Attractivité de la France dans les essais cliniques industriels

Manon Girard

▶ **To cite this version:**

Manon Girard. Attractivité de la France dans les essais cliniques industriels . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01539639

HAL Id: dumas-01539639

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01539639

Submitted on 15 Jun 2017

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 JUIN 2017

PAR

Manon GIRARD

Née le 11 juin 1990 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE : ATTRACTIVITE DE LA FRANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES INDUSTRIELS

JURY :

Président : Dr Stéphane HONORE

Membres : Fabienne LE THOMAS
Dr Marc LAMBERT
Dr Sophie GRAND-PERRET

Faculté de Pharmacie
Aix Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

Mise à jour : 1/12/2015

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.	
CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

Mise à jour : 1/12/2015

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

Mise à jour : 1/12/2015

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)	
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU	
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER	
CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

Mise à jour : 1/12/2015

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

Mise à jour : 1/12/2015

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

Mise à jour : 1/12/2015

Remerciements

Je remercie vivement le docteur **Stéphane Honoré, Président et Directeur de Thèse**, Maître de Conférence Toxicologie Générale et Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie de Marseille, pour avoir soutenu ce projet et m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le Président et le directeur de cette Thèse.

Je remercie chaleureusement **Fabienne Le Thomas, co-directrice de Thèse**, Pharmacien Chef de Département au Centre International de Recherches Thérapeutiques France Afrique et Moyen Orient, au sein des Laboratoires Servier, pour avoir dirigé cette Thèse. Sa présence à mes côtés a été déterminante, dès le choix du sujet jusqu'à l'aboutissement de ce travail, par le temps qu'elle m'a consacré, ses conseils, ses remarques, ses corrections, son expérience.
Je remercie également Fabienne pour son rôle de maître d'apprentissage, la disponibilité, la gentillesse, l'investissement qu'elle m'a accordé pendant toute une année, ainsi que sa présence bienveillante le jour de ma soutenance de Master 2 à Montpellier.
Merci pour tout.

J'adresse mes sincères remerciements au docteur **Marc-Pascal Lambert**, Maitre de Conférence Droit et Economie de la Pharmacie à la faculté de Pharmacie de Marseille, pour son enthousiasme sur ce sujet de Thèse, et pour avoir accepté d'évaluer ce travail et d'être présent dans mon jury de Thèse.

Je remercie le docteur **Sophie Grand-Perret**, Chef de Projet au Centre International de Recherches Thérapeutiques France Afrique et Moyen Orient, au sein des Laboratoires Servier, pour avoir accepté de faire partie du jury de Thèse et d'être présente à la soutenance. Merci pour ses précieux conseils lorsque je ne savais pas par où commencer l'été dernier. Sophie, tu as été « une vraie coach » ! Merci pour ton aide sur la collection des données pour l'enquête du Leem l'année dernière et pour ta bonne humeur au sein du CECFO.

Je remercie le docteur Claire Thuillier, Chef de Projet, qui devait initialement faire partie du Jury de cette Thèse. Claire, ton nouvel emploi du temps ne t'a pas permis d'être présente aujourd'hui néanmoins je tiens à te remercier sincèrement pour nos échanges et ta gentillesse. Je te souhaite une très bonne continuation dans le sud.

Je remercie, Claire Sibenaler, responsable de l'enquête du Leem, pour avoir gentiment répondu à mes questions concernant les enquêtes du Leem. Merci Claire pour le temps que vous m'avez consacré.

Je remercie l'équipe du CECFO, pour mon année d'apprentissage à ses côtés. Ce fut un réel plaisir d'évoluer parmi vous. Je vous remercie d'avoir été enthousiaste tout au long de l'année sur ma réussite ainsi que sur l'avancement de la Thèse. Merci particulièrement à Nathalie pour sa précieuse documentation Inca et à Valérie pour la bibliothèque.

Je remercie le Département Etudes Cliniques des Laboratoires Servier, de m'avoir gentiment accueillie ces derniers mois.

Enfin, je dédie ce travail à toutes les personnes avec qui j'ai discuté de mon métier autour de la Recherche Clinique, ce qui a inspiré ce sujet de Thèse. C'est tout simplement parce que la plupart d'entre vous m'ont questionné sur ce qu'était « un essai clinique » et tout ce que ça engendrait, que je souhaitais réaliser une Thèse « dans l'actualité ».

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »

Table des matières

Remerciements **8**

Table des abréviations **14**

Introduction **16**

Partie I : La Recherche Clinique en France **18**

1. Le cadre réglementaire des Essais Cliniques en France 18
   1.1 Les lois référentes 18
      1.1.1 1964 : Déclaration d'Helsinki 18
      1.1.2 20 décembre 1988 : Loi Huriet-Sérusclat 19
      1.1.3 04 avril 2001 : Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil 20
      1.1.4 09 aout 2004 : loi relative à la politique de santé publique 20
      1.1.5 Les Bonnes Pratiques Cliniques 21
   1.2 Les autorités et comités français référents 22
      1.2.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament 22
      1.2.2 Les Comités de Protection des Personnes 23
      1.2.3 La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés 24
      1.2.4 Le Conseil National de l'Ordre des Médecins 24
2. Les études cliniques 25
   2.1 Les différentes phases de la Recherche Clinique 26
      2.1.1 Phase I : étude de la tolérance 26
      2.1.2 Phase II : étude de l'efficacité pharmacologique 27
      2.1.3 Partie III : étude de l'efficacité thérapeutique 27
      2.1.4 Partie IV : Après la mise sur le marché 28
   2.2 Les acteurs de la Recherche Clinique 28
      2.2.1 Promoteur 29
      2.2.2 Investigateur 29
      2.2.3 Attaché de Recherche Clinique 29

Partie II : La Position de la France dans la Recherche Clinique Internationale **31**

1. L'évolution de la France dans la compétition 31
   1.1 Les enquêtes du Leem: la place de la France dans la Recherche Clinique Internationale 31
      1.1.1 Qu'est ce que l'enquête Attractivité ? 32
      1.1.2 Comment est-elle réalisée ? 32
         a. Analyse quantitative des études réalisées en France 33
         b. Analyse comparative internationale 34
         c. Analyse qualitative comparatif tout pays 34
   1.2 Bilan des dernières décennies 35
      1.2.1 Les premiers constats 35
         a. Enquête 2002 35
         b. Enquête 2004 36
      1.2.2 La mise en place de la directive 2001/20/CE 37
         a. Enquête 2006 37
         b. Enquête 2008 37
      1.2.3 Un climat français mitigé 39
         a. Enquête 2010 39
         b. Enquête 2012 41
2. La place actuelle de la France 43
   2.1 Quelle est la place de la France dans les études internationales ? 43
   2.2 Quels sont les domaines où la France est la plus attractive ? 44
      2.2.1 Répartition du nombre d'études en France par aire thérapeutique 44
      2.2.2 Les performances de la France 45
         a. Performance toutes aires et phases confondues 45
         b. Performance par phase 46
         c. Performance par aire thérapeutique 46

2.3 La France dans la compétition avec le reste de l'Europe et du Monde 49
2.3.1 Les points faibles : les délais de mise en place 49
2.3.2 La perception des maisons-mères sur la France 50
2.4 Bilan de l'Attractivité française 51
2.4.1 Etat des lieux actuel 51
2.4.2 Les conséquences d'une baisse d'activité de recherche clinique en France 52
Partie III : Initiatives prises par la France pour améliorer son attractivité 54
A. Développer les moyens humains, matériels et financiers de la recherche clinique 54
1. Réorganisation de la recherche clinique : mise en place de structures 55
1.1 Création de structures 55
1.1.1 CIC 55
1.1.2 Innovation dans les établissements de santé 55
a. Les missions des DIRC 56
b. La réforme des hôpitaux 57
c. Les CRC 57
1.2 Le CeNGEPS 58
1.2.1 Le CSIS 58
1.2.2 Les enjeux du CeNGEPS 58
1.2.3 Les actions du CeNGEPS 59
a. Soutien de la recherche clinique auprès des GIRCI et des RIC 59
b. Les Réseaux d'Investigations Cliniques, un partenariat ville-hôpital 60
c. Améliorer la performance de la France 60
1.2.4 Le bilan positif de l'impact du CeNGEPS sur la recherche clinique industrielle 61
1.3 Création de l'ECRIN : une mobilisation européenne 61
1.4 Organisation des acteurs de la recherche clinique 62
2. Les plans nationaux, des actions pour améliorer la prise en charge dans des domaines thérapeutiques 64
2.1 Les plans Cancers 64
2.1.1 Le cancer, un défi de la Santé Publique 65
a. Plan Cancer 2003-2007 65
b. Plan Cancer 2009-2013 65
c. Plan Cancer 2014-2019 66
2.1.2 Les mesures du Plan Cancer 2014-2019 66
a. Guérir plus de personnes malades 66
b. Réorganiser le pilotage de la recherche 67
c. L'enjeu de la recherche fondamentale 68
d. Améliorer les démarches pour accéder aux traitements précoces 68
e. Renforcer la communication 68
f. Maintenir l'effort international 69
2.1.3 Les réseaux et équipes mobiles de recherche 69
2.1.4 Bilan de l'INCa 70
2.2 Les plans Maladies Rares 72
2.2.1 Le Plan National Maladies Rares 2005-2008 72
2.2.2 Le Plan Maladies Rares 2011-2014 73
2.3 Qu'en est-il des autres domaines thérapeutiques ? 74
2.4 La recherche au cœur de la stratégie France-Europe 2020 75
B. Difficulté de recrutement : améliorer la communication 76
1. Un système de santé ne nécessitant pas l'accès aux essais cliniques 76
2. L'image des essais cliniques 76
2.1 Les incidents pharmaceutiques 76
2.2 Premier accident mortel lors d'un essai clinique en France 77
2.2.1 L'essai clinique de Phase I à Biotrial 77
2.2.2 Conséquences de l'accident dans la recherche clinique 78
3. Méconnaissance et manque d'information 79
3.1 Sondage de l'institut Lilly 79
3.2 Questionnaire à plus petite échelle 81
4. Campagnes de sensibilisation 83
4.1 Améliorer l'information auprès du grand public 84
4.1.1 Mobilisation du CeNGEPS 84

4.1.2 Mobilisation des industries pharmaceutiques 84
4.2 Améliorer l'échange entre les professionnels de santé et le public 85
4.3 Diffuser des témoignages de participants 86
C. Mesures prises pour renforcer la réglementation tout en simplifiant les démarches administratives 87
1. Mise en place de la nouvelle réglementation 87
1.1 Quels sont les enjeux de cette nouvelle réglementation ? 87
1.2 Le contenu de la nouvelle réglementation 88
1.3 La France participant à la Phase Pilote de ce nouveau règlement 89
1.3.1 Déroulement de la soumission sous la Phase Pilote : 89
1.3.2 Bilan de cette Phase Pilote 89
2. Mise en place de nouvelles mesures en France pour renforcer l'attractivité : 90
2.1 Le Contrat Unique 90
2.1.1 Qu'est-ce que le contrat unique ? 91
2.1.2 Soumission du contrat unique 92
2.1.3 L'enjeu du contrat unique 92
2.1.4 Comment le contrat unique est-il accueilli ? 93
2.1.5 Quel avenir pour le contrat unique ? 96
2.2 Mobilisation du Conseil Stratégique des Industries de Santé 97
Conclusion : 98
Bibliographie : 100
Figures & Tableaux 106
Annexes : 107
Serment de Galien 115

Table des abréviations

Acoresca : Association des coordinateurs des réseaux de cancérologie

AFCROs : Association Française des entreprises de la Recherche Clinique et épidémiologique

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APhM : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de la Santé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CCPPRB : Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale

CHU : Centres Hospitalo-Universitaires

CIC : Centres d'Investigation Clinique

CLCC : Centres de santé privés de Lutte Contre le Cancer

CLIP^2 : Centres Labellisés Inca de Phase Précoce

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRC : Centres de Recherches Cliniques

CRF : Case Report Form

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DIRC : Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique

DRCI : Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation

ECRIN : European Clinical Research Infrastructures Network

EMA : European Medicines Agency

EMRC : Equipes Mobiles de Recherche Clinique

F-CRIN : French-European Clinical Research Infrastructures Network

GIP-CeNGEPS : Groupement d'Intérêt Public Centre National de Gestions des Essais de Produits de Santé

GIRCI : Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation

HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire

ICH : l'International Conference Harmonisation

IGAS : L'Inspection Générale des Affaires Sociales

INCa : Institut National du Cancer

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

Leem : Les entreprises du médicament

MERRI : Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

PHRC : Programmes Hospitalier de Recherche Clinique

PMND : Plan Maladies Neuro-Dégénératives

PNMR : Plan National Maladies Rares

REDIRECT : Réseau Diabète et Recherche Clinique Thérapeutique

RIC : Réseaux d'Investigations Cliniques

RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie

SIRIC : Site de Recherches Intégrées sur le Cancer

TEC : Techniciens d'Etude Clinique

Introduction

Conformément à l'article L1121-1 du code de la santé publique, un essai clinique est une recherche biomédicale « impliquant la personne humaine » visant à obtenir des données pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, et thérapeutiques. Ces essais sont encadrés par une réglementation stricte, en constante évolution, et réalisés par des acteurs de la recherche clinique formés aux « Bonnes Pratiques Cliniques ». Parmi ces acteurs, le promoteur est « la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche sur l'être humain ». Ces promoteurs peuvent être d'origine académique (secteur public) ou industrielle (secteur privé). Les essais cliniques permettent à la fois d'offrir aux patients des traitements innovants et de développer une formation continue pour les professionnels de santé, tout en représentant un facteur de notoriété significatif pour les établissements hospitaliers. Enfin, réparties sur des dizaines de métiers différents, des centaines de milliers de personnes travaillent directement ou indirectement pour les essais cliniques.

La participation aux grands essais cliniques internationaux, sur des thérapies innovantes est donc un enjeu économique pour chaque pays. En concurrence directe, les pays de l'Europe et du Monde cherchent à attirer l'organisation d'études cliniques sur leur territoire en améliorant leur pouvoir d'attractivité technique, mais aussi en se forgeant une réputation d'excellence et une reconnaissance scientifique internationale. La place de la France, dans cette recherche clinique internationale et compétitive, a pu être mesurée dès 2002, lorsque les entreprises du médicament (le Leem), regroupant les entreprises du secteur privé de l'industrie pharmaceutique, réalisent une enquête « Attractivité ». Cette enquête permet d'analyser la position de la France par rapport aux pays voisins et de dresser un constat d'activité et de performance permettant d'appréhender les axes d'amélioration. Si la France se classait parmi les leaders mondiaux au début des années 2000, l'arrivée de nouveaux pays émergents dans le paysage de la compétition internationale, a fini par menacer son attractivité. Grâce à l'analyse de ces enquêtes, l'Etat, ainsi que les acteurs de la recherche clinique, ont pris des mesures pour maintenir la France à un niveau compétitif. Ces mesures se réalisent par le biais de multiplication et création de moyens humains, matériels et financiers, pour renforcer l'accessibilité de la recherche clinique. Par ailleurs, des plans de communication grand public vont également être déployés, ainsi que des nouvelles procédures réglementaires pour la France et pour l'Europe entière.

Afin de comprendre la complexité d'une étude clinique et le contexte actuel dans lequel se situe la France dans son attractivité, il faut s'intéresser au cadre réglementaire des essais cliniques en France. C'est ainsi que seront décrits dans la première partie de cette thèse l'évolution des lois encadrant la recherche clinique ainsi que les acteurs clés de cette activité.

S'en suivra une analyse de l'attractivité de la France, sa position dans la recherche clinique des années 2000 à aujourd'hui, avec une étude détaillée de l'enquête du Leem réalisé en 2014.

Enfin, la troisième partie se consacrera à décrire la mobilisation des acteurs de la recherche clinique et les mesures prises pour renforcer l'attractivité de la France. Les impacts de cette mobilisation permettront de comprendre dans quel contexte se trouve la France aujourd'hui et quels sont ses futurs enjeux.

Partie I : La Recherche Clinique en France

1. Le cadre réglementaire des Essais Cliniques en France

L'héritage du procès de Nuremberg ayant révélé à la communauté internationale les horreurs commises par des médecins nazis engagés dans des expériences humaines sans se soucier de la santé et du respect des personnes, a permis d'ériger un « code » posant les principes fondamentaux des valeurs éthiques et du respect de l'être humain. Le code de Nuremberg, créé en 1947, correspond au premier texte éthique écrit et adopté mondialement. N'étant pas, à proprement parler, un texte de référence, il est cependant le document qui marque un tournant de l'histoire car il est la première déclaration internationale à l'égard de la recherche clinique impliquant des personnes humaines (1). Ces bases éthiques seront décrites de façons constitutionnelles dans la Déclaration des Droits de l'Homme de 1948, pilier de la V^{ème} République française, ainsi que dans des lois référentes qui ne cesseront d'être modifiées et consolidées pendant les décennies suivantes. Pour initier un essai clinique, réalisé sur des sujets humains, il est obligatoire d'obtenir l'autorisation de réaliser l'essai par les autorités compétente (2) (3).

1.1 Les lois référentes

1.1.1 1964 : Déclaration d'Helsinki

La Déclaration d'Helsinki reprend et approfondit le Code de Nuremberg, elle a été adoptée à la 18ème Assemblée Générale à Helsinki en 1964. Elle fut par la suite, modifiée par la 29ème Assemblée Générale en 1975 à Tokyo puis révisée régulièrement. La dernière révision date de 2013 à Fortaleza au Brésil (4).

Les recommandations principales de la recherche clinique sont les suivantes :

1. Les recherches cliniques sur les humains doivent se faire sur la base de résultats obtenus par l'expérimentation en laboratoire, sur l'animal et de connaissances scientifiques approfondies ;
2. Un protocole relatif à la recherche clinique doit être rédigé et soumis à un comité d'éthique afin d'en obtenir son approbation ;

3. Les personnes pratiquant l'expérimentation sur l'être humain doivent être scientifiquement qualifiées et compétentes ;
4. L'objectif de la recherche doit être en rapport avec le risque encouru par le sujet qui doit être systématiquement pris en compte, sur le plan éthique, avant le désir d'innovation scientifique ;
5. Le droit du sujet à sauvegarder sa santé, son intégrité et sa vie privée doit être respecté ;
6. Les risques potentiels de la recherche doivent être évalués précisément et toutes les précautions doivent être prises afin de les minimiser. La recherche doit être arrêtée si les risques encourus deviennent supérieurs aux bénéfices apportés ;
7. Les résultats de la recherche clinique doivent être publiés avec exactitude ;
8. L'obtention du consentement *libre* et *éclairé* de la personne participant à l'essai est obligatoire. Si le patient n'est pas en mesure de donner son consentement, l'approbation du représentant légal sera sollicitée ;
9. L'obtention du consentement sur une personne mineure est sollicitée par du tuteur légal compte tenu des législations nationales. Lorsque l'enfant est capable de donner son consentement celui-ci sera recueilli en plus de celui de ses représentants légaux (1).

