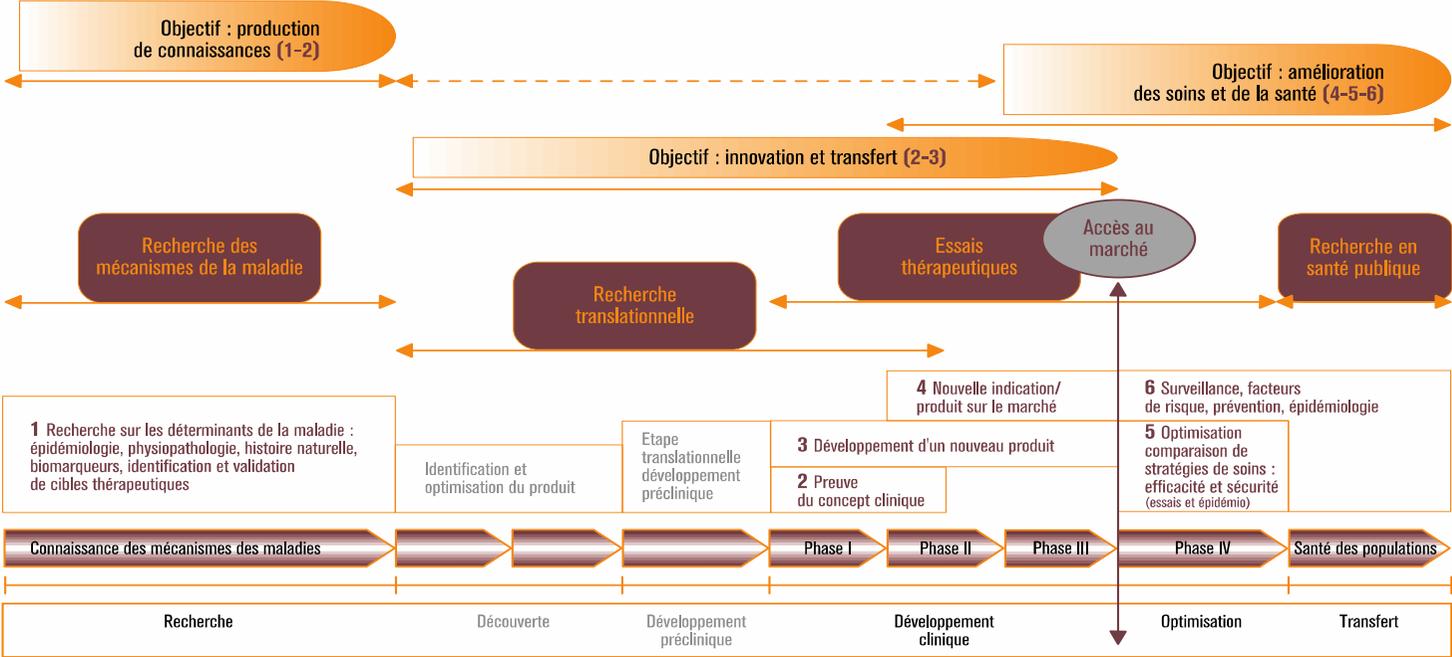
La présente contribution émane de l'ITMO Santé Publique d'AVIESAN mais s'appuie pour l'essentiel sur les réflexions du Comité d'Experts inter-ITMOs dédié à la recherche clinique.

La recherche clinique est située à l'interface de multiples acteurs : entre l'hôpital, l'Université et les organismes publics de recherches (EPST), entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie, entre pilotage administratif et pilotage scientifique, entre financement 'santé' et financement 'recherche'. De ce fait, elle est souvent perçue comme une recherche appliquée, et à tort moins gratifiée dans certaines instances scientifiques d'évaluation que les travaux fondamentaux. Elle est aussi est par ailleurs perçue comme une activité onéreuse. Une autre particularité de la recherche clinique est son horizon temporel qui implique fréquemment des périodes de suivi de plusieurs années et diffère d'autres domaines de la recherche dans les sciences de la vie et en santé aux résultats plus « immédiats ».

La recherche clinique se définit comme la recherche biomédicale effectuée à partir de données recueillies sur des participants humains, avec ou sans intervention (thérapeutique ou diagnostique). Elle correspond donc à un spectre large d'activités, souvent intriquées car une étude donnée peut avoir plusieurs objectifs – par exemple un essai thérapeutique de médicament comportant aussi une recherche sur le mécanisme de la maladie. Il est toutefois nécessaire, pour analyser et proposer une clarification du rôle des différents acteurs de la recherche clinique en France, d'opérer certaines distinctions.

L'excellence de la recherche clinique française est soutenue par la qualité et l'expertise des investigateurs en lien fort avec les structures de recherche clinique publique d'Aviesan, et de l'Inserm en particulier. La recherche clinique pâtit néanmoins d'opérateurs différents, de structures riches mais fragmentées et parfois redondantes et d'un financement aux sources multiples mais presque toujours partiel et souvent trop court dans le temps.

Une typologie des objectifs et composantes de la recherche clinique



1- Enjeux de la Recherche Clinique

1.1- Enjeux stratégiques

La recherche clinique, telle que très largement définie ci-dessus, peut avoir 6 types d'objectifs, un projet particulier pouvant poursuivre simultanément plusieurs de ces objectifs :

1 la connaissance des déterminants de la maladie : recherche physiopathologique, étude de l'histoire naturelle de la maladie, identification de biomarqueurs diagnostiques, identification de potentielles cibles thérapeutiques. Les techniques sous-jacentes incluent la biologie, la génétique, l'imagerie, mais aussi l'épidémiologie lorsque l'étude porte par exemple sur l'identification de facteurs de risque (environnementaux ou comportementaux) en tant que déterminants de la maladie. Il s'agit d'une recherche visant à produire des connaissances, au même titre que l'étude de modèles cellulaires ou d'animaux transgéniques. Classiquement cette recherche d'amont est menée par les institutions académiques, mais les industriels s'intéressent de plus en plus précocement au mécanisme de la maladie afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles fiables. Cette recherche génère avant tout de la connaissance, avec éventuellement un impact pratique sur la santé dès lors qu'elle débouche sur des innovations en matière de produits ou procédures de prévention, de diagnostic ou de traitement. Cette recherche prend une place croissante dans la collaboration entre le secteur académique et les industriels.

2 la recherche translationnelle, incluant la preuve du concept clinique représente, une fois identifiée la cible thérapeutique potentielle, l'étape de découverte et d'optimisation du produit, puis son développement préclinique et les premières étapes du développement clinique. Cette étape, à forte attrition, volontiers comparée à une 'vallée de la mort', a pour objectif direct l'innovation. Il s'agit classiquement d'une activité industrielle. Cependant l'émergence d'une capacité de recherche translationnelle en milieu académique (dont la mise en place d'Instituts Hospitalo-Universitaires -IHUs- par grands domaines a constitué une avancée récente en France), ou en partenariat avec des PME de biotechnologie ou de dispositif médical, fait qu'un nombre substantiel d'études de preuve du concept clinique sont maintenant initiées par des investigateurs académiques – en particulier dans le domaine des biopharmaceutiques ou des biothérapies. Cette recherche génère des connaissances tout en constituant directement une étape du développement de produits innovants.

3 le développement clinique d'un nouveau produit de santé (phases I-II-III) jusqu'à l'accès au marché, relève dans la majorité des cas d'un promoteur industriel (grand groupe ou PME), avec toutefois une composante académique en particulier dans les biothérapies et les phases précoces, enjeu majeur de l'innovation thérapeutique où l'expertise du milieu académique est recherchée tant dans la composante méthodologique que celle de l'investigation et des outils. Cette recherche profite donc directement au développement industriel et économique en promouvant l'innovation, et les patients en sont bien entendu les premiers bénéficiaires.

4 l'exploration de nouvelles indications pour un produit déjà commercialisé

(« repurposing trials »). Il s'agit typiquement d'études de phase II-III initiées par des investigateurs académiques (plus rarement par l'industrie, surtout quand il y a une incitation en termes d'extension du brevet, ce qui est souvent le cas en pédiatrie). Elle vise à établir de nouvelles indications pour des produits existants dans les maladies rares, les cancers, ou pour de nouvelles populations.

5 l'optimisation des stratégies de prise en charge (comparaison de stratégies thérapeutiques faisant partie du soin courant, avec des produits déjà sur le marché ou des procédés établis par la pratique, ou comparaison de stratégies incluant diagnostic et prise en charge). Ces études sont essentiellement initiées par des investigateurs académiques. Leur objectif est de déterminer quelle est la meilleure stratégie de prise en charge en termes de sécurité, d'efficacité clinique et de rapport coût/efficacité. Cette recherche, par essence indépendante du fabricant, centrée non pas sur le produit mais sur le patient profite donc aux patients, aux professionnels de santé, et aux autorités de santé (HAS, ANSM). Elle contribue à améliorer l'état de santé de la population et optimiser la prise en charge médicale et l'allocation des ressources aux soins. Elle s'appuie le plus souvent sur des essais de stratégies qui reposent sur un grand nombre de patients pour lesquels une collaboration multicentrique, voire multinationale, est nécessaire.

6 enfin les études portant sur la santé des populations ont pour objectif principal la surveillance de la maladie dans une perspective d'identification des facteurs de risque et de prévention. Cette activité s'appuie sur les outils de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales, comme les cohortes de patients ou en population générale. Il convient de distinguer les grandes cohortes, instruments construits pour répondre à plusieurs questions dont la plupart des hypothèses ne sont pas définies par avance, des cohortes (souvent de moindre taille) destinées à répondre à une question précise et à tester des hypothèses d'intervention. En dépit des progrès permis par les Investissements d'Avenir dans ce domaine, la question du volume et de la pérennité de du financement des cohortes demeure posée. Cette activité de recherche à la fois clinique et épidémiologique profite essentiellement au système de santé, dans toutes ses composantes.

7 Les essais européens

Les essais d'optimisation de prise en charge ou de nouvelles indications de molécules anciennes vont prendre de plus en plus d'importance dans les années à venir. Ils nécessitent l'inclusion d'un grand nombre de malades associée au savoir-faire d'investigateurs expérimentés. Ces essais seront donc nécessairement européens, et la plupart du temps à promotion académique. Ce fait est encore plus évident dans les maladies rares où tester un médicament en vue de son indication spécifique ne se conçoit qu'à l'échelon européen. Cette approche nécessite des réseaux d'investigateurs, des structures d'investigation et le lien vers les structures européennes. C'est ce que fait ECRIN (voir plus bas), hébergé par la France. Malheureusement, la France n'a été porteur d'aucun des grands essais financés par le 7^e PCRD lors de l'appel d'offres de 2010.