1.1.2 20 décembre 1988 : Loi Huriet-Sérusclat

A partir de la déclaration d'Helsinki, la France est l'un des premiers pays à rédiger une loi relative à la protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale (1).
A la demande du Comité Consultatif National d'Ethique, la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (5), apparaît dans l'objectif de protéger les sujets participant à un essai clinique (6). Elaborée par deux sénateurs Claude Huriet et Frank Sérusclat, elle porte le nom de loi Huriet-Sérusclat.
Elle définit clairement le rôle des deux acteurs principaux de la recherche clinique : le statut du promoteur à l'initiative de l'essai et celui de l'investigateur responsable de la réalisation de l'étude. La loi distingue de plus, les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct. Puis, elle met en place des Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale (CCPPRB) qui doivent donner un avis favorable avant la mise en place de tout essai thérapeutique. Enfin, elle rappelle l'obligation d'obtention d'un consentement libre et éclairé de chaque participant (6). Cette loi sera modifiée le 9 août 2004.

1.1.3 04 avril 2001 : Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil

L'harmonisation des Etats membres sur la réalisation de la Recherche Clinique a abouti à la « Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain » (7). Ces dispositions ont été transposées dans les textes législatifs de chaque état membre. En France, la transposition a eu lieu par la loi de santé publique du 9 aout 2004 (8).

La mise en place de cette harmonisation a permis notamment de faciliter les procédures administratives ainsi que les délais de mise en place des essais cliniques, d'unifier la protection des personnes à l'échelle européenne, et de créer une base de données européenne : « the European clinical trials database » (EudraCT), permettant l'échange d'informations entre les états membres (6).

1.1.4 09 aout 2004 : loi relative à la politique de santé publique

La loi n°2004-806 du 9 aout 2004 est la transposition dans le droit français des directives européennes relatives aux essais cliniques de 2001 (9). Elle s'applique à toutes les recherches biomédicales dès lors qu'elles interviennent et modifient les procédures habituelles de diagnostic, de surveillance ou de traitement. Elle confirme le recueil du consentement et les modalités d'information pour le participant.

La loi porte 6 axes principaux :

1. Elle rappelle le rôle des institutions et renforce notamment celle de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, remplacée en 2012 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). De plus, la loi modifie le titre des CCPPRB qui devient le CPP (Comité de Protection des Personnes) ;
2. Elle organise l'échange d'information entre l'Afssaps et le CPP grâce à la création de la base de données EudraCT-EUDRAVIGILANCE ;
3. Elle supprime la distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct ;
4. Elle précise la mise en place de l'information du public sur les essais cliniques, et prévoit la communication par l'Afssaps des essais en cours ainsi que certains éléments du protocole ;

5. Elle définit des cas particuliers pour l'obtention du consentement éclairé chez les personnes vulnérables (comme les personnes sous tutelle ou les prisonniers, par exemple), et chez les patients en situation d'urgence ;
6. Elle met en place des « Bonnes Pratiques Cliniques » (BPC) pour toutes recherches biomédicales (6), publiées au journal officiel de la république française le 30 novembre 2006.

1.1.5 Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les guides de « Bonnes Pratiques » ont été élaborés au cours de ces dernières décennies afin d'objectiver les dispositions nécessaires à la réalisation de la recherche dans un système de qualité reconnu à l'international. Les « Bonnes Pratiques Cliniques » sont élaborées en 1987 par un groupe de travail créé par l'International Conference Harmonisation (ICH), à l'initiative des autorités réglementaires et des industries pharmaceutiques d'Europe, des USA et du Japon. Ces autorités souhaitaient unifier et faciliter les procédures d'enregistrement des médicaments d'un pays à l'autre dans le respect des valeurs éthiques.

Le groupe de travail (rassemblant des professions d'origine diverses : hôpitaux, universités, industries) était chargé de mener une réflexion sur les conditions de réalisation des recherches cliniques. Cette discussion aboutira à la publication en septembre 1987 d'un bulletin intitulé : *Bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments*. Ce bulletin a pour objectif de renforcer la maitrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France et permet aux entreprises d'harmoniser les exigences imposées par les pays concurrents pour pouvoir s'imposer sur le marché international.

Il faudra attendre la « décision du 24 novembre 2006 » pour l'intégration du guide de Bonnes Pratiques Cliniques dans l'article L. 1121-3 du Code de la Santé Publique. Cette décision vise à fixer les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches sur les personnes portant sur des médicaments à usage humain. Cette publication était dans la continuité de l'ordonnance 2005-1087 paru le 1er septembre 2006, transposant en droit interne une directive européenne relative aux BPC (10).

Le guide élaboré par le groupe de travail de l'ICH, correspond au « Good Clinical Practice Consolidated Guideline : ICH E6 » (11). Il définit des critères garantissant :

- une qualité de l'essai clinique : de sa conception à la mise en place de l'essai ; de sa conduite à son suivi, jusqu'à sa clôture ; de son contrôle qualité à son audit ;
- un recueil des données, des résultats et une interprétation respectant les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que le respect de la confidentialité des informations.

Ces règles précisent les responsabilités des acteurs de la recherche clinique : promoteur, investigateur, attaché de recherche clinique. Elles définissent la procédure de traçabilité et documentation à suivre ainsi que le contrôle des données collectées dans les dossiers des patients afin d'assurer un système de qualité de l'essai (1).
Les directives du guide doivent donc être comprises, appliquées et respectées rigoureusement par les acteurs de la recherche clinique, qui sont formés « aux bonnes pratiques » pour exercer dans ce domaine, afin de garantir aux autorités une qualité et une fiabilité des résultats de la recherche dans le respect de l'éthique.

1.2 Les autorités et comités français référents

1.2.1 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, dite « ANSM », a remplacé l'Afssaps en 2012. Elle est l'autorité compétente de la France en matière de sécurité du médicament et assure la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales. Elle est composée de nombreux experts internes et externes, permettant l'évaluation scientifique et le contrôle des recherches biomédicales notamment, et autorise la réalisation des essais cliniques se déroulant en France, par un contrôle rigoureux du protocole de l'étude ainsi qu'une vérification méticuleuse de la qualité et de la sécurité des produits utilisés. Tout au long de l'étude, elle analyse les données non cliniques ou cliniques susceptibles de modifier la balance bénéfice / risque du produit. Elle est, pour ce faire, informée rapidement de tout événement grave survenant lors d'un essai.
L'ANSM garde un œil vigilant sur les médicaments disponibles sur le marché, et peut exiger leur évaluation complémentaire ou leur retrait, en cas d'évènements ou de faits survenus suite à leur usage (12).

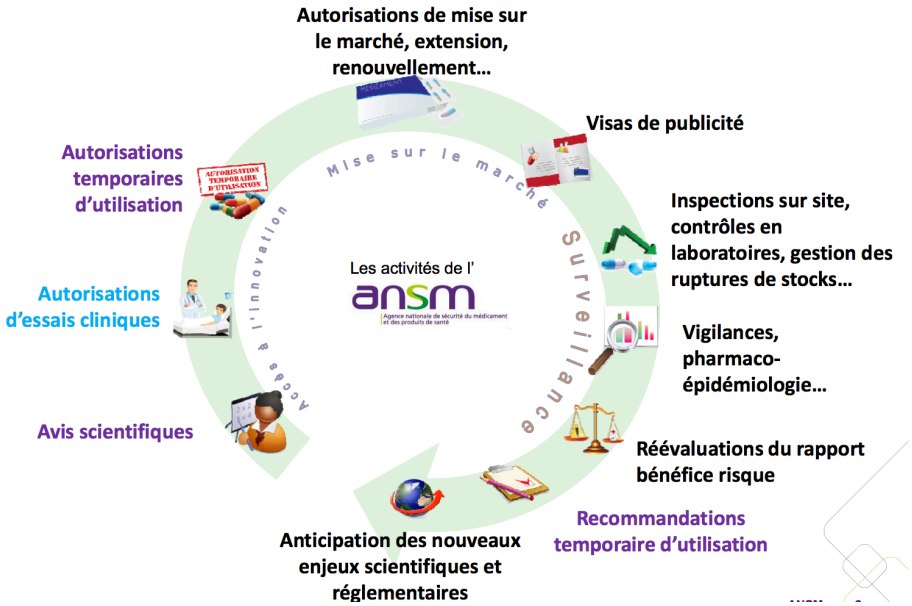

Figure 1 : L'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament

1.2.2 Les Comités de Protection des Personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont les comités «d'éthique » de la recherche clinique en France. Mis en place par la loi du 9 août 2004 visant à instaurer dans la législation française les Directives Européenne 2001/20/CE, ils succèdent aux CCPPRB crées par la loi Huriet-Sérusclat en 1988. Au regard des critères définis par l'article L 1123-7 du Code de la Santé Publique, les CPP sont chargés d'émettre un avis sur les conditions de validité de toute recherche clinique impliquant le sujet humain (13).

La France compte 40 CPP répartis dans 7 régions. Ils sont agréés par le Ministère des Affaires sociales et de la Santé pour une durée de 6 ans. Chaque directeur de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) nomme les membres du CPP de sa région. La composition des CPP est pluridisciplinaire et constituée à parité par deux collèges :

- 7 membres appartenant au monde médical : médecin de la recherche clinique, médecin généraliste, pharmacien, infirmier(e);
- 7 membres appartenant à la société civile : éthicien, juriste, psychologue et représentant d'association de malade.

Le CPP rend son avis sur la validité d'un essai clinique, sur les critères suivants :

- protection des sujets participant à l'essai ;

- adéquation, exhaustivité et intelligibilité des informations écrites ainsi que les conditions d'obtention du consentement éclairé ;
- nécessité éventuelle de prévoir un délai de réflexion ;
- interdiction de participer simultanément à deux recherches à la fois, ou respect d'une période d'exclusion ;
- pertinence de la recherche clinique, caractère satisfaisant de l'évaluation de la balance bénéfice / risque ;
- adéquations des moyens mis en œuvre pour parvenir aux objectifs fixés ;
- vérification :
    - de l'éligibilité de la qualification des médecins investigateurs dans l'étude ;
    - des montants et modalités d'indemnisations des participants ;
    - des modalités de recrutement des participants (12).

1.2.3 La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, dite « CNIL » est une autorité française indépendante de contrôle en matière de protection des données personnelles. Créée par la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, sa mission est de veiller à ce que les données collectées soient protégées et que le respect de la vie privée et des libertés individuelles ou publiques soit garanti (14).

Chaque recherche biomédicale doit au préalable obtenir une autorisation de la CNIL pour pouvoir collecter des données privées.

1.2.4 Le Conseil National de l'Ordre des Médecins

Le Conseil supérieur de la médecine, créé en 1940, devient le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), en 1943. C'est un organisme professionnel de droit privé chargé d'une mission de service public : éviter l'exercice illégal de la profession de médecin.
Il est constitué de 54 membres élus par les conseils départementaux, ainsi qu'un membre désigné par l'Académie de médecine et un conseiller d'Etat nommé par le Garde des Sceaux. Les membres du CNOM sont élus pour une période de six ans (15).

Le promoteur et l'investigateur d'une recherche biomédicale sont liés par un contrat financier.

La loi « anti-cadeau » a été établie en 1993, rappelant aux professionnels de santé l'interdiction de « recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, de la part d'industriels de la santé » (16). Pour garantir l'indépendance des professionnels de santé, l'ordre des médecins a reçu du législateur la mission de rendre un avis préalable aux conventions conclues entre médecins et industriels pharmaceutiques. Le service Relations Médecins–Industries du Conseil national ainsi que les conseils départementaux examinent ainsi 90 000 dossiers chaque année. De plus, suite à la loi Bertrand de 2011, un dispositif de transparence a été mis en place, obligeant les industries pharmaceutiques à publier sur le site internet *www.transparence.sante.gouv.fr* les liens d'intérêts avec les professionnels de santé.

2. Les études cliniques

La vie d'un médicament est marquée par de multiples étapes. Entre la période de recherche expérimentale et celle de la délivrance du médicament aux patients, par le pharmacien, s'écoule une route semée d'obstacles où de nombreuses tentatives seront vouées à l'échec.

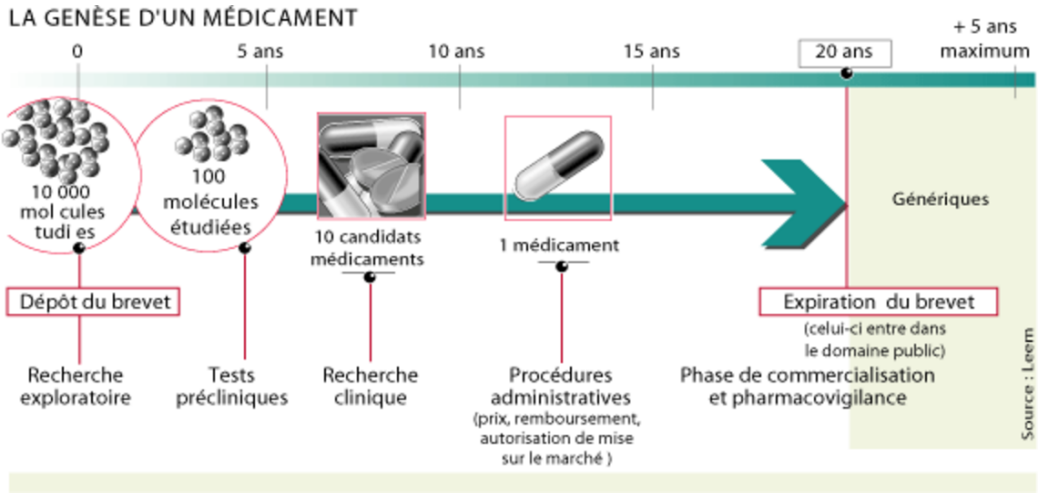

Figure 2 : De la recherche expérimentale à la mise sur le marché d'un médicament

La recherche clinique est en aval des recherches fondamentales (17) qui permettent d'aboutir à un « candidat médicament » après le « screening » de dizaines de milliers de molécules (18), et des tests précliniques (sur l'animal) qui évaluent la toxicité de la molécule dans un organisme vivant. Bien que les résultats sur l'animal ne permettent pas toujours l'extrapolation exacte à l'Homme (19), ces études sont un prérequis scientifique et éthique indispensable pour obtenir de l'ANSM et du CPP l'autorisation de réaliser une étude clinique.

2.1 Les différentes phases de la Recherche Clinique

Un essai est dit « clinique » lorsqu'il y a administration ou intervention sur l'Homme. On distingue les études cliniques interventionnelles, modifiant la prise en charge médicale habituelle du patient, et les études cliniques non interventionnelles (observationnelles) où la prise en charge n'est pas modifiée (20).
L'objectif des expérimentations cliniques, divisées en quatre parties distinctes, est d'établir la sécurité, la tolérance et l'efficacité du produit en développement (21).

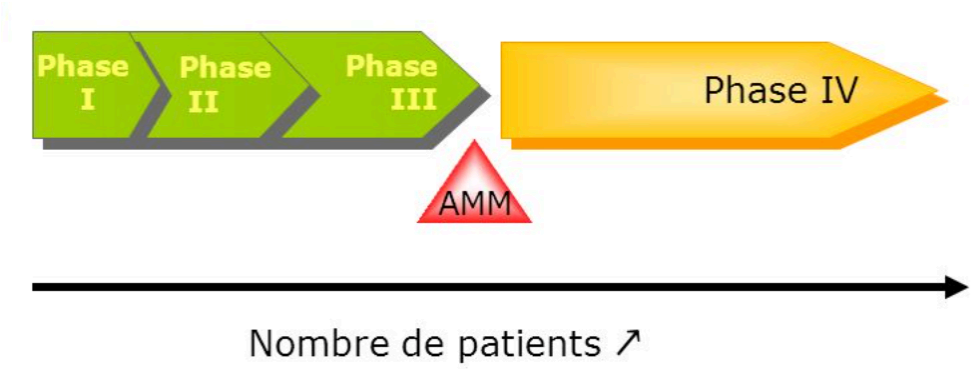

Figure 3 : Le développement clinique d'un médicament

2.1.1 Phase I : étude de la tolérance

La phase I correspond à la période de la première administration chez l'Homme. Elle est réalisée dans des centres agréés sous strict contrôle médical. L'objectif de cette partie du développement clinique, est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit d'investigation et son devenir dans l'organisme humain, ainsi que de mesurer son seuil de tolérance et les effets indésirables potentiels provoqués. Pour ce faire, on réalise également les premières études pharmacocinétiques humaines (22).

La cohorte de participants représente des groupes de sujets homogènes, sains et volontaires ; excepté lors du développement de molécule toxique comme pour la recherche sur des pathologies virales ou oncologiques par exemple (qui se font sur des patients). Ces groupes sont généralement de petite taille (quelques dizaines de personnes). Les doses administrées aux participants sont déterminées par les études de toxicologie animales. Puis, les doses suivantes sont progressivement augmentées, ce qui correspond à « l'escalade de dose ». Dans

ces études, on réalise toujours une étude sur la prise de doses répétée ainsi que l'interaction avec l'alimentation, la « food interaction », qui permet notamment d'analyser le devenir du produit d'investigation dans l'organisme. Ces études de tolérance sont destinées à déterminer la dose maximale tolérée ainsi que les doses administrées ultérieurement aux malades en phase II (23).

Les volontaires sont indemnisés pour le temps passé à la réalisation de l'essai et en fonction de la lourdeur des examens. L'indemnisation d'une personne se prêtant à la recherche biomédicale est plafonnée à 4500 euros sur 12 mois par arrêté ministériel afin d'éviter que cela ne devienne une activité professionnelle.

2.1.2 Phase II : étude de l'efficacité pharmacologique

Les études de Phase II sont réalisées sur un échantillon homogène de population malade et visent à déterminer la dose optimale du médicament ainsi que les propriétés pharmacodynamiques (24). Elles vérifient l'hypothèse d'efficacité thérapeutique et précisent les posologies à utiliser lors des essais de phase III. On recherche ici la relation « dose-effet » chez les patients (22).
Cette partie comporte donc également beaucoup d'études pharmacologiques et pharmacocinétiques afin de confirmer le devenir de la molécule et son effet dans l'organisme (25).

2.1.3 Partie III : étude de l'efficacité thérapeutique

Cette partie permet l'étude de l'efficacité du médicament sur la pathologie, critère principal de l'étude. L'effet thérapeutique est apprécié en comparant le produit d'investigation à un produit de référence correspondant à un médicament sur le marché ayant une indication dans cette pathologie (équivalence thérapeutique), ou à un placebo, lorsqu'il n'y a pas de thérapie de référence sur le marché (26).

Dans cette phase, l'effet thérapeutique est apprécié sur un groupe de patients homogène que l'on compare à un groupe de patients témoin. Les deux cohortes sont homogènes, souffrent d'une pathologie commune, et sont jugés sur le critère principal de l'essai à savoir l'effet thérapeutique attendu.

Le but de l'étude est de rechercher une différence cliniquement significative entre l'évolution des deux groupes : modification d'un paramètre statistiquement significatif, représentant le critère d'évaluation de l'étude. Les hypothèses sont clairement définies : par rapport au groupe témoin on étudie soit la supériorité du médicament à l'étude, soit la non-infériorité du médicament. Un grand nombre de sujets est nécessaire dans ces essais qui font l'objet de statistiques rigoureuses, car un échantillon trop faible entrainerait un résultat « non significatif ».

Parfois, ni le patient, ni l'équipe médicale (y compris l'investigateur) ne savent quel produit est administré à qui. Ce sont les études en « double-aveugle ». Cela permet d'écarter tout préjugé et influence de l'une ou de l'autre partie qui viendrait fausser les mesures sur l'efficacité ou les effets indésirables du traitement.

Les objectifs à atteindre dans cette phase sont de :
- confirmer les résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi ;
- évaluer la balance bénéfice / risque ;
- évaluer les effets secondaires les plus fréquents (21).

Au terme des résultats obtenus, et au vu de la totalité du dossier préclinique et clinique, est accordée ou non l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les autorités de santé pour une durée initiale de 5 ans.

2.1.4 Partie IV : Après la mise sur le marché

Les études de phase IV sont mises en place après commercialisation du produit (23). Elles permettent :
- d'évaluer le médicament dans les conditions usuelles et réelles de prescription (patient en ville, association thérapeutique, etc.) tout au long de son cycle de vie ;
- d'affiner les connaissances sur le médicament, de mieux préciser ses conditions d'utilisation (par exemple sur des groupes de patients à risques) et de le situer au sein de l'arsenal thérapeutique ;
- de recueillir des effets secondaires rares ou tardifs (21).

2.2 Les acteurs de la Recherche Clinique

« Devenir » un médicament est donc une route semée d'obstacles, mais « rester » un médicament l'est tout autant. La recherche et le développement d'un médicament implique un

grand nombre de spécialiste divers. La loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 ainsi que les règles de Bonnes Pratiques Cliniques, définissent les rôles des acteurs principaux de la recherche clinique.

2.2.1 Promoteur

La naissance d'un projet clinique vient de l'idée du « promoteur ». Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, le promoteur est une « personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche sur l'être humain ». Il en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Afin de réaliser l'étude dans un centre d'investigation clinique, le promoteur fait appel à un médecin investigateur, qui coordonne l'essai sur le site (27).

2.2.2 Investigateur

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, l'investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche ». Lorsque plusieurs investigateurs participent à l'essai sur différents centres de France, le promoteur doit désigner un Coordonnateur National. Les médecins investigateurs d'une étude clinique, doivent connaître le protocole et les effets du produit étudié. Le centre d'investigation est le lieu où se déroule la recherche. Avant de lui confier une étude, le promoteur étudie la faisabilité opérationnelle de chaque centre, notamment l'adéquation des moyens matériels et humains nécessaires à la réalisation de l'essai (capacité de recrutement et suivi de l'essai). Le recrutement doit respecter les critères d'inclusions des personnes participantes (éligibilité), et la réalisation de l'essai doit se faire sous le respect du protocole d'étude clinique (27).

2.2.3 Attaché de Recherche Clinique

L'attaché de recherche clinique, communément dénommé « ARC » ou « moniteur », est la personne chargée d'assurer la mise en œuvre et le déroulement de l'essai sur le site, dans le respect du protocole d'étude et des Bonnes Pratiques Cliniques (1). L'ARC est le représentant du promoteur et réalise des visites périodiques au centre d'investigation afin d'assurer un suivi régulier. Il veille à la formation des personnes impliquées, à l'authenticité de la qualité du recueil des données sources des dossiers patients, ainsi qu'à l'exactitude de la retranscription de ces données dans le Case Report Form (cahier des charges de l'étude) (21).

De par son rôle, l'ARC, qui est soumis au respect du secret médical, est la seule personne qui peut accéder aux dossiers des patients ou volontaires et il doit respecter l'anonymat et le respect du secret médical.

La réglementation encadrant les essais cliniques est rigoureuse et en perpétuelle adaptation. Mettre en place un essai clinique en France est soumis à de nombreuses exigences et contraintes des autorités compétentes. La gestion du déroulement des différentes phases des essais est longue, complexe et coûteuse. Mais la recherche clinique est essentielle pour l'avancée de la science, et permet de répondre aux besoins médicaux.

Qu'en est-il aujourd'hui de l'activité de cette recherche clinique en France ?

Partie II : La Position de la France dans la Recherche Clinique Internationale

Participer aux grands essais cliniques internationaux, sur des thérapies innovantes, est un enjeu pour chaque pays. Cela permet un accès précoce à ces thérapeutiques pour les patients, une formation continue pour les professionnels de la santé et de leurs équipes, et participe à la notoriété des établissements hospitaliers. En concurrence directe, l'enjeu de cette participation pour les pays est également économique, car des centaines de milliers de personnes travaillent dans l'industrie pharmaceutique exerçant plus d'une centaine de métiers.

Dans cette compétition où se situe la France ? Est-elle attractive ?

1. L'évolution de la France dans la compétition

Les entreprises du médicament (Leem) regroupent les entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France et compte aujourd'hui 270 entreprises adhérentes qui réalisent 98 % du chiffre d'affaires total du médicament en France (28).

Le Leem a réalisé au printemps 2016 sa huitième enquête, unique en Europe : « Attractivité de la France dans la Recherche Clinique Internationale ». Depuis, sa première enquête en 2002, les enquêtes du Leem permettent d'analyser la position de la France dans la recherche clinique internationale et d'appréhender les axes d'amélioration.

1.1 Les enquêtes du Leem: la place de la France dans la Recherche Clinique Internationale

Le Leem réalise l'enquête « Attractivité de la France dans la Recherche Clinique Internationale » pour la première fois en 2002 auprès d'une dizaine d'entreprises pharmaceutiques (dont Bayer, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, etc.), dont l'objectif est de situer la France dans la recherche clinique industrielle internationale. Au vu de l'implication des premières entreprises interrogées, cette enquête sera reconduite tous les deux ans à partir de 2002.

1.1.1 Qu'est-ce que l'enquête Attractivité ?

D'après Claire Sibenaler, responsable de l'enquête, l'enquête « Attractivité » permet d'obtenir « des données collectives anonymisées d'un panel d'industries pharmaceutiques qui correspondent à des données concrètes » (29). Pour y parvenir, « dans cette enquête il y a toujours une partie « France » dans laquelle on met en évidence les délais et volume d'essais cliniques par exemple, que l'on compare au niveau mondial » (29).

L'objectif de ces enquêtes est d'obtenir une « base de données unique en Europe sur les essais cliniques internationaux incluant la participation de la France ainsi que de suivre les tendances et évolution liées à la mise en place des nouvelles règlementations » (30). Cela permet notamment de renforcer « l'image de la compétitivité de la France auprès des maisons mères, comparativement aux autres grands pays européens » (30) en appuyant sur les avantages spécifiques de réaliser les essais cliniques en France.

Les données collectées pendant l'enquête sont ensuite analysées par le Leem. Cela donne lieu à des discussions avec les autres acteurs des essais cliniques. Des propositions ou recommandations peuvent ensuite être faites aux entreprises pharmaceutiques ou au ministère de la santé afin d'améliorer ce qui peut l'être et renforcer l'attractivité de la France dans les essais cliniques. L'enquête est révélée dans son intégralité au grand public permettant, en plus, de fournir un bilan transparent de l'activité des entreprises pharmaceutiques en France.

1.1.2 Comment est-elle réalisée ?

Les entreprises pharmaceutiques répondent à l'enquête via un questionnaire précis après avoir été préalablement formées par les équipes du Leem afin de permettre un recueil homogène des données.
L'enquête, étant reconduite tous les deux ans, vise à chaque fois l'activité de la recherche clinique des deux années précédant la publication. Par exemple, pour l'enquête 2016, la période analysée était du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015.

Les études choisies pour répondre à l'enquête sont sponsorisées par les industries pharmaceutiques et sont de natures interventionnelles à visée d'enregistrement. Elles concernent toutes les phases d'une étude clinique, phase I à IV. L'âge de la population cible de ces études est pris en compte, en précisant s'il s'agit d'études sur les enfants ou personnes

âgées de plus de soixante-cinq ans par exemple, ainsi que la nature du candidat médicament (bio-médicament par exemple) (30).

Afin d'appréhender au mieux la place de la France, la méthodologie du Leem repose sur une analyse des données selon trois critères similaires d'une enquête à l'autre pour en visualiser au mieux l'évolution :

a. Analyse quantitative des études réalisées en France

Cette analyse concerne les études cliniques impliquant la France (quelles soient uniquement françaises ou internationales) avec un premier patient ayant signé son consentement pendant la période demandée. Dans ce volet, on fait un état des lieux au niveau pays et également au niveau centre.

Les informations comme le type d'étude (phase I, II, III), le statut « patient / volontaire sain » des participants, l'aire thérapeutique de l'étude, le caractère sous-traité de l'étude (si applicable), etc. doivent être renseignées.

De plus, pour pouvoir extraire des données concrètes sur le fonctionnement et la performance de la France une analyse particulière porte sur :

- les dates de soumission à l'ANSM et au CPP (en renseignant les dates de soumissions et d'approbations notamment) permettant de calculer le délai ;
- les délais de signature des contrats hospitaliers ;
- le nombre de participants initialement prévu et réellement sélectionnés puis inclus ;
- le nombre de centres initialement prévus et réellement ouverts ainsi que le délai entre l'ouverture du centre et le premier consentement signé (First Patient In = signature du consentement) (31).

D'autre part, les informations précises sur les centres d'investigations sont également recueillies par :

- le nombre de patients sélectionnés puis inclus dans un centre ;
- le type de centre : public / privé ;
- le nombre de centres impliqués dans l'étude ;
- le nombre de centres impliqués n'ayant pas recrutés (centres non recruteurs) ;
- l'objectif de recrutement dans un centre ainsi que le nombre réel de patient inclus ;
- le nombre de centres ouverts durant l'étude (en seconde intention) (31).

L'analyse de toutes ces données détermine les caractéristiques des études réalisées en France.

b. Analyse comparative internationale

Afin de comparer les données « France » aux autres pays, une analyse quantitative internationale est réalisée sur la base de toutes les études précédemment analysées pour la France, impliquant d'autres pays (Europe ou Monde). Les données recueillies sont les mêmes que pour la France afin de pouvoir faire une comparaison sur :

- le nombre de patients initialement prévus et réellement inclus ;
- le nombre de centres d'investigations ayant recrutés au moins un patient ;
- la date d'ouverture du premier centre ;
- la date du premier consentement signé ainsi que la date du dernier consentement signé dans l'étude (31).

L'analyse des informations des études France et Internationales (impliquant obligatoirement la France) permet au Leem de situer la France par rapport au reste de l'Europe et du Monde sur les questions comme le délai de soumission, les délais de signature des contrats, la capacité de recrutement des centres, les principales aires thérapeutiques dans lesquelles des essais sont réalisés, etc.…

Par ailleurs, une autre analyse plus globale permet de mesurer le nombre d'essais réalisés au niveau mondial. Ces données permettent de situer la France sur le plan international, notamment sa participation aux différentes études, et le cas échéant, d'identifier les raisons de sa non-participation (faisabilité le plus souvent). Pour cette analyse, toutes les études internationales en cours pendant la période déterminée sont prises en compte. Le critère « en cours » est apprécié par l'inclusion des patients durant cette période (et non par la signature du consentement comme pour les études « France »). De plus, ces études doivent être réalisées dans au moins deux pays pour être qualifiées d'internationales et dans au moins un pays européen, et ce, quel que soit l'implication de la France (l'enquête du Leem n'analyse pas une étude impliquant uniquement les Etats-Unis et le Japon par exemple) (31).

c. Analyse qualitative comparatif tout pays

Enfin, une dernière analyse est réalisée cette fois ci de manière qualitative. Un recueil de la façon dont les différentes maisons mères perçoivent la réalisation de leur essai pour chaque filiale, est réalisé. Les différents pays sont ainsi comparés sur des critères tels que : la vitesse de recrutement, la qualité des centres d'investigations, la simplicité des autorisations administratives, l'importance des leaders d'opinions, le respect du recrutement cible, etc. (31).

1.2 Bilan des dernières décennies

En 2002, la première enquête réunissait la collaboration d'une dizaine de laboratoires pharmaceutiques. En 2014, trente-six entreprises répondaient à l'enquête. Cette participation a considérablement augmentée en dix ans. Cela montre l'intérêt des industries pharmaceutiques pour cette enquête.

1.2.1 Les premiers constats

Début des années 2000, la France se situe à la troisième place européenne en termes d'investissements en Recherche et Développement Clinique (après le Royaume-Uni et l'Allemagne). Elle recrute 600 000 à 800 000 patients chaque année et dispose surtout d'un cadre légal complet pour ses essais, avec ou sans bénéfice direct, grâce à la loi Huriet Sérusclat. Cet encadrement lui permet d'obtenir des délais raisonnables de mise en place des études (120 à 140 jours en pratique, contre 150 à 200 jours dans d'autres pays) (32).

Cependant, malgré ces bons résultats, la première enquête du Leem révèle que la France possède un certain nombre de points faibles.

a. Enquête 2002

On constate tout d'abord, peu d'essais cliniques de phases II et III au profit des phases IV. De plus, la population française est peu motivée à s'engager dans les essais cliniques. Cela engendre une difficulté de recrutement, nécessitant de la part des professionnels de santé, à fournir un effort de communication autour de ces essais. Enfin, les experts et les investigateurs français sont sous représentés dans des grands essais internationaux. Cette tendance est particulièrement marquée lorsque l'essai est initié hors de France ou ne compte pas d'expert français dans le conseil scientifique de l'essai.

Le nombre de patients moyen par centre est relativement faible en France par rapport aux pays voisins (11 en France, contre 22 aux Pays-Bas, 18 en Scandinavie, et 15 au Royaume Uni), toutes aires thérapeutiques confondues. Et pourtant la France, avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APhM), dispose du premier groupement hospitalier au monde ayant une capacité de participer à un grand nombre d'essais cliniques. Malgré cet atout, seulement 3 % des patients hospitalisés participent à des essais et la moitié des centres

ouverts sont inactifs, ce qui entraine des frais de gestion des études globalement trop élevés par rapport à la moyenne européenne.

Le nombre d'essais cliniques, de centres actifs et de patients recrutés est relativement plus faible par rapport aux pays voisins (32).

b. Enquête 2004

Entre 2000 et 2004, la participation de la France dans les essais cliniques internationaux diminue de 17 %. Cependant malgré ce constat la seconde enquête du Leem révèle en 2004 une implication de la France dans 134 études de Phase II et III conduites dans 55 pays, représentant 8 % des patients recrutés dans le monde (contre 14 % en Europe de l'Est et 9 % en Allemagne), ainsi que 15 % des patients recrutés au niveau européen (contre 25 % en Europe de l'Est et 16 % pour l'Allemagne). La France se place en quatrième position mondiale en termes de nombre de patients recrutés par étude et en seconde position en termes de nombre de patients recrutés par centre. Toutefois, l'Europe de l'Est s'impose en termes de vitesse de recrutement et de nombre de patients inclus, et se place devant la France, l'Allemagne et le Royaume Uni (33).

D'autre part, la répartition des aires thérapeutiques d'investigations est homogène entre les pays, avec une prédominance en cardiologie-vasculaire pour la France, pour laquelle elle se classe en première position, l'Allemagne et le Royaume Uni. L'oncologie représente la seconde aire investiguée par l'Allemagne et le Royaume Uni, contre la neurologie pour la France.

La France perd cependant des points en termes de perception des maisons mères sur la performance de la recherche clinique, en particulier à cause d'une difficulté du recrutement par rapport aux pays concurrents (33).

Ces premiers bilans de la place de la France dans la recherche clinique poussent les professionnels de la santé à mettre en place le premier forum de la recherche clinique en décembre 2004, dans le but de faire un état des lieux et de proposer un axe d'amélioration pour les années à venir.

Ainsi, les deux premières enquêtes du Leem ont permis de dresser un constat pour la France : malgré une faiblesse en termes de vitesse de recrutement, la simplicité et la rapidité des autorisations administratives, lui permettent de se situer dans la moyenne européenne (34).

1.2.2 La mise en place de la directive 2001/20/CE

a. Enquête 2006

Bien que la mise en place de l'harmonisation européenne facilitant les procédures administratives entre les états membres soit un avantage incontestable, l'application de cette directive nécessite un profond remaniement interne pour la France. En 2006, la directive européenne doit s'appliquer dans un contexte français où d'après la troisième édition de l'enquête du Leem (35) :

- avec 46 patients recrutés par étude, la France a un recrutement moyen identique à la moyenne européenne. Elle est le second pays européen recruteur de patients après la Scandinavie (en tenant compte du nombre d'habitants). Elle est impliquée dans 329 études de Phase II et III. Elle a été sollicitée pour 70 % des programmes internationaux (ne participant qu'à 50 % pour des raisons de faisabilité) ;

- la France respecte la directive européenne avec les 60 jours de délai d'approbation (délai médian de 50 jours) pour le CCPPRB ;

- malgré une prédominance de phases III, la France est fortement impliquée dans les phases précoces de type IIb, dans lesquelles sa productivité est meilleure en termes de nombre moyen de patients recrutés par centre et en vitesse de recrutement. La proportion des études oncologiques réalisées en France augmente fortement par rapport à 2004. Par ailleurs, la France maintient ses performances dans les domaines du système nerveux central et de la cardiologie-vasculaire, dans lesquels sa vitesse de recrutement est plus rapide que pour les autres aires thérapeutiques, et son nombre moyen de patients recrutés par étude est important.

La loi Huriet s'appliquant encore avec un simple régime de déclaration, les délais de réponse de l'AFSSAPS ne peuvent être recueillis dans l'enquête du Leem de 2006. De plus, la migration des CCPPRB en CCP n'est pas encore appliquée en 2006 mais les professionnels de santé pointent déjà l'importance de maintenir un délai d'approbation attractif malgré ce remaniement. Enfin, en ce qui concerne les hôpitaux, l'enquête révèle une lenteur de mise en place des études alarmante (140 jours pour la signature du premier contrat hospitalier) (36).

b. Enquête 2008

L'impact de l'application de la directive européenne par la loi de santé publique du 09 août 2004 et le décret d'application du 26 avril 2006, est mesuré grâce à la quatrième édition de l'enquête du Leem (en 2008). Cette enquête est menée sur une période troublée par la

restructuration de l'hôpital, l'installation de nouvelles structures destinées à améliorer la coordination des études (mise en place du CeNGEPS) et la modification de la réglementation française (application de la directive européenne). Ainsi les études recueillies sont soit celles qui suivent la réglementation en vigueur avant le 27 août 2006 (loi Huriet-Sérusclat), soit celles qui appliquent dorénavant la nouvelle réglementation intégrant la directive européenne (décret d'application du 26 avril 2006) (37).

Le bilan est positif, la recherche clinique française semble s'être adaptée à ces modifications internes (37) :

- Rapporté à la population, la France reste le second pays européen recruteur après la Scandinavie malgré la progression des pays voisins. On observe néanmoins, un recul relatif en termes de nombre de patients recrutés par centre au niveau européen (le poids des pays de l'Est représente 18 % des patients recrutés en 2008). Seul 44 % des études cliniques internationales de Phases II et III sont proposées à la France en 2008, contre 70 % en 2006. Malgré une baisse significative d'attractivité mondiale, elle est globalement plus sollicitée pour des études de phases précoces (phases I) par rapport à la moyenne des autres pays (36 % versus 31 % au Royaume Uni, 26 % en Europe de l'Est, ou 24 % en Allemagne).