1.2-Enjeux structurels

1.2.1- Les structures de recherche clinique

a Infrastructures

En recherche clinique, le besoin d'équipement reste moindre que dans d'autres domaines des sciences de la vie et de la santé, mais la pérennité organisationnelle des structures de support est capitale pour maintenir le savoir-faire, s'appuyer sur l'expérience passée, et pour assurer la continuité dans le recueil et le traitement des données (comme me déjà mentionné, la quasi-totalité des essais cliniques dure plusieurs années). Un financement récurrent de l'infrastructure est donc nécessaire mais la part entre ce qui relève de l'infrastructure et ce qui relève des projets spécifiques d'étude varie considérablement d'un pays à l'autre. De plus le financement de l'infrastructure inclut dans certains pays l'accès aux services de soins eux-mêmes, qui apparaissent gratuits pour l'utilisateur (c'est le cas des projets acceptés, sur la base de l'excellence scientifique dans le portefeuille du NIHR-CRN anglais, qui supporte dans ce cas les coûts d'investigation).

Les premiers **Centres d'Investigation Clinique (CIC)** ont été créés en 1992. Ces centres apportaient des moyens nouveaux pour renforcer et promouvoir autour d'un projet scientifique animé par des investigateurs, chercheurs et cliniciens, les applications de la recherche d'amont au profit des malades. Il existe désormais un CIC dans la quasi-totalité des CHUs en France, qui relèvent de la double tutelle de la DGOS et de l'INSERM. Quarante-et-un CIC sont organisés autour de 54 modules (qu'ils soient pluri-thématiques, ou spécialisés en biothérapies, innovations technologiques ou en épidémiologie clinique) et d'une dizaine de réseaux nationaux que nous envient bien des pays.

Leur activité embrasse l'ensemble du continuum de la recherche clinique et translationnelle, depuis ses interfaces avec la recherche fondamentale jusqu'à ses applications en Santé Publique. Les CIC agissent ainsi "à double sens", facilitant l'accès des cliniciens et des malades aux progrès de la recherche d'amont comme l'accès des chercheurs fondamentalistes aux investigations chez l'homme sain ou malade.

Tous les CIC sont ouverts aux investigateurs et promoteurs d'origines diverses (institutionnelle ou industrielle) pour réaliser des recherches portant sur l'homme sain ou malade, dans des domaines aussi divers que la physiologie, la physiopathologie, la génétique, la recherche thérapeutique, la technologique, l'épidémiologie... Leur objectif principal reste de favoriser la production de données scientifiques médicales nouvelles, collectées dans des conditions optimales de qualité et de sécurité, et d'en faciliter l'application aux malades grâce à leur expertise scientifique, à leur compétence logistique et technique et à leur action de formation des médecins, des pharmaciens et des professions paramédicales à la recherche clinique.

Vingt-huit **Centres de Recherche Clinique (CRC)** ont été créés par un appel d'offre de la DGOS en 2011 s'adressant à tous les établissements de santé. Les CRC sont des outils définis comme purement dédiés à la réalisation de la recherche clinique, à l'acquisition de données, à l'aide aux inclusions et à la coordination logistique des moyens dédiés à l'investigation. Ils sont chargés d'assurer une mission spécifique d'appui à l'activité de recherche clinique au niveau local par leur rôle de plateforme institutionnelle d'aide à la recherche clinique, d'appui à l'inclusion et à la réalisation des essais et d'interface investigateur / patient ou volontaire sain. En pratique, leur mise en place a contribué à

renforcer le maillage de l'infrastructure de recherche clinique sur l'ensemble du territoire national mais a pu alimenter une complexification et une difficulté de coordination entre structures institutionnelles différentes.

b Des réseaux

L'activité en réseau donne aux CIC une dimension de recherche interactive avec l'amont, les structures de recherche académiques et industrielles et avec l'aval avec les services des CHU, les réseaux d'investigateurs et les structures ville-hôpital. Cette activité, initiée depuis 2005 est encore en construction mais certains réseaux sont déjà d'envergure internationale et de grande visibilité par des publications d'excellence qui ont influencé les pratiques cliniques. Les réseaux de recherche clinique structurés favorisent l'émergence et surtout la réalisation de nouveaux projets dans des conditions optimales de qualité et d'efficacité.

Cette activité en réseau est déjà solidement ancrée avec les Instituts Thématiques Multi-Organismes d'AVIESAN et aussi avec les Centres de Maladies Rares. Certains de ces réseaux sont également financés par le CeNGEPS, structure partenariale entre secteur public et industrie, et contribuent ainsi à la recherche clinique industrielle.

c Grandes plateformes de Recherche Clinique : F-CRIN

La Plateforme de recherche clinique « *F-CRIN/French clinical research infrastructure network* » est l'un des lauréats de l'édition 2010 de l'appel à projets: « *Infrastructures Nationales en biologie et en santé* » lancé par l'Agence Nationale de la Recherche. L'initiative s'inscrit dans le cadre des « Investissements d'Avenir » pour la recherche et l'innovation.