- L'analyse de son recrutement montre qu'elle se maintient dans la moyenne en représentant toujours 8 % des patients recrutés dans le monde et reste, comme l'Allemagne, derrière les pays de l'Europe de l'Est et les Etats Unis, qui totalisent respectivement 18 % et 13 % de patients recrutés. Par ailleurs, la France a augmenté la vitesse de son recrutement de 57 % (2,2 versus 1,4 patients/centre/mois en 2006) ce qui lui permet de devancer le Royaume Uni tout en étant encore distancée par la Scandinavie, l'Allemagne et l'Espagne.

- Le changement des nouveaux comités d'éthiques créés, les CPP, dévoile une adaptation très positive puisque les délais d'approbation ainsi que l'autorisation de l'Afssaps respectent les 60 jours imposés par la directive européenne. La mise en place du CPP ne semble pas avoir entaché le délai médian d'approbation puisqu'on passe de 50 jours à 49 jours en 2008. De plus, le délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat hospitalier a nettement diminué de 140 à 124,5 jours, ainsi que le délai médian de signature du premier contrat hospitalier (après déduction du délai médian entre la soumission et l'approbation du protocole par le CPP), qui passe de 90 à 75,5 jours.

- La proportion d'études réalisées en France dans le domaine de l'oncologie-hématologie a largement augmenté depuis la dernière enquête, représentant 39 % des études réalisées en

France. Cela lui permet d'occuper la quatrième place à l'internationale en termes de nombre de patients recrutés par centre (5,6), soit 19 % de patients recrutés en France. De même, elle occupe la quatrième place dans l'aire thérapeutique de l'infectiologie (vaccin) recrutant 29,2 patients par centre, soit 35 % des patients recrutés en France. Elle est toutefois en dessous de la moyenne internationale en termes de vitesse de recrutement (16,6 versus 19,2) en infectiologie, et (0,6 versus 0,9) en cancérologie, en termes de nombre de patients recrutés par centre et par mois. Quant aux domaines thérapeutiques de la cardiologie-vasculaire ou du système nerveux central, ils sont également en dessous de la moyenne par rapport aux autres pays.

- Enfin, la perception des maisons-mères sur l'organisation de la recherche clinique de la France est aussi bien notée que pour celle de l'Allemagne et du Royaume-Uni. La perception sur la productivité de la recherche clinique française a également progressé sur les critères de vitesse de recrutement, traduisant les efforts déployés par les professionnels de la santé pour améliorer son attractivité.

La France doit maintenir son niveau compétitif et approfondir ses axes d'amélioration pour garantir une attractivité à l'échelle internationale.

1.2.3 Un climat français mitigé

a. Enquête 2010

En 2010, dans un contexte de plus en plus mondialisé, la recherche clinique française, qui subit depuis une dizaine d'année une pression des pays étrangers, est dans une situation fragile.
La cinquième édition de l'enquête du Leem permet de visualiser l'importance de l'émergence des nouveaux pays compétiteurs mais aussi des résultats positifs de la mobilisation des acteurs de la recherche clinique française pour maintenir son attractivité (38) :

- En 2010, 40 % des études internationales de Phase II et III sont proposées à la France contre 44 % en 2008. Cependant, rapporté à la population, la France reste le second pays recruteur européen derrière la Scandinavie. Son implication dans les phases I reste importante avec 21 %, ce qui la place devant la Scandinavie, l'Espagne, les Pays de l'Est et l'Italie, mais dorénavant, derrière le Royaume Uni et l'Allemagne.

- L'analyse du recrutement montre une baisse relative des patients recrutés en Europe par rapport au reste du monde. La France représente toujours 8 % des patients recrutés dans le monde se plaçant devant le Royaume Uni et la Scandinavie, mais se retrouve toujours derrière les Etats-Unis, l'Allemagne et l'Europe de l'Est. De plus, de nouveaux pays viennent se positionner dans le paysage comme l'Asie et l'Amérique latine, dans lequel l'Inde prend la première place des pays d'Asie devant la Chine.

- Par ailleurs, l'analyse des délais d'approbation de l'Afssaps et des CPP est positive. Les délais restent inférieurs aux 60 jours fixés par la directive européenne. De plus, le délai de signature du premier contrat hospitalier ne cesse de diminuer. En effet, le délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat hospitalier passe de 124,5 à 112 jours, ainsi que le délai médian de signature du premier contrat hospitalier qui baisse de 75,5 à 61 jours (après déduction du délai médian entre la soumission du protocole et son approbation par le CPP). Cette réduction positive traduit les efforts déployés par les acteurs de la recherche clinique.

- Enfin, la France se distingue positivement dans l'oncologie-hématologie et dans les maladies rares, avec une performance excellente en termes de nombre de patients recrutés et de vitesse de recrutement. Ces performances doivent servir d'exemple pour d'autres domaines clés comme l'Alzheimer et l'immuno-inflammation, pour lesquels la France est en dessous de la moyenne.

La France maintient sa position à l'international grâce aux critères de performances : nombre de patients recrutés par étude et par centre actif. D'un point de vue qualitatif, la France est globalement similaire aux dernières enquêtes. La perception de la productivité française a légèrement baissé par rapport à la dernière enquête mais l'importance de la France en tant que marché clé européen est encore soulignée par les maisons-mères (39).

D'une manière générale, c'est toute l'Europe qui est en régression par rapport au reste du monde. Mais la France progresse moins vite que les autres pays concurrents. Seules l'Allemagne et l'Europe de l'Est maintiennent leur progression. La percée tant redoutée de l'Amérique latine et de l'Asie est dorénavant confirmée. Dans ce nouveau paysage de la compétition mondiale la France doit plus que jamais résister. En 2010 seulement 40 % des études internationales lui sont proposées, contre 44 % en 2008 et ce chiffre est en constante

diminution depuis une décennie (39). Face à ce constat, le Leem « appelle à une mobilisation des forces publiques et privées et à la multiplication des partenariats pour que la France reste un pays attractif pour la recherche clinique internationale ». Le partenariat entre les entreprises du médicament et les structures de recherche publiques, devrait contribuer à améliorer la situation (40).

b. Enquête 2012

Deux ans après cette sonnette d'alarme, le bilan de la recherche clinique française est hétérogène et certaines difficultés s'accentuent. En 2012, l'enquête du Leem révèle des atouts majeurs pour la France dans les domaines d'expertises des phases précoces et une performance indiscutable dans les domaines de l'oncologie, de l'infectiologie et des maladies rares. Cependant elle met en évidence des faiblesses qui ne cessent de faire reculer la France sur certains critères, comme le recrutement ou les délais d'approbation du CPP jusqu'alors attractifs, qui s'allongent (41).

Face aux Etats-Unis, à l'Amérique latine et à l'Asie, c'est toute l'attractivité de l'Europe qui est en baisse dans cette enquête. Le nombre de patients recrutés, qui représentait jusqu'alors 8% en France, baisse à 6,5 % en 2012, derrière les Etats-Unis (19,2 %), l'Europe de l'Est (15%), l'Asie (10,3 %), l'Allemagne (8,9 %) et l'Amérique latine (8,4 %). Rapporté à la population, la France devient le cinquième pays recruteur européen alors qu'elle était jusqu'en 2012 en seconde position. D'une manière générale, avec un périmètre géographique plus élargi pour réaliser les études cliniques, le nombre de patients recrutés en Europe a nettement diminué. Cependant, malgré cette baisse relative à tous les pays d'Europe, on peut constater que le taux d'études de Phases II et III proposées à la France a augmenté de 3 % par rapport à 2010, à savoir à 43 % (versus 40 % en 2010) (42).

Bien que la vitesse de recrutement chute dans tous les pays au niveau de la moyenne monde et Europe, la France améliore son classement et passe en Europe de la sixième à la seconde position, derrière la Scandinavie et devant l'Italie.

La France s'impose dans le domaine de l'infectiologie dans lequel sa vitesse de recrutement est classée seconde derrière l'Amérique latine (versus 8ème en 2010). Toutefois, d'autres domaines thérapeutiques clés s'effondrent et creusent un écart très important dans la compétition comme la cardiologie-vasculaire et le métabolisme où la France passe de la 12ème

à la 14ème position en termes de vitesse de recrutement (41).

D'autre part, l'analyse des délais d'approbation est hétérogène. En effet, les délais d'approbation du CPP, jusqu'alors compétitifs, s'allongent de + 6 % par rapport à 2010, pendant que les délais d'autorisation de l'ANSM baissent de 12,5 %. Quant à la contractualisation, le délai médian de signature du premier contrat hospitalier (après déduction du délai médian entre la soumission du protocole et son approbation par le CPP) baisse de 61 jours en 2010 à 57 jours. Le délai de signature entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat hospitalier reste stable depuis 2010 (42).

Malgré une perception qui reste positive dans l'importance du marché français (classé troisième derrière les Etats-Unis et l'Allemagne), les maisons-mères perçoivent la productivité de la recherche clinique en France comme inférieure à celle des autres pays. Elle est particulièrement en retrait en termes de qualité des investigateurs et du respect du recrutement, ainsi que dans la perception de la simplicité administrative (41).

Cette 6ème édition avec un bilan mitigé est accueillie en France dans un climat délicat en pleine mutation, avec : la création de l'ANSM qui succède à l'Afssaps en mai 2012 engendrant un profond remaniement interne (43), la création de la loi « Transparence des liens d'intérêt » du 29 décembre 2011 (dite « loi Bertrand ») (44), l'annonce de la « Loi Jardé » du 5 mars 2012 visant à harmoniser et restructurer les recherches biomédicales (en vue de sélectionner les CPP de manière aléatoire par tirage au sort) (45).

Une fois encore, le Leem recommande une mobilisation des acteurs de la recherche clinique, que ce soit dans les hôpitaux afin de faciliter les contractualisations, l'ANSM et les CPP qui se doivent de respecter un délai attractif, ou les médecins investigateurs qui jouent un rôle déterminant, ainsi que les patients sans qui la recherche ne pourrait pas se faire. Au-delà de l'impact économique qu'engendre une baisse du développement clinique des médicaments en France, l'accès au traitement innovant est capital pour les personnes malades (46).

2. La place actuelle de la France

Les recommandations du Leem en 2012 sont suivies par les industries du médicament qui participent massivement à la 7ème édition de l'enquête du Leem (36 entreprises pharmaceutiques, représentant 67 % des parts du marché français du médicament en 2014). Dans cette enquête sont collectées les données concernant les études cliniques menées entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2013. 493 études internationales ont été réalisées avec la participation de la France (contre 420 en 2012), 81 pays, 31 200 centres d'investigations incluant au total 193 058 patients (contre 246 895 en 2012) ont été impliqués dans ces études (30).

Nb : Cette partie (2. La place actuelle de la France), portera sur l'analyse de l'enquête du Leem de 2014, référence bibliographique n°30.

2.1 Quelle est la place de la France dans les études internationales ?

La France maintient ses positions à l'international avec 10 % des études mondiales réalisées en France (toutes études confondues). Cela représente 5,9 % des patients inclus dans les études internationales, versus 6.5 % en 2012 et 8 % en 2008. En parallèle, les Etats-Unis et l'Europe de l'Est poursuivent leur progression de + 6,5 % de patient inclus pour l'Europe de l'Est, passant de 15 % à 21,5 % entre 2012 et 2014, et à + 3,4 % pour les Etats Unis, passant de 19,2 % à 22,6 %. Derrière les deux leaders mondiaux se placent l'Asie (6,7 % versus 10,3% en 2012) et l'Allemagne (6,2 % versus 8,9 % en 2012), qui malgré la baisse notable de patients recrutés restent respectivement en troisième et quatrième position. Cependant l'Amérique latine qui devançait la France en 2012 avec 8,4 % de patients recrutés baisse à 5,6 %, permettant à la France de se classer en cinquième position.

Le nombre d'études internationales de Phase II/III proposées à la France a augmenté allant jusqu'à 58 % contre 43 % en 2012. Cette hausse est très positive car le nombre d'études internationales proposées à la France n'avait cessé de diminuer à partir de 2008 : une chute de 70 à 44 % entre 2006 et 2008, puis à 40 % en 2010. En 2012 ce nombre avait finalement progressé pour atteindre le niveau de 2008 (43 %) et semble être sur une bonne lancée puisqu'en 2014 il monte jusqu'à 58 %. Il en résulte une augmentation de 2,6 % du nombre d'études réalisées en France par rapport à 2012 (35,6 % versus 33 % en 2012).

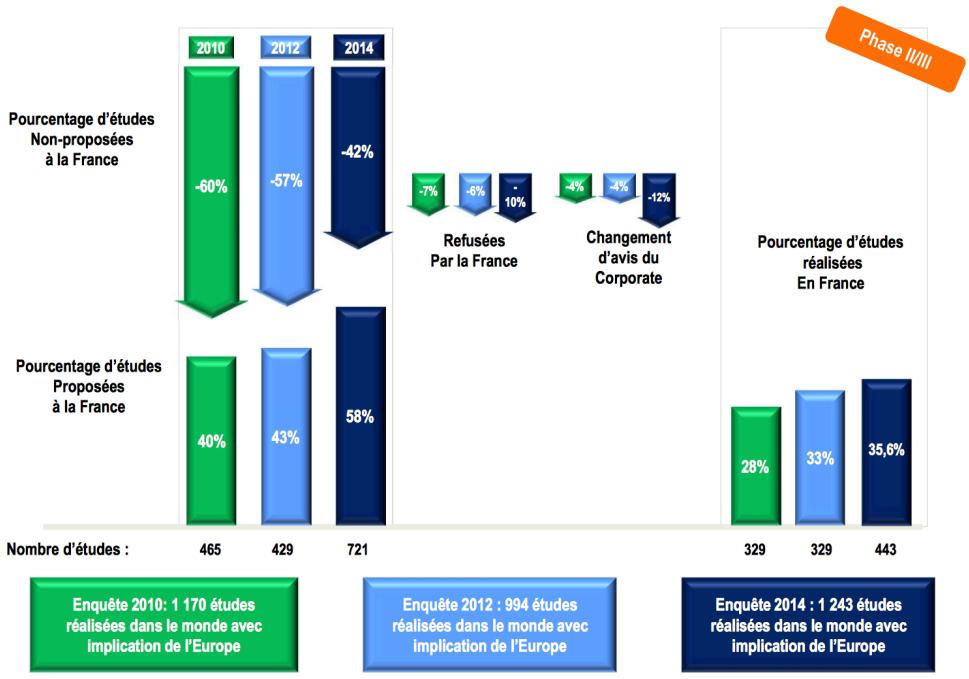

Figure 4 : Progression d'études de phase II / III proposées aux filiales et réalisées en France

2.2 Quels sont les domaines où la France est la plus attractive ?

2.2.1 Répartition du nombre d'études en France par aire thérapeutique

Afin de se maintenir dans une position solide face à la compétition internationale, la France a su s'imposer dans des domaines thérapeutiques phares comme l'oncologie, les maladies rares et l'infectiologie :

- le nombre d'études réalisées en oncologie et onco-hématologie est en progression de 30 à 38% entre 2012 et 2014. De plus, le nombre de patients français recrutés a également augmenté dans cette aire thérapeutique, passant de 4 070 en 2012, à 5 149 en 2014 (33 % versus 19 % en 2012) ;

- la France consolide sa place en infectiologie et maladies rares, avec respectivement 14 et 8% des études réalisées pour ces deux aires thérapeutiques.

Cependant dans les domaines thérapeutiques comme la cardiologie et les pathologies du métabolisme (diabète), le nombre d'études réalisées poursuit sa diminution en passant de 14% en 2012 à 9 % en 2014.

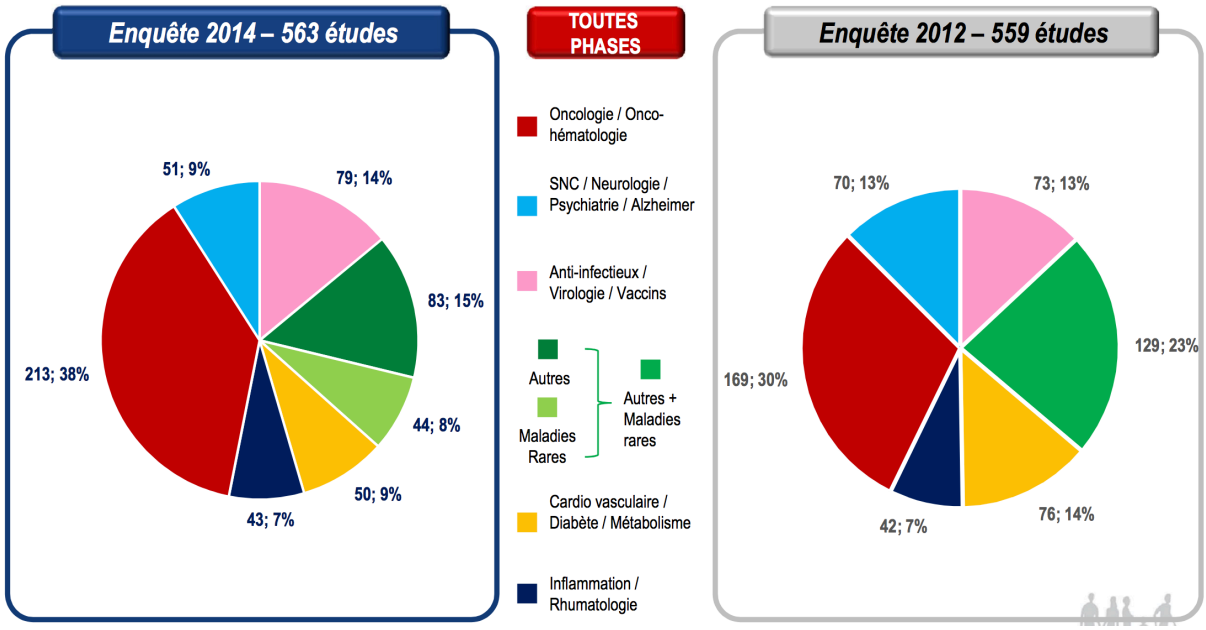

Figure 5 : Répartition du nombre d'études en France par aire thérapeutique

2.2.2 Les performances de la France

Malgré ces progressions, la position de la France se dégrade sur l'ensemble des ratios de performance par rapport à l'enquête 2012.

a. Performance toutes aires et phases confondues

Entre 2012 et 2014, le ratio du nombre de patients recrutés par millions d'habitants diminue de 246 à 140, ce qui positionne la France en sixième position :

- le nombre moyen de patients recrutés par étude a baissé de 38 à 23, plaçant la France en dessous de la moyenne Monde *(35)* et Europe *(29)* ;
- de plus, le nombre moyen de patients recrutés par centre a également baissé de 4,8 à 4,4, positionnant la France en dessous de la moyenne Europe *(4,9)* et Monde *(4,8)* ;
- toutefois, la vitesse de recrutement, malgré une baisse de 1,4 à 1,0 patients recrutés par centre et par mois, positionne la France au-dessus de la moyenne Monde et Europe qui sont à 0,9.

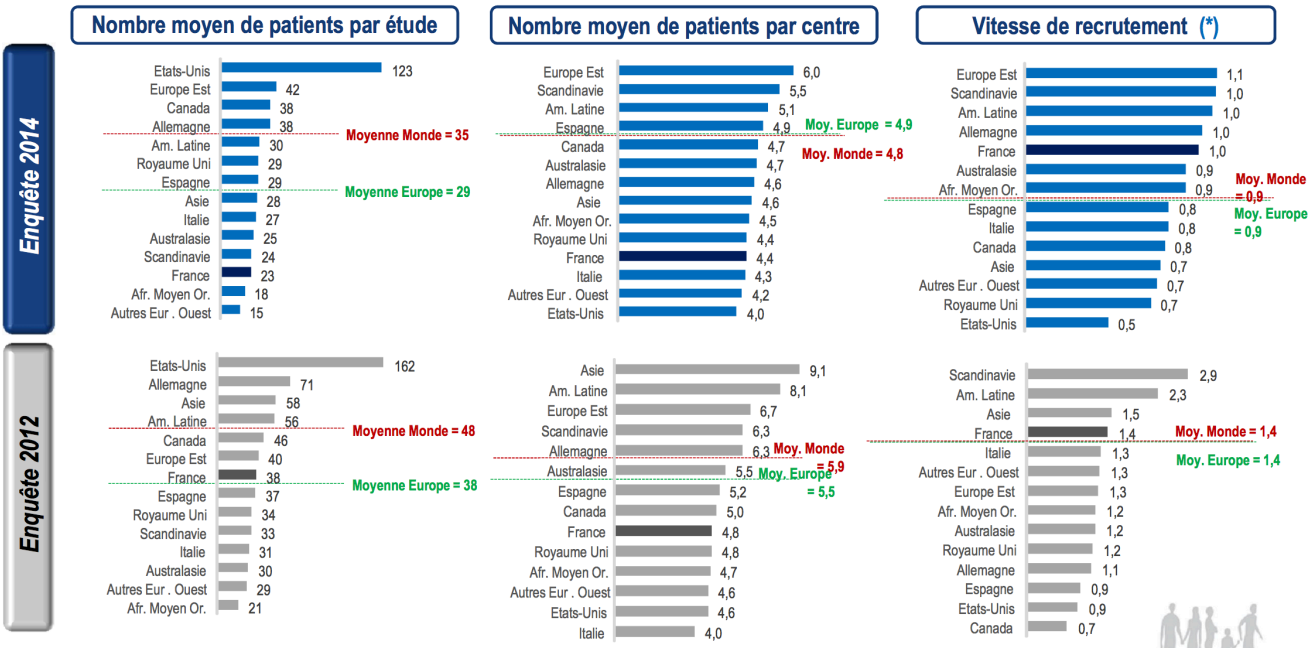

Figure 6 : Performance toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues

(*) Nombre de patients recrutés par centre et par mois.

b. Performance par phase

Pour les études de Phase II, le nombre de patients recrutés par étude diminue légèrement (de 20 à 15 entre 2012 et 2014) mais reste dans la moyenne Europe *(14)*. Par ailleurs, le nombre de patient recrutés par centre baisse légèrement *(de 4,3 à 3,7)* mais, compte tenu, de la baisse générale pour la totalité des pays, la France se classe au-dessus de la moyenne Monde *(3,6)*. Bien que la vitesse de recrutement soit également en baisse générale dans tous les pays, la France, passant de 1,9 à 0,7 entre 2012 et 2014, reste tout de même au-dessus de la moyenne Monde *(0,7)* et Europe *(0,6)*.

Pour les études de Phase III, le constat est globalement le même. Une baisse générale du recrutement permet à la France de rester dans la moyenne Europe en termes de nombre moyen de patients par étude, tandis que, par centre, la France se place très en dessous de la moyenne Monde et Europe avec 4,6 versus respectivement 5,3 et 5,2. Toutefois la vitesse de recrutement de la France est une fois encore au-dessus de la moyenne Monde et Europe, plaçant la France en quatrième position.

c. Performance par aire thérapeutique

La France dans la recherche clinique en oncologie-hématologie reste supérieure à la moyenne:

- Le nombre moyen de patients recrutés par étude est de 22, situant la France en 5ème position mondiale, c'est-à-dire au-dessus de la moyenne européenne *(18)* et mondiale *(19)* ;

- Le nombre moyen de patients par centre est de 4 pour la France, ce qui la situe au niveau des moyennes Europe *(4)* et Monde *(3,9)* ;

- La vitesse de recrutement est de 0,6 patient par mois et par centre, ce qui place la France en 5ème position mondiale, au niveau des moyennes Monde et Europe.

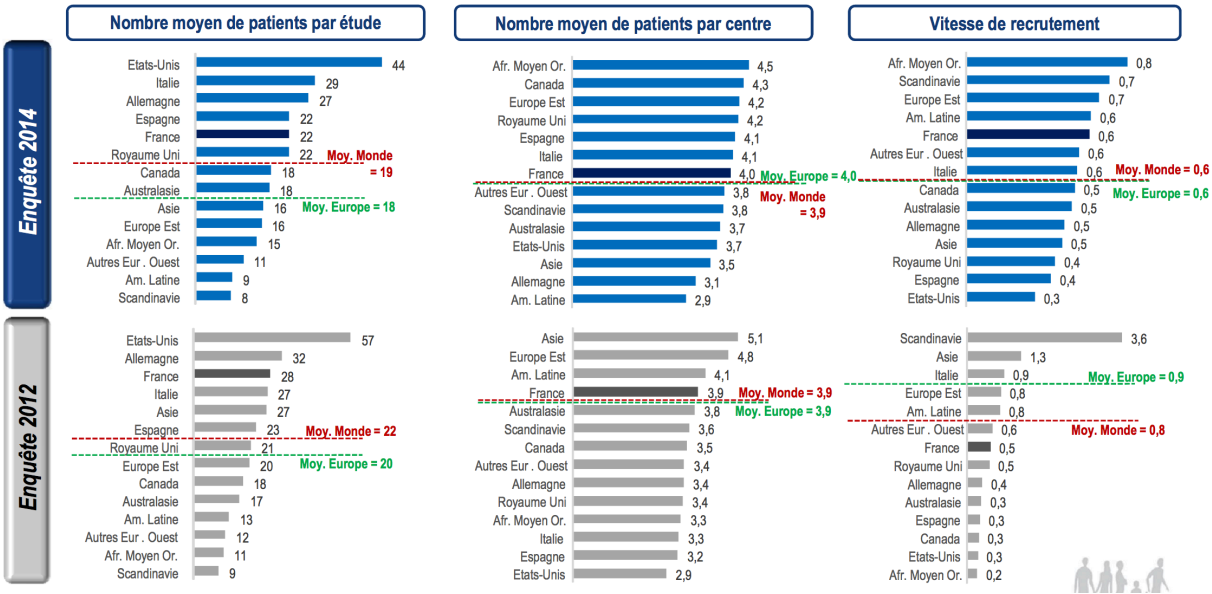

Figure 7 : Performance de l'aire Oncologique restant supérieure à la moyenne

La part d'études de phase I en oncologie augmente fortement, représentant 60 % des études de phase I en 2014, contre 40 % en 2012. Les phases II représentent 44 % des études réalisées. Leur nombre a presque doublé entre 2012 et 2014. La répartition des études de phase III réalisées est beaucoup plus partagée avec 25 % des études réalisées en oncologie, contre 20 % en infectiologie, 15 % dans le domaine cardiovasculaire et métabolique, ou 13 % dans les maladies rares.

Le domaine des maladies rares permet à la France de se situer au-dessus de la moyenne Europe et Monde avec une vitesse de recrutement classée seconde à 2,3. Par ailleurs, le nombre de patients par centre est également au-dessus des moyennes positionnant la France en quatrième position.

Dans la recherche clinique en infectiologie la France maintient ses performances dans la moyenne Europe *(32 et 5,7)* et Monde *(34 et 5,4)* en termes de nombre de patients recruté par étude *(32)* et par centre *(4,9)* ainsi qu'en termes de vitesse de recrutement *(1,5 égale aux moyennes Europe et Monde)*.

Les domaines de l'inflammation rhumatologique maintiennent également la France dans la moyenne de l'Europe et du Monde *(0,4)* en termes de vitesse de recrutement *(0,4)* et malgré un recrutement de patients par étude et par centre très en dessous de la moyenne. La neuropsychiatrie semble en légère baisse en 2014 avec un nombre moyen de patient par étude et par centre en dessous de la moyenne Europe et Monde, mais avec une vitesse de recrutement de patient par mois et par centre égale à celle de l'Europe *(0,5)*.

Le recul observé depuis 2008 des aires thérapeutiques cardiologie-vasculaires et métabolismes se confirme, avec une chute du nombre moyen de patients par étude de 32 à 28, plaçant la France en 14ème position. Malgré une légère hausse en termes de nombre de patients par centre de 3,9 à 4,2, la France reste en 13ème position, sous la moyenne européenne et mondiale. D'autre part, la vitesse de recrutement à 0,6, reste en-dessous de celle de l'Europe *(1,3)* et du Monde *(1,2)*. Le domaine du diabète place également la France en dessous de la moyenne Europe et Monde en termes de recrutement de patients par centre et par étude, ainsi qu'en vitesse de recrutement.

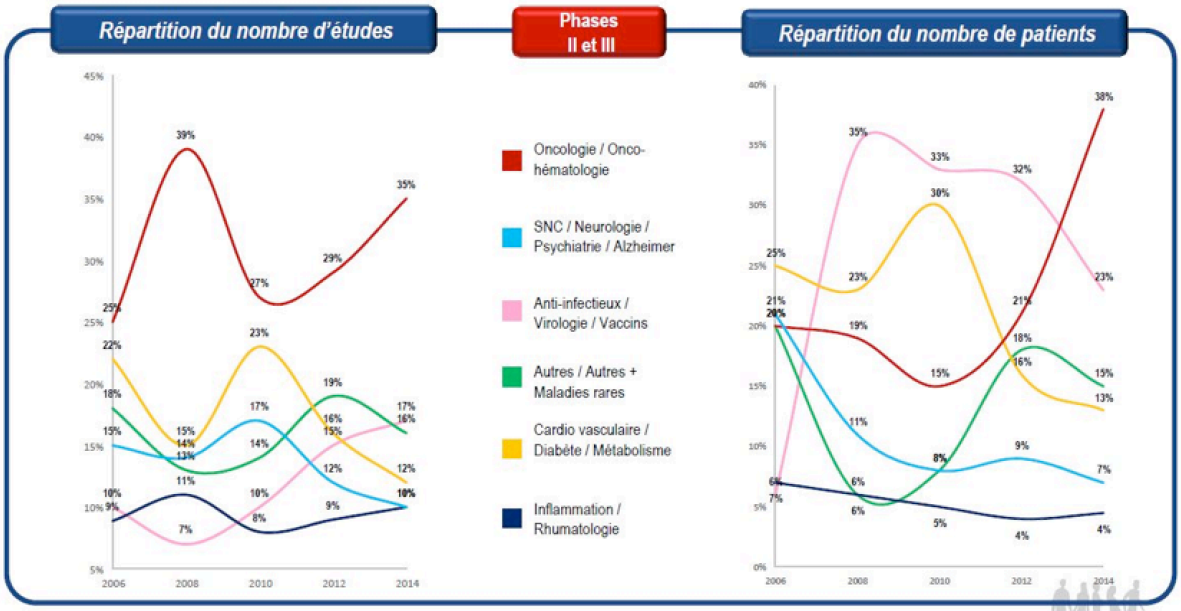

Figure 8 : Répartition du nombre d'études et de patients en France par aire thérapeutique

2.3 La France dans la compétition avec le reste de l'Europe et du Monde

Les pays d'Europe comme la France, l'Allemagne ou la Grande-Bretagne, font face à une nouvelle concurrence émergente des pays de l'Europe de l'Est avec 21 % de patients recrutés contre 6 % en France et en Allemagne.

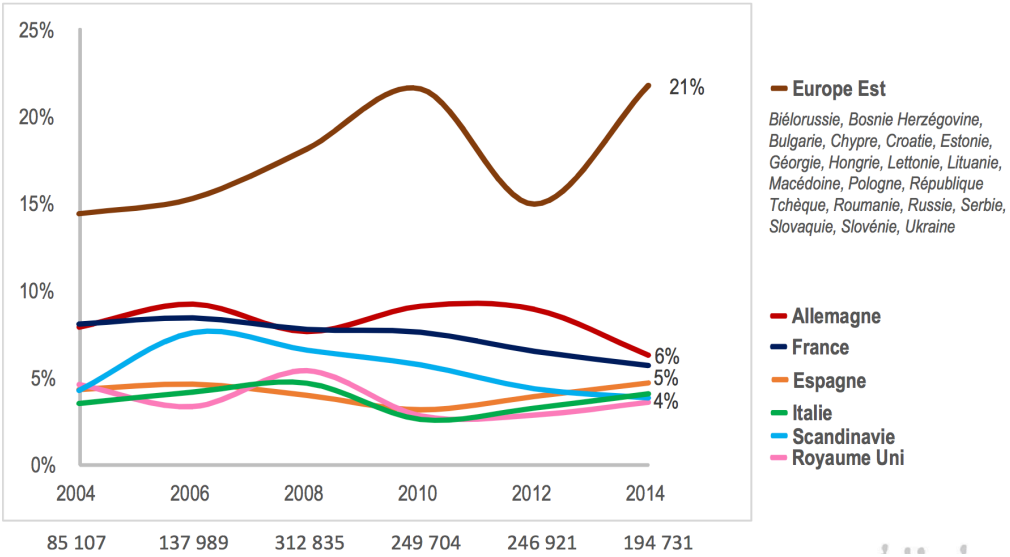

Figure 9 : Evolution de la répartition en % pour les pays européens des patients recrutés

Néanmoins, le concurrent mondial de l'Europe reste l'Amérique du Nord avec 27 % de patients recrutés contre 24 % pour l'Europe du Nord et 21 % pour l'Europe de l'Est.

2.3.1 Les points faibles : les délais de mise en place

L'enquête 2014 montre un accroissement dans les délais de mise en place des études concernant l'autorisation de l'ANSM, l'approbation des CPP, et la signature du premier contrat hospitalier :

- le délai médian entre la soumission du dossier d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM et son autorisation est passée de 49 jours à 55 jours, soit une augmentation de 12,2 % ;
- le délai médian entre la soumission et l'approbation du CPP passe de 54 jours en 2012 à 62 jours en 2014, soit une augmentation de 14,8% ;
- et le délai de signature du premier contrat hospitalier augmente de 10 % entre 2012 et 2014, portant le délai médian à 122,5 jours.

L'enquête 2012 avait mis en évidence un accroissement du délai pour les CPP mais l'ANSM et la contractualisation étaient épargnées. Cette nouvelle édition montre un allongement global des délais de mise en place des études.

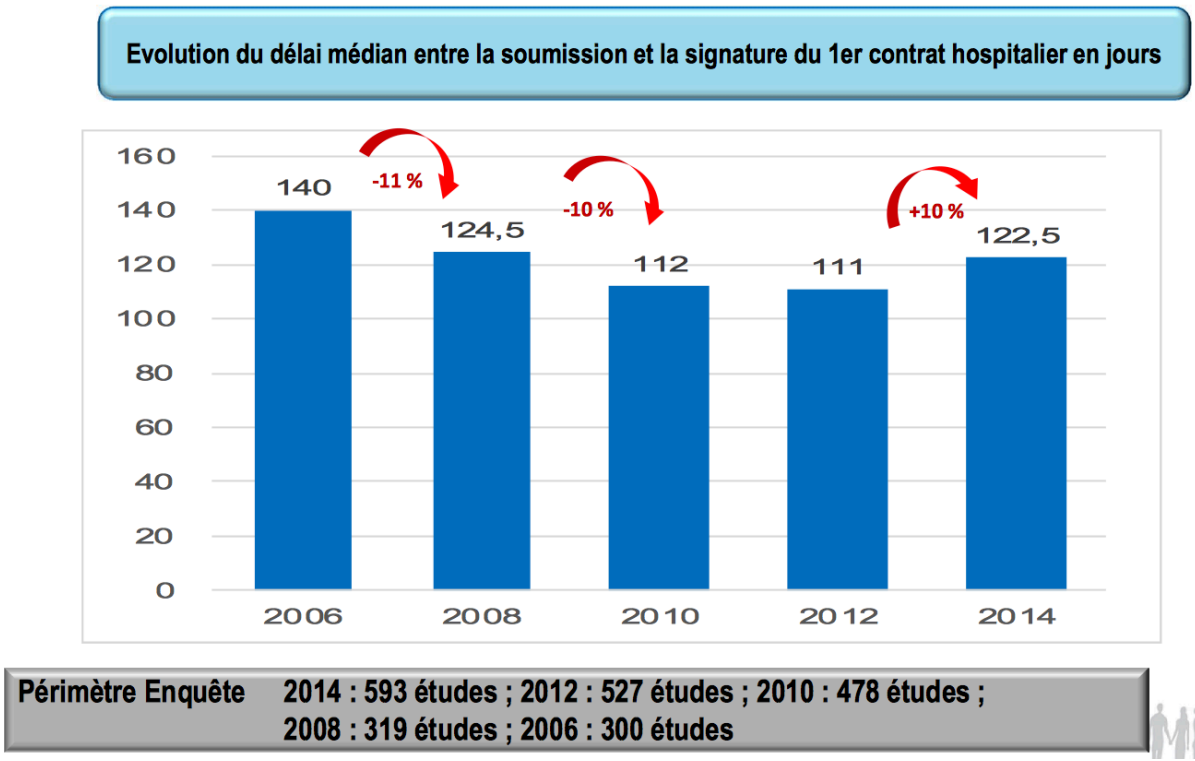

Figure 10 : Evolution des délais dans la mise en place des contrats hospitaliers depuis 2006

2.3.2 La perception des maisons-mères sur la France

La France semble pénalisée par la complexité de l'organisation de sa recherche. Elle est perçue par les entreprises, comme ayant une productivité inférieure à celle des autres pays : la qualité des investigateurs et la cohérence avec les objectifs de recrutement sont globalement non satisfaisantes. Avec un allongement des délais, la perception de la simplicité administrative est moins bien reconnue qu'en 2012. Enfin, l'appréciation de l'organisation de la recherche clinique française est en recul : cinquième position derrière le Royaume Uni et l'Allemagne.

En revanche, en dépit de ces perceptions peu favorables, la France reste attractive en termes de coût du développement clinique, se positionnant en 4ème position (l'Europe de l'Est étant 1ère). Elle n'a pas perdu de sa notoriété : troisième sur le critère « importance du marché ». Elle passe de la quatrième à la troisième position devant l'Allemagne, pour le critère « importance des leaders d'opinions » et elle est considérée comme la meilleure au monde sur la « qualité de la prise en charge médicale ».

2.4 Bilan de l'Attractivité française

2.4.1 Etat des lieux actuel

À l'heure où la compétitivité des pays voisins pèse sur la France, elle réussit à conserver un niveau de notoriété dans le monde, se classant en cinquième position dans la réalisation des études internationales. Tout comme les autres pays de l'Europe du Nord, elle peine cependant à résister à l'Europe de l'Est qui est un concurrent de taille, attractif sur le plan économique, ainsi que sur la simplicité réglementaire et son taux de recrutement qui est largement supérieur aux pays voisins. Sur le plan mondial, bien que l'Asie et l'Amérique latine émergent peu à peu dans cet environnement compétitif, ce sont les Etats-Unis qui restent les concurrents directs de l'Europe, notamment en termes de patients recrutés.