« F-CRIN » associe les grands opérateurs de recherche clinique, qu'ils soient publics avec les Universités, l'Inserm et les représentations hospitalières, ou privés avec ARIIS¹ représentant les industries de santé. L'implication des Universités représentées par leur conférence démontre l'intérêt qu'elles portent à la recherche clinique et l'implication de leurs personnels hospitalo-universitaires.

L'objectif de F-CRIN est de renforcer la compétitivité française dans des domaines ciblés à forte valeur scientifique ajoutée :

- essais cliniques de taille critique, capables de rivaliser dans la compétition internationale pour assurer la mise en œuvre, le déroulement et l'analyse des études, en particulier académiques, sur les stratégies diagnostiques ou thérapeutiques. F-CRIN contribuera ainsi à promouvoir à l'Europe et à l'international les organisations, les structures et les thématiques où la France est la plus performante, et capables de prendre en charge un essai de sa conception jusqu'au traitement des données
- études de preuve de concept en phase précoce, en particulier en partenariat avec l'industrie, ceux dont la complexité nécessite le recours à des compétences et des techniques de pointe, la France a des atouts et une carte à jouer. C'est un segment d'excellence à soutenir en priorité

1.2.2- Ouverture à l'Europe

¹ ARIIS : Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) est une infrastructure pan-Européenne distribuée, dotée d'un statut d'organisation internationale, s'appuyant dans chaque pays sur un partenaire scientifique constitué d'un réseau national d'infrastructures coordonné par un hub (c'est F-CRIN pour la France). Son objectif est de faciliter les essais académique paneuropéens. ECRIN offre des services coordonnés à travers les infrastructures et les unités de recherche clinique nationales. ECRIN est actif depuis 2009 et a déjà coordonné une vingtaine d'essais paneuropéens. Tout d'abord financé par les programmes cadre européens (6° puis 7°), ECRIN va devenir une des premières ERIC (European Research Infrastructure Consortium) dont les membres fondateurs sont la France, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Entièrement dédiée à la recherche clinique, ECRIN est un réseau de 23 pays offrant des services distribués destinés à aider les promoteurs d'essais paneuropéens dans le montage et le déroulement de leurs études. F-CRIN en représente la composante française et a donc l'ambition d'aider les investigateurs et les promoteurs français à accroître la place des essais européens à portage français.

2 Etat des Lieux

2.1- Forces

2.1.1- Excellence des CIC

Dès leur création, le principe d'une évaluation quadriennale sur le modèle de l'évaluation des unités de recherche de l'INSERM sur lesquelles ils s'appuyaient a été retenu pour les CIC. Cette culture et cette démarche d'évaluation ont constitué l'un des points déterminants de la vie et du développement des CIC.

Près de 5 000 protocoles ont été réalisés dans les CIC entre 2008 et 2012, soit une moyenne de *20 projets par module et par an*. Les domaines d'investigation dans lesquels ces projets ont été conduits intéressent en premier lieu les Neurosciences, le Cancer et les Maladies Cardiovasculaires et la thématique Métabolisme-Nutrition. Globalement, 58 % de ces protocoles concernent des protocoles de recherche clinique évaluant des interventions thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou du domaine des dispositifs médicaux ou des biothérapies ; 25 % de ces protocoles intéressent le champ de la recherche « mécanistique » et « physiopathologique », alors que 17 % concernent l'épidémiologie.

Ces protocoles ont été financés par l'industrie dans 37 % des cas, par des organismes institutionnels ou des associations dans 22% des cas, par le PHRC dans 19 % des cas, par un CHU dans 11 %. Seulement 2 % des projets ont été financés par l'appel d'offre INSERM/DGOS de recherche clinique translationnelle, 2 % par l'ANR et 1 % par des appels d'offre européens.

Au cours des 5 années 2008-2012, plus de 4 000 publications scientifiques ont découlé de l'activité développée dans les CIC. La qualité de cette production scientifique est illustrée par le fait que 33 % de ces publications l'ont été dans des journaux de facteur d'impact supérieur à 5, alors que 18 % l'ont été dans le " top 10% " des journaux de la discipline correspondante et 5 % dans le " top 1%." Ces performances sont clairement

au-dessus de la moyenne des standards bibliométriques internationaux en matière de recherche clinique.

2.2- Faiblesses

2.2.1- Modalités de financement

Les modalités de financement de la recherche clinique, que ce soit pour les infrastructures comme pour les projets souffrent de leur excessive fragmentation. Les CIC sont financés à la fois par la DGOS (majoritairement) et par l'Inserm. Les réseaux peuvent prétendre à trois sources de financement public. Pour ce qui est des projets, on peut recenser au moins une douzaine de sources pour la recherche académique sans compter les fondations et sociétés savantes. Une part majoritaire de ces financements relève de la DGOS qui assure la gestion de fonds émanant de l'Assurance Maladie.

Parallèlement à cette fragmentation, la recherche clinique souffre de la segmentation thématique, voire géographique de ces financements. Cette situation contribue au "mille-feuille" qui sous-tend aujourd'hui la réalisation de tout projet d'essai ou d'étude de grande envergure générant une complexité de gestion et administrative, un manque de lisibilité tant pour les investigateurs que pour les financeurs et une incertitude sur l'obtention des montants totaux indispensables alors que le projet est déjà initié.