Malgré ces faits, la France a su renforcer son attractivité. Entre 2006 et 2010, le nombre d'études cliniques internationales de Phase II/III proposées à la France tombait de 70 % à 40%, alertant les professionnels de la recherche clinique. Des efforts furent alors être déployés par tous les acteurs de la recherche pour renforcer l'attractivité de la France. Ces mesures se sont avérées positives puisque le taux d'études proposé est passé de 40 en 2010 à 58 % en 2014. Toutefois, le nombre d'études réellement réalisées en France reste stable, avec pour principales causes une « non-faisabilité » de l'essai en France, ainsi qu'un manque de ressource, ou un refus par l'ANSM ou les CPP.

D'autre part, au fil des années, la France a su s'imposer au niveau mondial dans des domaines thérapeutiques clés où des traitements innovants et efficaces sont plus que jamais attendus par les patients. En oncologie, la France se place au-dessus de la moyenne mondiale et européenne en termes de nombre de patients recrutés et de vitesse de recrutement. Elle a su proposer des structures et expertises pour les phases précoces, ce qui la place au rang des leaders mondiaux.

A l'heure où une nouvelle réglementation européenne visant à augmenter l'attractivité globale de l'Europe se met en place, l'enquête 2014 est accueillie dans un climat où les délais de mises en place ne cessent de s'allonger. Cette fragilité a été mise au cœur de l'enjeu de la compétitivité française où des mesures supplémentaires vont être prises afin d'alléger les lourdeurs administratives et maintenir le niveau compétitif de la France. Cependant, la France n'est pas le seul Etat membre à subir un poids administratif. Les enquêtes du Leem révèlent

que l'Europe reste derrière les Etats Unis en matière de simplicité administrative. En 2014, les Etats-Unis sont en tête de classement, et la France en 5ème position derrière la Scandinavie, l'Allemagne ou l'Espagne. En Scandinavie, l'autorité compétente de la Suède possède un délai de 30 jours pour expliciter sa décision, contre 60 jours en France, au Royaume-Unis ou en Espagne, par exemple. De manière générale, les exigences administratives européennes répondant aux Directives 2001/20/CE du parlement européen, sont similaires dans les pays européens.

Aujourd'hui, la perception de la France reste globalement très satisfaisante. Son système de santé représente une bonne prise en charge des patients et des essais cliniques. Ces qualités sont comparables à celles de l'Allemagne ou des Pays Scandinaves.
La performance de la France, toutes aires thérapeutiques confondues, met en évidence une vitesse de recrutement au-dessus de la moyenne avec 1 patient recruté par mois et par centre contre 0,9 pour les moyennes Monde et Europe, ce qui veut dire que, lorsque la France est en mesure de démarrer une étude, elle est performante pour recruter des patients. Elle maintient ainsi sa position dans un contexte mondial et européen de diminution générale des ratios de performances en recherche clinique (47).

Au printemps 2016, la 8ème et dernière enquête, à ce jour, a été réalisée auprès des laboratoires pharmaceutiques. Initialement prévue pour une publication en automne 2016, elle ne sortira finalement qu'en début d'année 2017. Cette enquête, permettra de juger l'impact des mesures récentes appliquées en France pour renforcer la recherche clinique et son attractivité.

2.4.2 Les conséquences d'une baisse d'activité de recherche clinique en France

Les conséquences d'une baisse d'activité de recherche clinique en France seraient inquiétantes. Dans une lettre ouverte du 15 avril 2015, destinée au Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Madame Marisol Touraine, les acteurs de la recherche clinique, l'Association Française des entreprises de la Recherche Clinique et épidémiologique (AFCROs) représentée par son président Mr Denis Comet, les présidents des groupes leaders de phases précoces (France Biotech et le Club Phase 1), ainsi que le collectif d'investigateurs soutenant une pétition contre le contrat unique obligatoire, appellent le Gouvernement à prendre en considération l'impact d'un tel déclin (Annexe 1) :

- « les patients français auront de moins en moins accès aux thérapies innovantes de manière précoce » (48). Cette perte de chance pour les patients d'accéder à un traitement innovant et aux dernières découvertes scientifiques est effrayante, car, malheureusement, certains essais cliniques restent, pour les patients, le seul espoir d'avoir un traitement pour une pathologie qui ne dispose pas de traitement efficace (notamment en cas de maladie rare ou orpheline, ou d'échec thérapeutique).
- « la France perdra définitivement toute attractivité malgré les importants efforts financiers déployés depuis de nombreuses années par les citoyens français pour soutenir leur recherche médicale » (48) ;
- « les sociétés privées, associations et groupes coopérateurs et centre académiques de recherche clinique française seront fragilisés au point même de disparaître » (48) ;
- « des centaines d'emplois menacés à court terme, voire des milliers à moyen terme » (48).

Cette baisse d'activité entrainerait donc un appauvrissement du tissu industriel français. Une baisse d'exercice produirait une baisse de la formation continue des équipes de recherches cliniques et de leur implication, mais aurait aussi un impact économique important, puisque la recherche clinique contribue au maintien en France de centres de recherche et de développement et d'usines de production. L'activité économique de la recherche clinique « génère 550 millions d'euros de chiffre d'affaires, notamment à travers les sociétés de recherche sous contrat auxquelles les groupes pharmaceutiques sous-traitent cette activité » (49).

Malgré une baisse d'attractivité visible depuis des décennies, la France jouit toujours d'une excellente notoriété au niveau mondial, contrairement aux pays émergents. Il est impératif de prendre des mesures pour maintenir et dynamiser l'attractivité de la France dans les essais cliniques industriels.

Partie III : Initiatives prises par la France pour améliorer son attractivité

Grâce aux analyses des enquêtes du Leem depuis 2002, les difficultés de la France par rapport à ses pays voisins ont été identifiées. Ces points faibles peuvent être améliorés par une mobilisation de l'Etat et des acteurs de la recherche clinique. Pour les délais de mise en place des études par exemple, ils peuvent être réduits par des mesures supplémentaires ainsi qu'une mobilisation des autorités compétentes, des comités d'éthique, et de l'ensemble des professionnels de la recherche clinique. De plus, le manque de moyens matériels et humains peut être amélioré par la création de structures et d'organisations dédiées à la recherche clinique, par exemple. Afin de permettre les traitements innovants de demain pour des pathologies incurables, l'Etat va multiplier les plans nationaux de certaines aires thérapeutiques et se placer parmi les leaders mondiaux. Enfin, une des plus « grande difficulté » de la France étant le recrutement de patients, une mobilisation générale via des campagnes d'informations permettant d'informer le grand public de ces recherches et d'attirer des volontaires, va être déployée par tous les acteurs de la recherche clinique.
Par ailleurs, la France et l'Europe s'allient pour renforcer l'attractivité du continent face à la montée en puissance des autres parties du monde.

Quelles sont ces actions mises en œuvre pour améliorer la compétitivité en France ? Quels ont été les impacts, et où en est la France aujourd'hui dans ces mesures ?

A. Développer les moyens humains, matériels et financiers de la recherche clinique

Depuis les années 2000, le manque de moyens dédiés à la recherche clinique en France, notamment en ressources humaines, matérielles et financières, est une des difficultés de réalisation des études. Dans un contexte difficile, où la recherche clinique Française est très concurrencée, une prise de conscience de l'impact de ces difficultés et l'enjeu financier a émergée peu à peu, et a motivé des évolutions dans le monde de la recherche clinique : il devenait alors nécessaire de réorganiser la recherche clinique en France.

1. Réorganisation de la recherche clinique : mise en place de structures

1.1 Création de structures

1.1.1 CIC

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont des infrastructures dédiées à la recherche clinique. Ils sont implantés dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) pour permettre le développement de la recherche clinique. Philippe Lazar, directeur général de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), appelle à la création de ces structures en 1992. Ces centres soutiennent les investigateurs dans la logistique des essais cliniques académiques et industriels. L'Inserm et la DGOS (direction générale de l'offre de soins) dirigent ces centres (participation financière et expertise scientifique). Les CIC, de par leur proximité directe avec les CHU, peuvent assurer l'accueil et la prise en charge de participants, et disposent de moyens matériels (matériels techniques dédiés à la recherche). De plus, les équipes des CIC sont des équipes professionnelles de la recherche clinique formées aux différentes réglementations en vigueur (20).

Les CIC se répartissent en différents modules :

- les modules plurithématiques avec des équipes spécialement qualifiées aux BPC garantissant la qualité de l'essai et la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche clinique ;
- les modules épidémiologie clinique permettant le suivi de grandes enquêtes épidémiologiques ;
- les modules « innovations technologiques » dédiés à l'évaluation et à l'innovation de biomatériaux, de dispositifs médicaux, etc. ;
- enfin, les modules « intégrés en biothérapies » réalisant des projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, immunothérapie et vaccination.

Les CIC ont également un rôle dans la formation à la recherche clinique (médecins, pharmaciens, etc.,) et une mission de promotion de la recherche dans les CHU (50).

1.1.2 Innovation dans les établissements de santé

Avant 2005, le système hospitalier français était fragmenté en plus de 900 établissements publics de santé, ce qui limitait l'existence d'une synergie globale pour la recherche clinique

difficile. Pour favoriser une dynamique, le Ministère chargé de la Santé lance, en mai 2005, un appel qui visera à la création des Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), en développant les 7 Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) (51).

a. Les missions des DIRC

Dans chaque région, la DIRC est constituée par l'association des DRCI de chaque établissement de santé, avec tous les acteurs de la recherche clinique, ce qui permet d'homogénéiser l'écoute pour entreprendre un projet collectif. Les DRCI sont donc des structures intégrées dans les centres hospitaliers chargées de l'organisation et de la gestion des activités de recherches cliniques. Ces structures publiques, financées par l'Etat, ont un rôle d'intermédiaire entre les CIC et les promoteurs. Elles permettent notamment une facilitation administrative en simplifiant les démarches administratives dans la gestion des projets, mais aussi une simplification opérationnelle dans l'amélioration du recrutement, avec notamment une aide, un encadrement, et un suivi des essais dans les centres. Les DRCI sont chargées, de plus, de développer la recherche institutionnelle via les Programmes Hospitaliers de la Recherche Clinique (PHRC) en s'aidant des CIC par exemple. Les DRCI sont financées par les crédits MERRI (Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation) destinées à gérer les ressources humaines et matérielles de celles-ci. Elles ont ainsi un rôle important dans le financement du projet clinique. Les montants alloués par centre dépendent directement de scores obtenus sur la base d'indicateurs d'activité, au prorata du score national. Le montant et mode de répartition sont donc définis par le Ministère chargé de la Santé.

L'amélioration de la gestion administrative est appréciée dans les enquêtes du Leem suivantes, notamment en 2008 où le délai de la signature du premier contrat hospitalier baisse de 140 à 124,5 jours entre 2006 et 2008.

Bien que ces efforts s'avèrent positifs sur la gestion des essais cliniques en France, la perception de la qualité des investigateurs et l'appréciation des leaders d'opinion des maisons-mères régressent en 2008. Il persiste un manque de moyens dont disposent les investigateurs en termes de temps et de personnel pour la réalisation de recherches cliniques. De plus, il réside une hétérogénéité au niveau des DIRC où il existe des différences de productivité entre les régions de France. Enfin, les essais cliniques industriels ne sont pas pris en compte dans les crédits MERRI, qui sont pourtant une source indiscutable d'activité de recherche clinique en France. Face à ce constat, en 2008, les recommandations des acteurs de la recherche clinique sont de prendre en compte dans les crédits MERRI les activités de la recherche

industrielle, de professionnaliser davantage la recherche clinique, notamment en développant des nouvelles filières de métiers à l'hôpital (ARC, TEC-Techniciens d'études cliniques) et de mettre en place des équipes hospitalières dédiées à la recherche clinique. Par ailleurs, il faut poursuivre les efforts jusqu'alors réalisés en termes de qualité de soin, afin de permettre une meilleure reconnaissance internationale des experts médicaux français, améliorer la visibilité des centres d'investigations français d'excellence et, notamment, conserver les crédits d'impôts recherches qui sont attractifs (51).

b. La réforme des hôpitaux

En 2009, est promu la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire », dite HPST, qui amorce un tournant dans l'organisation du système de santé, dans lequel les établissements de santé publics ont trois ans pour retrouver un équilibre budgétaire. La circulaire du 29 juillet 2011 met en place une nouvelle organisation qui aura un impact sur la recherche clinique. En effet, des programmes et structures financées par les crédits MERRI sont ainsi renforcés :

- Les Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI) remplacent les DIRC, et sont liés aux DRCI ainsi qu'à l'ensemble du réseau hospitalier de l'inter-région possédant une activité de recherche. Ces 7 GIRCI nationaux sont coordonnés par le bureau d'Innovation et Recherche de la DGOS ;
- Les programmes de recherche clinique sont maintenus et réalisés suite aux appels à projets. Ces programmes permettent d'améliorer la recherche clinique publique, et ainsi de renforcer son activité en France ;
- Enfin, des mesures sont prises dans le cadre du programme de soutien spécifique au recrutement : création des centres de recherches cliniques (CRC) et renforcement des missions des CIC (52).

c. Les CRC

Les CRC sont créés dans tous les établissements ne possédant pas de CIC, afin d'obtenir un gain de temps lors du recrutement en facilitant les inclusions, ainsi qu'en dynamisant le déroulement de l'essai : facilitation de l'acquisition des données, aide à l'investigation et mise en œuvre d'une interface avec les participants. C'est une plateforme ouverte aux équipes de l'établissement de santé, pour tous types d'essais cliniques (promotion industrielle et académique). Elle est dotée de moyens humains formés et dédiés à la recherche clinique (médecin, TEC, infirmières). Les objectifs fixés aux CRC, pour faciliter l'inclusion des patients, ce qui représente un critère significatif de compétitivité de la recherche clinique, sont l'amélioration de la qualité de la recherche, du recrutement dans les essais, du renforcement

de la sécurité des participants et de l'optimisation des moyens dédiés la recherche clinique (52).

Toutes ces structures matérielles et financières mises en place ont pour but également d'inciter davantage d'investigateurs à s'engager dans la recherche clinique en simplifiant notamment l'organisation générale de la recherche clinique.

1.2 Le CeNGEPS

1.2.1 Le CSIS

Au début des années 2000, la France constate un déclin dans son attractivité en termes de recherche clinique. En Europe, la part de la France dans les essais cliniques est passée de 28 % en 1996, à 13 % en 2003. Cette prise de conscience pousse l'Etat à renforcer la recherche clinique privée en créant en 2004, le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), dont l'objectif est de renforcer l'attractivité de la France en développant un échange entre les pouvoirs publics et les industriels de santé (53). Le premier ministre souligne *« la vocation de la France à demeurer plus que jamais un grand pays des sciences du vivant et de la santé ».* Le CSIS permet notamment de mieux comprendre les contraintes, enjeux, et ambitions, politiques et publiques, pour les industries. En effet, le CSIS associe les représentants des pouvoirs publics, comme le Premier Ministre, les Ministres de la Santé, de la Recherche, et de l'Industrie, et des acteurs privés représentant les industries du médicament. Les discussions de ce groupe, formé des plus hauts niveaux des pouvoirs publics et des industries du médicament aboutissent à la création du Groupement d'Intérêt Public (GIP) Centre National de Gestions des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS), une organisation dont la devise est : *« recruter plus, plus vite et mieux »* (54). Le 28 mars 2007 est ainsi créé le CeNGEPS, qui est une structure partenariale public / privé associant les hôpitaux (Inserm 9 %), l'industrie pharmaceutique (42 %) et les ministères concernés (49 %), dont l'objectif est de maintenir et d'accroître l'attractivité de la France pour la recherche clinique industrielle (55).

1.2.2 Les enjeux du CeNGEPS

Dans l'optique de renforcer l'attractivité de la France face à un phénomène de mondialisation et de délocalisation de la recherche clinique industrielle, les enjeux du CeNGEPS sont d'optimiser l'organisation de la recherche clinique, soit :

- d'améliorer l'aspect administratif des études, notamment le délai de signature des contrats hospitaliers, ainsi que de maintenir un avantage en termes de simplicité et de rapidité des autorisations ;
- d'améliorer le recrutement des patients (ou volontaires) dans les centres d'investigations, notamment en termes de vitesse de recrutement et de cohérence avec les objectifs de recrutement ;
- de développer et dynamiser une recherche clinique à l'hôpital,
- de renforcer les plates-formes de recherche en phase précoce dans des grands champs thérapeutiques (type cancéropôles) ;
- de soutenir les réseaux d'investigations cliniques (RIC) d'envergure nationale permettant de développer un partenariat ville-hôpital (56).

1.2.3 Les actions du CeNGEPS

Les mesures prises par le CeNGEPS s'articulent autour des missions suivantes :

- soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des études cliniques industrielles ;
- améliorer la gestion des aspects logistiques et administratifs de ces études ;
- maintenir l'attractivité française à l'international ;
- informer et sensibiliser le grand public sur la recherche clinique (56).

a. Soutien de la recherche clinique auprès des GIRCI et des RIC

Pour assurer ses fonctions de soutien à la recherche clinique, le CeNGEPS œuvre au développement de la coordination et de la gestion des essais cliniques industriels. Son mode d'action s'articule autour de la mise en place et du suivi « d'appels à projets » destinés à deux types d'opérateurs :

- les GIRCI ;
- les RIC, structures transversales spécialisées dans des aires thérapeutiques, voire des pathologies précises (Sclérose en Plaque ou Diabète par exemple).

Grâce à une taxe additionnelle sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques calculée sur l'année 2006, la récolte de 9,4 millions d'euros a permis de redistribuer les fonds disponibles en les répartissant (55) auprès des 7 différents GIRCI, pour aider les investigateurs sur le terrain à recruter les sujets et coordonner les études (57). La coopération public / privé améliore ainsi la transparence des activités et garantie une répartition des ressources entre les régions de France.

b. Les Réseaux d'Investigations Cliniques, un partenariat ville-hôpital

Ces réseaux sont composés de médecins de ville et d'hôpital faisant parti d'une organisation (groupe d'investigateurs), et qui s'engagent à travailler ensemble sur des projets communs d'essais clinique industriels. Il existe une vingtaine de réseaux soutenus par le CeNGEPS.
Parmi eux, le réseau CeNGEPS-SEP, spécialisé dans la pathologie de la Sclérose en Plaque, regroupe quinze CHU et s'appuie sur l'existence du GIRCI Nord-Ouest et du soutien du CeNGEPS pour son engagement dans la maladie. Ses missions sont d'augmenter le taux d'inclusion des patients aux essais, mais aussi d'augmenter le nombre d'essais cliniques réalisés, particulièrement en phase précoce. Enfin, il s'investit dans l'harmonisation des procédures de démarrage des études (mise en place des études, signature des contrats en simplifiant la grille des surcoûts) (58).
Ces engagements sont similaires pour les autres réseaux existants ce qui impliquent dans différentes pathologies (Alzheimer, Parkinson, Diabète, Thrombose, Maladies Orphelines, les cancers, etc.), ce qui permet de dynamiser la recherche clinique dans ces aires thérapeutiques spécifiques. Ces réseaux permettent de stimuler la recherche clinique dans des pathologies orphelines ou pour lesquelles un manque thérapeutique persiste.
Par exemple, le diabète de type 2 qui souffre depuis plusieurs années en France d'une baisse d'activité de recherche clinique, bénéficie, en avril 2012, de la création d'un réseau national du diabète de type 2 en réunissant trois réseaux initiaux. Ce réseau nommé REDIRECT (Réseau Diabète et Recherche Clinique Thérapeutique) compte en 2015, 7000 patients volontaires pour la recherche clinique et 11 centres hospitaliers qui ont des protocoles en cours. Il implique 15 établissements de santé au total en France, 130 médecins généralistes et 65 médecins spécialistes libéraux. Le partenariat ville-hôpital a un impact très positif puisqu'il a permis d'impliquer 115 patients sur 13 études cliniques (59) (60).

c. Améliorer la performance de la France

Enfin, le CeNGEPS s'est investi dans l'amélioration des délais de mise en place ainsi que du démarrage des études. En effet, la vitesse de recrutement et l'augmentation de la participation à des études cliniques, ont été améliorées grâce à des campagnes de promotion et de sensibilisation auprès du grand public (61). Ces efforts ont permis une augmentation de 25 % du taux d'inclusion dans les études entre 2009 et 2011 (62).
De plus, au niveau des délais de signature des contrats hospitaliers, le CeNGEPS crée une convention type, permettant de réduire le délai médian de signature du premier contrat hospitalier (après déduction du délai médian entre la soumission et l'approbation du protocole

par le CPP), baissant de 18,5 jours entre 2008 et 2012 (75,5 jours en 2008, puis 61 en 2010 et 57 jours en 2012) (63).

1.2.4 Le bilan positif de l'impact du CeNGEPS sur la recherche clinique industrielle

Le CeNGEPS a ainsi joué son rôle durant deux mandats de quatre ans, mais est aujourd'hui dissous. Il a eu un réel impact positif dans la recherche clinique française.
Les actions régionales déployées, destinées à dynamiser la totalité du territoire français et réduire les écarts entre les régions en termes de recherche clinique ont eu un impact important. Grâce à ses appels à projets, le CeNGEPS a permis de renforcer la structuration interrégionale d'aide à la mise en œuvre des essais cliniques industriels. Il a mis à disposition des investigateurs hospitaliers près de 500 TEC formés et qualifiés qui ont permis d'aider les investigateurs à atteindre les objectifs d'inclusions (90,8 % d'inclusions réalisées en 2011 vs 69 % en 2010 pour les essais avec TEC en aide au recrutement et atteinte des objectifs) (62).
De plus, une des priorités du CeNGEPS était de développer le maillage ville-hôpital (public / privé), consolider la professionnalisation des réseaux d'investigations cliniques et aider ces réseaux à atteindre une dimension nationale voire internationale, en facilitant leur participation à des études cliniques multicentriques, tout en relevant l'objectif de maintien de délais attractifs dans les signatures des contrats hospitaliers.
D'autres conséquences directes des actions du CeNGEPS se mesurent, comme par exemple, une baisse de 20 % en 2012, du nombre de sites d'investigations fermés sans avoir recruté de patients (63).

1.3 Création de l'ECRIN : une mobilisation européenne

L'ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), est une infrastructure européenne de recherche clinique dont le rôle est de promouvoir et faciliter les recherches cliniques multinationales à l'échelle européenne. Cette structure est une collaboration des réseaux nationaux d'unité de recherches clinique dans les pays d'Europe (Allemagne, France, Royaume-Uni, etc.), permettant de fournir un service sur la conduite de la recherche clinique en Europe. Il a un rôle de soutien dans l'information des exigences réglementaires de chaque Etat membre, ainsi que sur les coûts engendrés dans la réalisation des études dans les différents centres de ces pays. Il coordonne également les unités de recherches entre elles facilitant la réalisation d'études multinationales.

Par exemple en France, l'ECRIN est en étroite collaboration avec les CIC par l'intermédiaire de l'Inserm, dans lequel le réseau ECRIN est implanté. Cette composante française correspond notamment à l'F-CRIN (French-CRIN). Cette infrastructure permet :

- d'identifier et de labéliser des réseaux thématiques de qualité (comme ceux soutenus par le CeNGEPS, cité plus haut) et de plateformes dédiées à la recherche clinique ;
- de former et développer une compétence opérationnelle des professionnels de la recherche clinique ;
- d'obtenir une dynamique d'échange entre les acteurs et les opérateurs de la recherche clinique, facilitant la réalisation des études cliniques (64).

Ainsi son rôle est multiple, à la fois interlocuteur du pôle Europe avec l'ECRIN et soutien dans la conception des projets d'études cliniques jusqu'à une aide à la coordination, l'F-CRIN permet également de développer un pôle « qualité », en accompagnant les structures souhaitant se labelliser, ainsi qu'un pôle « formation », en organisant des enseignements spécifiques sur des thèmes peu couverts. Les dizaines de structures labélisées F-CRIN, ainsi que les réseaux et plateformes de recherches cliniques sont répartis sur l'ensemble du territoire français.

1.4 Organisation des acteurs de la recherche clinique

Au-delà des mesures prises par l'Etat, les professionnels de santé se mobilisent entre eux et créent des associations, comme l'AFCROs ou encore réalisent des journées dédiées à la recherche clinique dans lesquelles ils échangent, afin de faire ressortir de l'expérience de chacun les solutions de demain pour lutter contre la baisse de l'attractivité de la France.

Parmi ces multiples collaborations entre acteurs de la recherche clinique, de nombreuses « tables rondes de Giens » ont abordé le thème « attractivité de la France » dans la recherche clinique. C'est ainsi qu'en mars 2016 a eu lieu une « Journée nationale des Rencontres de Pharmacologie et de Recherche clinique pour l'Innovation et les Technologies de Santé », consacrée à la problématique de faire de la France un centre d'investigation d'excellence. A l'issue de cette réunion plusieurs critères impératifs, pour se démarquer des centres de recherches cliniques des pays voisins, ont été rappelés (53) :

- L'importance de la qualification de l'investigateur quant à sa notoriété internationale, mais aussi sur ses valeurs scientifiques et cliniques, ainsi que son implication dans la conduite de l'étude ;
- L'importance de la formation des équipes dans les centres cliniques pour être opérationnels, ainsi que de l'utilisation d'outils adéquats pour le bon déroulement de l'essai ;

- L'importance du recrutement, pour lequel il faut développer des mesures de performance des centres notamment sur la dynamique du recrutement (respect de l'engagement, délai pour la première inclusion), de la qualité des données récoltées (respect des critères d'éligibilité, traçabilité), du nombre de patients inclus dans le protocole, etc. Notamment, afin de maximiser l'atteinte des objectifs, il convient de développer davantage de réseaux ville / hôpital (recrutement et suivi de patient augmenté), ainsi que de garder un réseau de confiance entre les industriels et les établissements hospitaliers ;
- L'importance de la qualité du process de conduite d'essais cliniques pris dans sa globalité à chaque étape de sa réalisation. Pour les promoteurs, les critères de qualités mesurables sont notamment : le recrutement et suivi du patient, le respect de la loi, la fiabilité et traçabilité des données, la qualité de remplissage du CRF, la réactivité aux « queries » et audits, etc. De plus, les professionnels de santé ont émis une piste intéressante qui consisterait à faire participer les directions hospitalières aux restitutions d'audit et d'inspections par les industriels. Cela permettrait de mesurer facilement les forces et faiblesses des centres pour les accompagner de manière plus efficace. Au sein des centres eux-mêmes se développe de plus en plus la mise en place d'indicateurs de qualité (de la même façon que les indicateurs de performance, type inclusion, délai), ainsi qu'une information aux équipes et une formation effective et documentée du personnel, qui leur permet de mieux s'impliquer ;
- Enfin, l'importance d'une bonne capacité de communication : le « savoir-faire » et « faire savoir » à valoriser auprès de l'ensemble des publics professionnels ou non. Le centre d'investigation a un rôle important dans la communication de la recherche clinique auprès des professionnels de santé interne ou externe et des patients.

Les axes majeurs d'amélioration sont très bien compris par les professionnels de la recherche clinique pour renforcer la recherche en France : qualité des investigateurs qui ne cesse d'augmenter grâce à la mise à disposition de structures dédiées à la recherche ; formation des équipes ; importance, pour chaque centre, d'aboutir à un niveau de qualité et de performance compétitif vis-à-vis des pays voisins avec un taux de recrutement respectant l'objectif fixé.

Que ce soit à l'échelle nationale ou européenne, la prise de conscience de la problématique de l'attractivité donne lieu à de nombreux échanges et réflexions ainsi que de nombreuses répercussions permettant une réorganisation du système de la recherche clinique en créant de nouvelles structures mais aussi en intégrant des médiateurs entre les centres afin de faciliter la communication et fluidifier le système. Ces aides matérielles, humaines, et financières ont eu un impact très positif sur la réduction des délais de mises en place des études, sur la

contractualisation ou encore sur l'amélioration des taux d'inclusions. De plus, en France, la mobilisation des acteurs de la recherche clinique est importante. Des journées sont consacrées à la thématique de l'attractivité avec des professionnels de l'industrie pharmaceutique, mais aussi des établissements publics et des représentants du Leem ou de l'ECRIN. Ces collaborations aboutissent à des recommandations voire des mobilisations, comme la lettre ouverte destinée au Ministre de la Santé par les acteurs de la recherche clinique, dont l'AFCROs, pour alerter le gouvernement sur la baisse de la compétitivité de la France (48).

2. Les plans nationaux, des actions pour améliorer la prise en charge dans des domaines thérapeutiques

Pour améliorer la prise en charge des patients dans des domaines thérapeutiques définis, la France a multiplié les plans nationaux, sur des aires thérapeutiques qui représentent un défi pour la santé publique et des pathologies qui nécessitent le développement de nouveaux traitements efficaces. C'est ainsi que des plans sur l'oncologie, les maladies rares ou encore la neurologie, avec des plans Parkinson ou Alzheimer, ainsi que des plans de lutte contre le VIH ou les AVC ont été développés. La promotion de la recherche clinique au sein des acteurs de la recherche, mais aussi le développement de moyens nécessaires avec les plans nationaux ont permis une avancée majeure. Par ailleurs ces maladies sont dotées d'associations de patients particulièrement engagées compte tenu du pronostic vital engagé par ces pathologies. Ces associations ont un impact important dans la dynamique de la recherche clinique qu'elles soutiennent.

2.1 Les plans Cancers

En 2013, sur les 899 essais autorisés par l'ANSM, 337 essais cliniques correspondaient aux domaines thérapeutiques de l'oncologie et de l'hématologie, soit 37,5 %. Les promoteurs industriels représentent 68 % de ces essais, contre 32 % pour les académiques (65).
On comprend alors l'importance de la cancérologie dans la recherche clinique française.

2.1.1 Le cancer, un défi de la Santé Publique

Lutter contre le cancer est une priorité nationale car il est la 1ère cause de mortalité en France avec près de 148 000 décès par an (environ 85 000 hommes et 63 000 femmes). Pour les personnes atteintes, il est également la première cause de mortalité de manière prématurée (avant 65 ans), avec 38 % des décès chez l'homme, et plus de 50 % chez la femme. Malgré ces chiffres alarmants et grâce au diagnostic et aux traitements de plus en plus ciblés et efficaces, aujourd'hui, une personne sur deux guérit de son cancer lorsqu'il est diagnostiqué à temps. En effet, se faire dépister et diagnostiquer le plus précocement possible dans l'évolution de la maladie, améliore les chances de vaincre le cancer (stade précoce versus stade avancé). Chaque année, 80 000 décès pourraient être évités par des démarches de prévention individuelle et collective. Touchant plus d'une famille sur trois (avec 3 millions de personnes qui ont un cancer ou en ont guéri), le cancer est la première pathologie auxquelles les français pensent en matière d'essais thérapeutiques (66).

Afin de permettre à la France d'améliorer la lutte contre cette pathologie qui constitue un enjeu social et économique, d'accompagner et de soigner les malades avec les progrès thérapeutiques de demain, l'Etat a mis au point trois plans nationaux contre le cancer qui se sont succédés :

a. Plan Cancer 2003-2007

Le premier plan a été mis en place pour la période 2003-2007. Il a permis de dresser une première stratégie globale de lutte contre le cancer et a créé l'Institut National du Cancer (INCa) dont l'objectif est un rôle d'expertise dans le domaine de l'oncologie, et de coordonnateur dans l'application des plans d'action, notamment dans la promotion du dynamisme autour de la recherche clinique. Les membres de l'INCa sont : l'Etat, les fédérations hospitalières, les intergroupes coopérateurs français de dimension internationale dans le domaine du cancer, l'assurance maladie, les centres de santé privés de lutte contre le cancer (CLCC), etc. L'institut est considéré aujourd'hui comme une institution pionnière en Europe, dont le champ d'action prévoit une collaboration avec l'Inserm, l'Institut Thématique Multi-Organismes Cancer (ITMO Cancer), et l'Alliance pour les Science de la Vie et de la Santé (Aviesan) (67).

b. Plan Cancer 2009-2013

Le second plan, établi pour la période de 2009 à 2013, a introduit la notion de prise en charge personnalisée et a renforcé l'organisation des soins. La personnalisation du parcours de soin

pendant et après le cancer de chaque patient, est une prise en charge et un accompagnement social. Elle est développée par les établissements de santé grâce à des outils d'évaluation et de coordination à disposition des médecins de ville et de l'hôpital, améliorant ainsi une meilleure coordination et une réduction des inégalités de prise en charge des patients (68).

Les efforts déployés pour ces deux premiers plans ont permis une impulsion forte pour structurer et renforcer les moyens d'une recherche clinique de haut niveau. Les premiers bilans sont positifs avec notamment une augmentation de la participation des patients aux essais cliniques permettant de faire progresser de 70 % l'inclusion des patients dans les essais cliniques entre 2008 et 2012.

c. Plan Cancer 2014-2019

Le troisième plan, actuellement en cours, a été mis en place pour la période de 2014 à 2019. Ce plan cancer s'inscrit dans la stratégie nationale pour la recherche, le transfert et l'innovation « France-Europe 2020 ».
Il a pour ambition de « donner à chacun la même chance de l'accès aux soins et de guérir grâce à l'innovation au service des malades ». Il met un accent sur la prévention des cancers évitables par un dépistage, et l'égalité des soins de santé en garantissant un traitement pertinent à chacun. La recherche et le soin doivent être deux activités menées parallèlement et de manière transparentes (69).

2.1.2 Les mesures du Plan Cancer 2014-2019

a. Guérir plus de personnes malades

Les premières mesures s'appuient sur l'objectif de valider les pistes thérapeutiques rapidement, permettant de développer les traitements efficaces le plus rapidement possible. La France veut se donner les moyens de pouvoir rester à la pointe du développement de la médecine personnalisée (détection des risques génétiques et adaptation de la prise en charge comme la thérapie ciblée qui repose sur la mise en évidence d'anomalies moléculaires particulières dans les tumeurs). Le plan a pour objectif de stimuler l'émergence des progrès thérapeutiques et de garantir leur accès au plus grand nombre.
Afin d'atteindre l'objectif « d'accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients », l'Etat prévoit notamment de faciliter les financements, d'augmenter le nombre de patient inclus en 2019, de maintenir les efforts réalisés dans des structures spécialisées dans la recherche clinique, de permettre des AMM de manière précoce, et de mettre à disposition des patients, tous les nouveaux traitements.

L'inclusion de 50 000 patients par an dans les essais cliniques en 2019 sera permise grâce à la structuration des centres d'investigations et une politique incitative. Le plan cancer 2009-2013 avait entrainé une réelle hausse d'inclusions, avec en 2013, 25 000 patients ayant bénéficié d'un essai clinique. Aujourd'hui, l'objectif du plan est de doubler ce nombre et lever la barrière d'accès aux essais cliniques en mettant à disposition plus de moyens matériels, comme la création d'hébergement des personnes éloignées du centre d'investigation (notamment pour les enfants), la publication des registres d'essais cliniques mis à jour, l'ouverture de centre dans les DOM renforçant la couverture territoriale, et enfin en appliquant le nouveau contrat tripartite : le contrat unique.

Par ailleurs, la création des plans nationaux a renforcé la recherche française en développant des structures dédiées à la recherche clinique ainsi qu'à l'innovation technique dans le domaine de la cancérologie. Ainsi la création de 8 SIRIC (Sites de Recherches Intégrés sur le Cancer), 16 CLIP^2 (Centres Labellisés Inca de Phase Précoce) dont 6 spécialisés en pédiatrie, 28 plateformes de génétiques moléculaires, 13 intergroupes coopérateurs labellisés et 7 cancéropôles, ont permis d'améliorer la recherche en France (69).

b. Réorganiser le pilotage de la recherche

Bien que la France dispose d'un haut niveau d'expertise dans le domaine de l'oncologie grâce à ces structures, il reste des points d'amélioration dans le pilotage de la recherche française où l'organisation doit être améliorée :

- Tout d'abord, les centres CLIP², mis en place en 2010 par l'INCa suite au précédent plan cancer 2009-2013 avec 16 centres d'investigations précoces (phase I, I/II, II), avaient pour rôle de favoriser l'accès des patients aux thérapies innovantes et soutenir la recherche clinique française en vue de la rendre plus compétitive. Ces structures ont permis sur la période 2010-2012, de mettre en place 496 nouveaux essais avec 6710 patients inclus (70). Aujourd'hui la poursuite de cet effort de développement avec une nouvelle labellisation, doit conduire au renouvellement et au renforcement du réseau national de centres experts dans les essais cliniques de phase précoce, ainsi qu'à l'identification et au soutien de structures de recherche clinique précoce chez les enfants (71).

- Dans 7 régions françaises, 7 cancéropôles et 8 SIRIC ont été ouverts dès 2003. Les missions des pôles de cancérologies doivent être accentuées sur les champs non couverts par d'autres organisations (émergence de projets dans des thématiques et technologies innovantes, priorités régionales ou interrégionales de recherche). Comme pour les CLIP^2, les SIRIC proposent un appel à candidature pour maintenir l'effort. Une liaison entre les cancéropôles et

les SIRIC pourrait permettre un renforcement de la recherche par région (mutualisation de plateformes technologiques, soutient des projets, partage de l'expérience, ...) (71).

c. L'enjeu de la recherche fondamentale

En amont de la recherche clinique réside la recherche fondamentale aux enjeux tout aussi concurrentiels car cette recherche se doit d'être créative pour maintenir son niveau de compétitivité internationale et européenne. L'Etat prévoit de soutenir la liaison entre recherche fondamentale et recherche clinique dans les SIRIC (70). L'investissement dans la prévention et dans la recherche est une part majeure de ce plan cancer car en anticipant les cancers de demain on peut en réduire considérablement la mortalité.

d. Améliorer les démarches pour accéder aux traitements précoces

L'Etat propose d'améliorer les procédures d'accès à un traitement précoce en développant davantage les dispositifs existants pour mettre à disposition des traitements précoces comme les AMM « conditionnelles » obtenues lorsque la phase II est positive, de façon à gagner un temps précieux pour les patients, ou les autorisations temporaires d'utilisation ou recommandations temporaires d'utilisation, dispensées à la fin des Phase III. Ces procédures permettent de faire de la France un pays important dans l'accès précoce des traitements (69).

e. Renforcer la communication

Le plan préconise d'organiser la diffusion des traitements innovants, entre professionnels de la santé, que ce soit par des veilles nationales ou internationales sur les innovations dans le champs de l'oncologie, ou par le biais des appels à projets proposés par l'INCa ou la DGOS dans les intergroupes, ou encore par la création d'un programme de recherche sur la performance du système de soin, visant à améliorer l'aspect opérationnel de la prise en charge.