2.2.2- Multiplicité des structures

La multiplicité des structures de recherche clinique rend complexe le paysage de la recherche clinique française et nuit à sa lisibilité à l'extérieur. Certains promoteurs sont nationaux tel l'Inserm, d'autres sont régionaux tel les DRCI qui sont rattachées aux CHU ou à d'autres établissements de santé, elles-mêmes réunies régionalement au sein des GIRCI. Le même phénomène a été renforcé avec la création des structures additionnelles de recherche clinique comme les CRC, déjà mentionnée plus haut.

Ce mouvement va à l'encontre du souhait des investigateurs et des industriels qui espèrent la création d'un "guichet unique" où le continuum de la recherche clinique pourrait être traité avec des structures, des compétences et des moyens méthodologiques d'investigation, statistiques et administratifs compétitifs au plan européen et international.

3 Propositions

1. Corriger les défauts de financement pour la recherche translationnelle et pour l'infrastructure des cohortes cliniques

- Le défaut de financement le plus patent concerne le financement public pour les projets (précliniques, mais aussi en partie cliniques) de recherche translationnelle en France. Cette recherche constitue clairement une priorité scientifique internationale, comme l'illustre par exemple la récente création par les NIH américains d'un National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) doté d'un budget annuel de 575 millionsUS\$². Elle est un maillon clé de la chaîne de l'innovation biomédicale. Pourtant, en l'état actuel, la plupart des projets de recherche translationnelle ne « cadrent » pas avec les principales sources de financement : trop « aval » pour les appels à projets « blancs » de l'ANR, trop « amont » pour le PHRC. Pourtant, les investissements d'avenir ont créé six IHU (ainsi que l'infrastructure Neuratris et un IRT) dont la mission centrale est précisément d'agir comme des infrastructures de recherche translationnelle, permettant à des projets issus du secteur académique de s'y dérouler pour développer de nouveaux produits de santé au sein du secteur public et promouvoir les partenariats public/privé aux fins d'innovations. Seul l'appel RPIB de l'ANR finance explicitement des projets translationnels, mais ils doivent être pilotés par une PME. Ceci a un impact sur le potentiel de valorisation et de transfert du secteur académique, y compris pour l'étape clinique finale qui consiste en la preuve du concept clinique. L'AAP Inserm/DGOS de recherche clinique translationnelle ne couvrirait pas les étapes à haut risque du développement préclinique, et son volume financier n'est pas à la hauteur des enjeux. Une démarche a été engagée au cours de l'année 2012 pour **étendre l'AAP recherche clinique translationnelle**, au-delà de la DGOS et de l'INSERM, d'une part à l'ensemble des partenaires d'AVIESAN, d'autre part à la programmation de l'ANR. Ceci devrait permettre une montée en puissance, les besoins estimés s'établissant au **quadruplement des financements actuels pour atteindre 12M€/an** en régime de croisière.
- Comme mentionné ci-dessus, les avancées récentes pour assurer la pérennité de la collecte des données longitudinales pour de « grandes cohortes » n'ont pas résolu ce même problème pour les multiples recherches cliniques longitudinales indispensables pour répondre à de nombreuses questions permettant d'optimiser la prise en charge des principales pathologies. Il est indispensable de mettre en place **un dispositif spécifique pour les cohortes cliniques**, soit à travers un appel d'offres propre, soit à travers un fléchage inclus dans le PHRC.

² Source: NIH Press Release – 3 May 2012

<http://www.nih.gov/news/health/may2012/od-03.htm>

2. Réduire la segmentation excessive des dispositifs

Le PHRC a débuté en 1992 comme un AAP national unique finançant la recherche clinique sur la base d'un projet de recherche bien défini. Il a joué un rôle précurseur car, à cette époque, le mode de financement public de la recherche clinique reposait avant tout sur la décision individuelle d'investigateurs d'y consacrer une part des dotations récurrentes d'unités de recherche relevant des universités ou des organismes. En Europe, il a aussi joué un rôle précurseur car le financement public de la recherche clinique était à cette époque peu répandu.

Cependant il a connu par la suite une segmentation qui peut sembler préjudiciable à l'excellence scientifique. En réduisant le champ de la compétition entre les projets, de bons projets peuvent ne pas être retenus tandis que d'autres projets sont susceptibles d'être sélectionnés pour des raisons principalement liées à leur thématique ou à leur origine géographique.

Cette tendance à la segmentation est certainement favorisée par le fait que seule une minorité de dispositifs, correspondant à des montants de financement limités (comme l'AAP recherche clinique translationnelle DGOS/INSERM), relèvent d'une gouvernance conjointe entre la santé et la recherche.

La solution la plus radicale serait de **constituer un appel à projet unique de recherche clinique, alimenté par la conjonction de toutes les sources de financement 'recherche', santé' et 'industrie et partenariats'**. Le Swedish Research Council fonctionne de cette façon, recevant des fonds de différents ministères pour organiser un AAP unique. Sans forcément aller jusque-là, il est indispensable de redéfinir les champs respectifs, d'assurer une meilleure complémentarité entre les dispositifs de financement (et c'est en ce sens que s'inscrivent les différentes propositions d'évolution contenues dans ce rapport) et à l'intérieur d'un même dispositif, de proposer des découpages qui garantissent la comparabilité de l'ensemble des projets relevant d'un même domaine.

- **Segmentation géographique**

Le PHRC a été scindé à la fin des années 90 en un AAP national, en partie thématiqué, et un PHRC régional, puis interrégional, souvent plus ouvert dans ses choix thématiques. Cependant ces enveloppes inter-régionales sont fixées a priori, et tendent à multiplier les projets sous-financés. La sélection ne porte pas nécessairement sur les meilleurs projets à l'échelon français, ce qui n'incite pas les régions à attirer les meilleurs talents, et ne prépare pas non plus à entrer dans la compétition internationale.

La question de la segmentation régionale mérite une évaluation sur le long terme. Plutôt que de réduire la compétition à une région, au risque de l'enkyster dans un environnement faiblement compétitif, il serait préférable d'utiliser ces moyens dans un AAP national, souple et évolutif dans le temps, pour promouvoir des projets émergents, ou apporter un soutien transitoire (3 ans) à des thématiques en émergence.

- **Segmentation thématique**

Avec la création de l'INCa, le PHRC a été scindé en PHRC cancer et hors-cancer, avec les mêmes inconvénients que la segmentation géographique car ici aussi les montants des enveloppes respectives sont fixés a priori. De même, le PHRC ne couvre pas les domaines d'intervention de l'ANRS. Les STIC font l'objet d'un AAP distinct du PHRC, alors même que ces projets pourraient faire l'objet d'un seul et même AAP, avec par exemple un fléchage par la Haute Autorité de Santé (HAS) de thématiques qui nécessitent une évaluation comparative efficacité/ sécurité ou coût/bénéfice. Enfin l'ANSM vient de lancer son AAP, mais il eut également été possible d'allouer ce montant à un fléchage, au sein du PHRC, de projets concernant la sécurité et l'évaluation du médicament.

3. Assurer la cohérence d'ensemble des programmes thématiques

Certains programmes sont thématiques par essence du fait qu'ils relèvent d'agences spécialisées sur des pathologies particulières (ANRS, INCA). Quant à eux, l'ANR comme le PHRC ont pour habitude d'associer des programmes thématiques ou des fléchages, volontiers en phase avec les plans nationaux santé..

En pratique, le PHRC est assez 'blanc' tant sur le plan thématique que concernant les catégories de recherche soutenues (qui vont des études du mécanisme de la maladie aux biomarqueurs, aux essais randomisés, et aux études portant sur l'organisation des soins). En revanche d'autres programmes sont fortement thématiques ; c'est le cas par exemple de l'AAP 'investigator-driven clinical trials' du 7^ePCRD.

S'il est parfaitement légitime de se donner les moyens de privilégier une thématique donnée du fait d'une crise sanitaire, d'une priorité de santé publique ou des nécessités de renforcer un domaine spécifique de recherche dans la compétition internationale, l'absence d'un pilotage cohérent, associant systématiquement santé et recherche, ne permet guère de faire évoluer les thématiques au cours du temps et de garantir que la thématisation ne conduit pas à déséquilibrer la dynamique d'ensemble de la recherche et à sous-dimensionner d'autres domaines importants.

3. Homogénéiser les modalités d'évaluation des projets

- La pratique dans de nombreux pays (Allemagne, 7^ePCRD, IMI, etc.) est d'effectuer une sélection à deux tours, avec une première évaluation sur la base d'un synopsis, puis une seconde sur la base du protocole complet. Ceci permet d'économiser beaucoup de ressources dans le processus de sélection.
- Pour les essais cliniques, il est indispensable de disposer du protocole complet, au moins pour le second tour d'évaluation. Ceci signifie qu'il est difficile d'employer le même panel d'experts pour les essais cliniques et pour le reste des recherches biomédicales. Cependant il faut aussi réduire autant que possible la segmentation. Une possibilité serait de faire un premier tour commun, puis un second tour avec un panel spécifique pour les projets cliniques.

- Le standard international est enfin de recourir à un jury international et donc de demander une rédaction des projets en langue anglaise. Ceci a au passage l'avantage de préparer les équipes à déposer aux AAP du 7ePCRD.
- Comme mentionné ci-dessus, la séparation du soutien aux infrastructures en deux appels d'offres distincts (CIC/CRC) conduit à une multiplication des structures qui ne répond pas forcément, en pratique, à des différences fonctionnelles marquées.
- Enfin la transparence de l'évaluation, avec la mise à disposition systématique d'un rapport d'évaluation explicitant les forces et les faiblesses du projet est nécessaire pour faire progresser les équipes.

4. Trouver le bon équilibre entre financement 'intramural' et 'extramural'

Le PHRC a été créé à une époque où le modèle de financement essentiel en France correspondait à une modalité que l'on pourrait qualifier d'intramurale, c'est-à-dire dans laquelle chaque institution finance, via essentiellement des salaires, des équipements et de la dotation récurrente, ses propres équipes de recherche. En matière de recherche clinique, ce modèle essentiellement « intramural » pouvait réduire le nombre d'équipes prêtes à s'engager dans cette recherche en général, dans ses domaines les plus à risque et, comme la segmentation des dispositifs évoquée ci-dessus, réduisait le champ de la compétition inter-projets.

Depuis l'avènement de l'ANR (et l'accroissement du budget du PCRD qui distribue en France plus d'argent que l'ANR), la situation s'est modifiée, avec une insistance vers le financement sur projet (ce en quoi le PHRC était précurseur) mais aussi une culture de financement extramural : l'ANR finance par exemple les projets sélectionnés par ses jurys d'experts, indépendamment de la nature de l'institution qui soumet le projet (Université, Hôpital, INSERM, Pasteur, PME, etc...).

La recherche clinique se trouve de ce point de vue dans une situation particulièrement exacerbée d'asymétrie : le PHRC finance selon une logique intramurale les projets réalisés en milieu hospitalier puisque la nécessité d'un investigateur principal médecin hospitalier et d'une promotion hospitalière en sont la condition, tandis que les autres financeurs supportent les projets quelle que soit l'institution-hôte. Cette différence dans les conditions d'éligibilité des investigateurs porteurs des projets est l'une des raisons qui font que l'Université et les laboratoires de recherche (en particulier CNRS) ne comportant pas de cliniciens exerçant dans un service hospitalier, n'ont pas accès direct au PHRC. Ces équipes restent dès lors peu impliquées dans la recherche clinique en France, à l'opposé de nombreux pays voisins où son expertise scientifique et méthodologique et sa dimension transdisciplinaire, par-delà le secteur médical, sont valorisées. Ce qui doit importer *in fine* pour le financeur est qu'il **sélectionne**, selon ses objectifs propres, **les projets porteurs du meilleur retour sur investissement, indépendamment du site institutionnel où la recherche est effectuée et gérée**. Là encore, une gouvernance conjointe santé/recherche des dispositifs ne pourrait que contribuer à un décloisonnement institutionnel porteur de gains en qualité et productivité scientifiques.

5. Renforcer la lisibilité de la recherche clinique académique vers l'Europe

La recherche clinique, comme d'ailleurs la recherche en santé publique, constitueront très certainement une des priorités mise en avant par les programmes de l'Union Européenne pour l'Horizon 2020 (2014-2020). Ainsi, l' European Medical Research Councils (EMRC) qui coordonne l'ensemble des organismes de recherche de l'Union Européenne dans le cadre de l'European Science Foundation a-t-il récemment diffusé son rapport sur « le transfert de la recherche médicale vers la pratique clinique » qui consacre l'essentiel de ses recommandations « *au renforcement d'une recherche clinique rigoureuse et de qualité capable de répondre aux attentes des patients, des professionnels de la santé et de la société, et dont les priorités devraient être guidées par les manques de connaissances et les incertitudes identifiées par des revues systématiques de la littérature scientifique sur les différents sujets* »³.

A cet égard, il est nécessaire que la France se donne les moyens d'initier de grands essais internationaux. En dehors des questions de financement, certaines infrastructures doivent être renforcées dans cette perspective européenne. C'est une des missions de F-CRIN qui pour atteindre ce but va soutenir de véritables réseaux de recherche clinique bien thématiques, avec des objectifs translationnels compétitifs et une ambition européenne clairement affichée. Ils seront aidés en cela par le développement de deux plateformes de ressources de haute performance pour le montage et le déroulement de larges essais d'intervention académiques ou industriels à haute valeur scientifique ajoutée. Ces infrastructures représenteront le pivot français du dispositif européen dédié à la recherche clinique inscrit sur la feuille de route des grandes infrastructures de recherche : **European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)**.

Dans cette démarche, il ne faudra pas oublier la réflexion nécessaire sur l'harmonisation des pratiques autour des coûts et de la qualité des essais pour faciliter le montage d'essais complexes et multicentriques que le promoteur soit français ou européen. Le succès d'un essai clinique dépend en grande partie de la qualité des investigateurs et des centres en recherche clinique. L'évaluation de cette qualité n'est à l'heure actuelle absolument pas standardisée alors qu'il sera nécessaire d'aboutir, à terme, à une certification des investigateurs et/ou des centres, valable au plan national.

6. Permettre le financement de grands projets

- Réduire le nombre de projets retenus et augmenter les montants alloués va aussi dans le sens d'un allègement du travail de sélection (les taux de succès au PHRC oscillent entre 30 et 45%, au-delà des 20 à 25% considérés en général comme gage de bonne sélectivité pour les projets retenus). Il serait souhaitable, pour des essais cliniques, de pouvoir allouer des montants allant de 1 à 5 millions, voire plus, pour permettre la réalisation de grands essais susceptibles d'avoir un fort impact non seulement en termes de publication, mais surtout sur le système de soins et sur la santé.
- Pouvoir réaliser de grandes études signifie aussi que, le cas échéant, ces financements puissent être mobilisés pour couvrir les coûts de l'investigation hors de France (au moins en Europe). Les études initiées en France doivent aller

³ EMRC, "Implementation of Medical Research in Clinical Practice" May 2011: www.esf.org/publications

au terme de leur recrutement et de leurs objectifs pour atteindre le niveau approprié de puissance statistique.

- Les grands projets ont indirectement une action structurante en permettant l'organisation de réseaux qui renforcent la capacité à mener ultérieurement d'autres essais académiques ou industriels.
- Enfin les systèmes d'évaluation de la recherche et des chercheurs doivent promouvoir la participation à de grands projets en valorisant l'obtention des financements nécessaires, et en prenant en compte tous les auteurs et acteurs de ces projets (par exemple la communauté de la physique des particules, habituée des grands projets, signe ses articles en ordre alphabétique, favorisant la collaboration plutôt que la compétition individuelle).

7. Renforcer l'usage de la recherche clinique comme instrument de support à la décision pour les autorités de santé

- Les essais cliniques comparant des stratégies thérapeutiques dans le cadre de leur autorisation (ou hors des conditions d'autorisation), ainsi que les études de pharmaco-épidémiologie sont des instruments de recherche en appui des politiques de santé publique. Il importe donc que les autorités de santé puissent commanditer ce type d'étude ou intervenir pour établir des priorités dans les AAP correspondants. En Italie, l'AIFA (qui regroupe les missions de l'ANSM, de l'HAS et du CEPS) a pris l'initiative de financer des essais cliniques indépendants, dont un certain nombre correspondaient à des questions fléchées par l'AIFA elle-même.
- En France l'HAS n'exploite pas la possibilité de commanditer, lorsque l'incertitude nécessite d'être levée, des essais cliniques comparant deux ou plusieurs stratégies thérapeutiques dans une affection donnée afin d'émettre des recommandations 'fondées sur la preuve'. **L'HAS devrait pouvoir flécher, dans un AAP commun, des questions qui ont impact sur ses recommandations, ou sur la décision de rembourser** (ce qui est en partie la mission des STIC actuellement, mais mériterait d'être mieux canalisé par les autorités de santé). Les autres acteurs du système de santé (patients, professionnels de santé) peuvent aussi être invités à intervenir dans le choix d'éventuelles priorités. Enfin la collaboration des agences avec leurs homologues internationaux serait aussi un moyen de gagner en puissance et en qualité de l'évidence, au bénéfice des patients et du système de santé français.

8. Favoriser le décloisonnement et la simplification institutionnelles pour assurer une couverture des besoins de financement sans duplication ni défaut de financement.

La condition *sine qua non* des évolutions proposées ci-dessus est d'assurer une clarification institutionnelle des dispositifs existants afin d'assurer leur complémentarité et leur cohérence d'ensemble.

Une première avancée consisterait à **garantir une gouvernance commune santé et recherche de tous les dispositifs** et ceci quelle que soit l'origine des financements mobilisés.

Une deuxième avancée serait de **supprimer les conditions institutionnelles d'éligibilité qui restreignent l'accès à certains dispositifs**. En particulier, l'appartenance au secteur hospitalier et la promotion hospitalière ne devraient plus être une condition exclusive pour le dépôt comme investigateur principal aux appels à projets PHRC et PREPS.

Une troisième avancée consisterait à **intégrer les financements en provenance des agences « thématiques »** (ANRS, ANSM, INCA etc.) **dans les appels à projets et appels d'offres généraux**, quitte à laisser ces agences leur liberté de choix quant au soutien apporté aux projets sélectionnés et à les associer activement à la programmation de ces appels généraux dont une partie devra être thématisée en fonction des besoins.

Ces avancées générales permettraient **d'aboutir à un paysage « simplifié »** du soutien public à la recherche clinique dont les grands traits seraient alors les suivants :

- **Un appel d'offres unique et des modalités d'évaluation communes pour les infrastructures de recherches cliniques (CIC, CRC)**, la différenciation entre ces structures qui devraient à l'avenir avoir une même dénomination (CRIC par exemple) se faisant sur la base de leurs capacités modulaires à remplir une ou plusieurs fonctions (recherche translationnelle, grands essais multicentriques internationaux, essais cliniques, appui méthodologique).
- **Un appel à projets de recherche clinique translationnelle** piloté par l'ANR, AVIESAN et la DGOS permettant une montée en puissance des financements consacrés à ce domaine.
- **Le maintien d'un dispositif spécifique pour les « grandes cohortes »** avec possibilité d'étendre autant que nécessaire leur nombre par rapport au périmètre identifié par les Initiatives d'Excellence.
- **Un redécoupage des appels à projets PHRC, PREPS, STIC, et des différentes agences sanitaires** de façon à assurer la comparabilité entre des types de projet relevant d'un même domaine et à mutualiser les différentes sources de financement des partenaires concernés. Ce redécoupage pourrait concerner les 4 domaines suivants :
 - **L'ensemble des recherches cliniques visant à comprendre les mécanismes de la maladie** regroupant les études physiopathologiques, les études interventionnelles hors essais thérapeutiques sur l'homme, et les études épidémiologiques des déterminants de la maladie.
 - **Les essais cliniques proprement dits** avec un budget combinant différentes sources. Ceci se justifie car les essais cliniques sont évalués sur la base de leur protocole, et il est difficile de les expertiser dans le même panel que des études de physiopathologie.
 - **Les cohortes cliniques et autres études de suivi longitudinal** visant à tester des hypothèses explicatives ou d'amélioration de la prise en charge thérapeutique (hors « grandes cohortes »).
 - **L'ensemble des recherches visant à optimiser le fonctionnement du système de soins** et la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques (avec une attention particulière à l'ouverture aux sciences humaines, économiques et sociales ainsi qu'aux questions d'amélioration de la sécurité du patient).

L'ensemble des propositions ci-dessus visent notamment à mettre la recherche française dans une meilleure position pour se saisir des opportunités qui vont être offertes dans la période 2014-2020 par l'insistance croissante sur la recherche clinique dans les programmes européens.