De plus, l'effort de formation des équipes de recherche clinique de demain doit être concrétisé par une promotion au sein des parcours professionnels, notamment lors des études, en créant des possibilités de doubles formations, qui apporteraient un bagage supplémentaire dans des centres (69).

f. Maintenir l'effort international

Pour maintenir sa notoriété et respecter son devoir de solidarité, la France doit continuer à s'impliquer dans le développement, notamment dans sa participation aux déploiements de nouvelles initiatives entre agences internationales. Elle doit poursuivre son soutien aux : programmes de lutte contre le cancer aujourd'hui déployés dans les pays francophones de l'Afrique subsaharienne et dans le sud de la Méditerranée ; le développement de recherches en réseaux collaboratifs grâce aux partenariats déjà existant (Institut Pasteur, Fondation Mérieux) dans des pays ciblés ; la participation financière aux actions internationales de recherche contre le cancer (69).

2.1.3 Les réseaux et équipes mobiles de recherche

Aujourd'hui il existe 25 réseaux régionaux de cancérologie (RRC). C'est une organisation pivot à l'échelle régionale qui s'inscrit dans une logique de coordination des professionnels de santé car ce ne sont pas des réseaux de prise en charge ou d'inclusion directe des patients. Certains réseaux gèrent cependant des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) qui eux ont un impact direct dans la dynamique d'un essai clinique (72).

L'INCa et la DGOS ont en effet mis en place des EMRC depuis 2006, afin d'apporter un soutien aux établissements de santé et plus particulièrement aux investigateurs (notamment dans la mise en place et le suivi de l'essai) et favoriser leur participation aux essais cliniques. Ces EMRC sont composées d'ARC et de TEC intervenant aussi bien dans les établissements privés que publics (73). L'INCa est en charge d'évaluer les EMRC par des indicateurs d'activité en cohérence avec le plan cancer, tandis que le financement de ces EMRC est assuré par les 7 GIRCI Français (74).

L'association des coordinateurs des réseaux de cancérologie (Acoresca) souligne la forte implication des RRC dans la recherche clinique et leurs liens avec les structures de recherche. D'après Xavier Blaizot, coordonnateur du réseau régional d'oncologie Basse-Normandie, une enquête menée en mars 2015 auprès des 25 RRC par l'Acoresca montre que 92 % des RRC étaient impliqués dans les essais cliniques et, parmi eux, 100 % avaient un lien avec les structures de recherches cliniques régionales (CHU, CLCC), et 70 % avec des cancéropôles. L'enquête révèle aussi que parmi ces 25 RRC, 21 disposent d'EMRC (74).

Les réseaux ont une implication dans la diffusion d'informations sur la recherche clinique en région en alimentant notamment la base régionale des essais cliniques en cours. Pour faciliter la recherche clinique, les réseaux utilisent un dossier communiquant de cancérologie, pour repérer de manière précoce des patients susceptibles de pouvoir participer à des essais. De plus, ils réalisent des formations (investigateurs, ARC, TEC), et accompagnent les investigateurs dans des établissements périphériques à l'aide d'ARC et de TEC disponible par le biais des EMRC. Selon Xavier Blaizot, l'accompagnement des investigateurs dans les centres hospitaliers et les cliniques est essentiel, car les promoteurs ont des réticences à ouvrir leurs essais dans de petits centres par crainte d'un mauvais recrutement (74).

Le Dr Réda Garidi, président du réseau Oncopic en Picardie, souligne l'effet positif des EMRC permettant l'augmentation du nombre de centre ouverts, du nombre d'essais cliniques ouverts (passant de 53 à 103 entre 2008 et 2014), ainsi que du nombre d'inclusions de 75 à 125 patients entre 2008 et 2014.

D'après l'INCa, en 2014, le nombre de patients inclus a progressé de 3,5 % par rapport à 2013 dans les établissements où interviennent les EMRC (74).

2.1.4 Bilan de l'INCa

En 2015 l'INCa publie un rapport de bilan très positif sur les actions mises en œuvre.

Depuis sa création l'INCa met en application les mesures mises en place par les plans nationaux en soutenant des programmes de recherche, ainsi qu'en déployant la formation et la diffusion de la recherche clinique. Aujourd'hui, l'Europe considère l'INCa comme une référence notamment dans ces démarches opérationnelles. Les centres CLIP^2 sont prisés par les industriels qui cherchent à travailler avec des investigateurs experts. Avec ce nouveau plan, la labélisation de ces sites et leurs financements permettront de recruter davantage de personnel spécialisé et d'optimiser les structures opérationnelles (75).

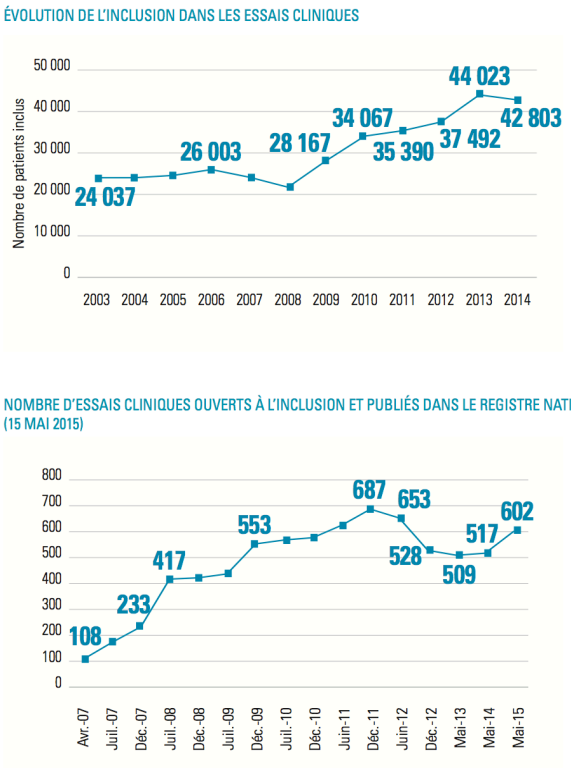

Figure 11 : Evolution des inclusions et nombre d'essais depuis 2007

Au fil des années, le nombre de patients inclus dans un essai clinique en oncologie a considérablement augmenté : en 2008 ce nombre s'élevait à 22 000, en 2010 à 34 067, pour finalement atteindre 42 803 en 2014, soit plus de 50 % de plus.

Par ailleurs, en 2012 l'INCa développe un outil d'information pour les patients sous forme de registre, avec notamment la mise à jour des résultats des essais cliniques. Depuis sa création, le registre enregistre 20 000 à 30 000 visiteurs / mois, soit une note très positive quant à l'implication des patients dans la recherche clinique (75). Les associations de patients ont également un rôle très positif dans la dynamique de la recherche clinique. Les échanges d'expériences et le soutien moral permettent aux patients d'être entourés et rassurés quant à leur prise en charge.

La mise en place de toutes les mesures qui découlent des Plans Nationaux a permis d'améliorer considérablement la prise en charge et la recherche clinique en France. Aujourd'hui la France a une expertise de l'oncologie reconnue au niveau mondial. Ses compétences lui permettent de se maintenir dans la compétition internationale avec un taux élevé de participation aux études cliniques et de recrutement de patients.

D'autres plans nationaux ont eu un impact important pour la France, notamment le plan des maladies rares.

2.2 Les plans Maladies Rares

Selon le seuil de prévalence défini par l'Union Européenne, les maladies rares touchent 1 personne sur 2000 (ce seuil varie en fonction des pays et est déterminé par les autorités compétentes) (76). Les maladies orphelines, elles, sont des maladies pour lesquelles aucun traitement efficace n'est disponible. On désigne ces maladies par une prévalence de 5 personnes atteintes sur 10 000. Elles ont d'ailleurs représenté une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de sante publique du 9 août 2004 (77). Ces affections étant si peu fréquentes, les industries du médicament ne peuvent pas amortir le coût du développement et la mise sur le marché d'un médicament spécifique. Afin d'encourager ces industries à la recherche et au développement de produits sur des maladies orphelines, l'Union Européenne a adopté le règlement n°141/2000 du 16 décembre 1999, entré en vigueur le 22 janvier 2000 (78). Il est destiné à permettre le développement de médicaments dit « orphelins » en instaurant des mesures d'incitation, destinées à favoriser et valoriser les entreprises qui se prêtent à ces recherches (78).

Ces mesures incitatives auprès des promoteurs, consistent à apporter une aide dans le processus de développement et d'élaboration du protocole, de définir l'accès à une procédure centralisée d'obtention d'AMM, et d'offrir une exclusivité commerciale et une exonération de redevances. Avec ces mesures, les pays de l'Union Européenne ont adopté tour à tour des plans d'actions nationaux, qui prolongent le règlement européen par des réflexions nationales sur la problématique des maladies rares et de leur prise en charge.

2.2.1 Le Plan National Maladies Rares 2005-2008

La France a été pionnière dans cette réflexion puisqu'elle élabore dès 2003 la mise en œuvre d'un Plan National Maladies Rares (PNMR). Ce plan mis en place à partir de 2005 jusqu'en 2008, visait à établir l'égalité en termes d'accès aux soins pour les malades souffrant de maladies rares. Il s'est développé autour de dix axes majeurs reprenant les enjeux des maladies rares, comme : la surveillance épidémiologique des maladies rares par l'institut de veille sanitaire afin de mieux appréhender ces maladies ; la prise en charge de ces pathologies reconnues comme « affection longue durée » ; et l'information et la formation des professionnels de santé ainsi que l'éducation thérapeutique des malades (79). Ce plan a

permis également d'améliorer l'accès au dépistage, au diagnostic et au soin en labellisant des centres de référence pour les maladies rares (77).

Un des points soulignés par le PNMR est de promouvoir une politique de recherche sur des malades volontaires dans le domaine des essais cliniques. La réglementation européenne du 16 décembre 1999 avait favorisé un engagement des laboratoires dans le développement de maladies à faible prévalence. Comme le soulignait Xavier Bertrand, cela avait été un succès, puisqu'au terme de cette réglementation européenne, 16 spécialités se sont vus attribuer une AMM (77), grâce aux Industries Pharmaceutiques qui ont constitué « une des sources majeures d'innovation avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments, et qui ont bénéficié des incitations créées par la réglementation européenne sur les médicaments orphelins en décembre 1999 » (77).

Au niveau du développement de la communication, la création en 1997 de la plateforme « *Orphanet* », un serveur international, donne aux patients et à leurs familles des informations sur les maladies rares ainsi que les services disponibles. Cette plateforme, désormais mondialement connue, est un lieu d'échange dans le domaine des maladies rares notamment à travers les associations de patients, et permet de dynamiser la recherche clinique (76).

En plus du dynamisme déployé dans les laboratoires pharmaceutiques, les hôpitaux ont développé un PHRC dans lequel la recherche sur les maladies rares est une thématique prioritaire. Le plan national vise à poursuivre l'effort déployé, dont le but est d'accélérer l'émergence d'innovations thérapeutiques en stimulant les initiatives d'études cliniques.

Le premier plan adopté en France va inspirer le conseil de l'Union Européenne, qui diffuse une recommandation auprès de tous les Etats membre, en 2009, pour les inciter à élaborer un plan national autour de cette problématique de santé publique avant 2013. Les autres pays d'Europe vont ainsi suivre ces lignes directrices, en créant leur stratégie nationale pour les maladies rares.

2.2.2 Le Plan Maladies Rares 2011-2014

En France, un second plan vient solidifier le premier : le plan Maladies Rares 2011-2014, qui vise à améliorer davantage la prise en charge des patients, maintenir un renforcement de dispositif autour de la recherche et continuer les coopérations européennes et internationales déjà mises en place. Ce plan a été rallongé jusqu'en 2016 afin d'atteindre ces objectifs. Il accentue de nouveau sur la nécessité de promouvoir les essais cliniques. La faible prévalence de ces pathologies et les connaissances moins approfondies autour de ces maladies rendent difficile le recrutement. Il est primordial de créer des interactions entre les CIC et les centres de référence de Maladies Rares dans le cadre de protocoles spécifiques, en partenariat avec

les industriels afin d'en assurer un appui technique et de partager des compétences. Les experts dans le domaine doivent également diffuser leurs connaissances pour permettre à la France de favoriser la recherche thérapeutique (80) (81).
Les associations de patients font aujourd'hui le bilan de cette politique de santé publique et de ces deux plans nationaux consécutifs, qu'elles souhaitent prolonger par un troisième plan. Elles estiment que ces plans ont favorisé la progression de la recherche dans le domaine des maladies rares, l'émergence de centres de référence, ainsi que le déploiement de l'information aux patients (82).

2.3 Qu'en est-il des autres domaines thérapeutiques ?

Avec des patients dont le pronostic vital est engagé et qui comprennent l'enjeu d'une recherche clinique, les maladies rares et l'oncologie ont un recrutement facilité. Par ailleurs, avec la multiplication des plans nationaux, la France s'est dotée de structures et d'équipes formées aidées par des associations de patients très impliqués, qui soutiennent la recherche clinique. Pour la cancérologie, entre les plans nationaux et l'intervention de l'INCa, la mobilisation a été très efficace et a permis de propulser la France à une place de leader.

Cependant, dans d'autres domaines, et parfois malgré des plans nationaux, la France a du mal à recruter.
Dans le domaine de la neurologie, la recherche peine à trouver des traitements innovants et efficaces. La forte incidence de ces pathologies représente un réel défi de santé publique : la maladie d'Alzheimer touche 850 000 personnes et la maladie de Parkinson concerne 150 000 personnes. Ces chiffres élevés poussent l'Etat à multiplier les plans nationaux : le plan Alzheimer, le Plan Parkinson, puis, le 18 novembre 2014, l'annonce d'un plan regroupant toutes ces pathologies dans le Plan Maladies Neuro-Dégénératives pour la période 2014-2019 (PMND) (83). Ce plan sera doté d'un budget de 470 millions d'euros, visant à améliorer les conditions de vies des malades, la communication entre les centres régionaux et la répartition des budgets pour dynamiser la recherche scientifique (83). Ce plan est un nouvel espoir pour faire rebondir et avancer la recherche clinique qui, encore aujourd'hui, ne découvre pas de traitement efficace.
Mais le plus inquiétant pour la recherche clinique reste la cardiologie et la diabétologie, avec une baisse considérable d'études cliniques françaises dans ces domaines thérapeutiques.
La recherche clinique pour le diabète rencontre des difficultés de recrutement de cohorte suffisante ville – hôpital, dans lesquelles les médecins de villes ont plus de crainte à adresser

leurs patients dans des essais thérapeutiques hospitaliers car ils redoutent « un détournement de patientèle » d'après Marie-Lang, directeur du CeNGEPS en 2013 (47).
Pour la cardiologie, les français possèdent des traitements efficaces sur le marché (voire même des dispositifs médicaux au détriment de traitement médicamenteux). Contrairement à certains pays, ils bénéficient d'un bon suivi médical et d'une couverture sociale adaptée, et n'ont pas d'obligation à participer à un essai clinique pour bénéficier d'un traitement efficace. Ces différences expliquent les disparités considérables entre le taux d'inclusion Français et celui des pays voisins.

2.4 La recherche au cœur de la stratégie France-Europe 2020

Par ailleurs, au-delà des plans nationaux à thématiques thérapeutiques, le Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, souhaite valoriser le rôle de la recherche comme un atout majeur de savoir et connaissance permettant de redresser la France et d'assurer sa place dans l'espace européen de la recherche. En effet, dans le cadre de l'agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation, France-Europe 2020, ce plan vise toute la diversité de la recherche française, y compris clinique, permettant à la France d'appréhender au mieux les grands défis scientifiques, technologiques, économiques et sociétaux. L'agenda de ce plan comporte une stratégie nationale de recherche dans laquelle la recherche fondamentale est au cœur des espoirs scientifiques nationaux. La communauté scientifique, les partenaires sociaux et économiques, les autres ministères et les collectivités territoriales, entendent ériger des priorités parmi ces objectifs :
- la France doit être stratégique et simplifier son organisation pour optimiser son implication dans les programmes de coordinations européens, pour consolider sa place sur la scène européenne et mondiale.
- elle doit relever les défis de compétitivité, ainsi que les défis sociétaux, scientifiques et technologiques ;
- et enfin, elle doit s'orienter de manière durable vers une politique publique de soutien à la recherche.
Dans ce contexte, le plan cancer 2014-2019, s'inscrit pleinement dans la stratégie nationale « France-Europe 2020 » (84).

Malgré l'apport de moyens humains, matériels et financiers afin de pallier aux difficultés d'organisation et de réalisation de recherches cliniques, et ainsi renforcer l'attractivité de la France, il demeure aujourd'hui une problématique de recrutement, qui peut s'expliquer par quelques insuffisances dans la diffusion de l'information.

B. Difficulté de recrutement : améliorer la communication

1. Un système de santé ne nécessitant pas l'accès aux essais cliniques

En France, le système de santé actuel repose sur le libre-choix du patient sur son traitement ainsi que la notion de « médecin-traitant ». De plus, l'accès au soin est gratuit, par le biais d'une très bonne couverture sociale, comme la Couverture Maladie Universelle, avec « le droit pour tous d'accéder à une prise en charge des soins » (85). A cela s'ajoute une excellente surveillance médicale et une prise en charge de qualité. Ces causes d'ordre structurel, entraînent une difficulté réelle de convaincre un patient de participer à un essai clinique. Le recrutement de patients est en revanche facilité dans les pays où il constitue parfois la seule solution pour qu'un malade puisse accéder à des soins de qualité. C'est la principale raison pour laquelle en France, il est difficile de trouver des volontaires pour les études cliniques.

Cependant, malgré un système de santé hautement qualifié, il réside des pathologies dans lesquelles la recherche clinique est plus que jamais le « dernier espoir » des patients pour bénéficier d'un traitement innovant. Par exemple, pour des patients atteints de maladies rares de type orphelines, aucun traitement n'est actuellement sur le marché. Pour d'autres patients en échec de chimiothérapie, le pronostic vital est engagé et nécessite l'accès à des traitements innovants. Il convient alors, dans l'intérêt de ces patients et du maintien de la recherche clinique, de permettre une augmentation d'inclusion des patients français dans les études cliniques.

2. L'image des essais cliniques

Par ailleurs, la France présente de réelles difficultés pour inscrire la recherche clinique dans les mœurs des français. L'information autour de ces recherches reste trop timide à l'égard du public qui affiche une confiance limitée dans les recherches pharmaceutiques, en partie due à des incidents, parfois graves, que l'industrie pharmaceutique a connus.

2.1 Les incidents pharmaceutiques

En effet, l'industrie pharmaceutique a connu depuis le milieu du XX^{ème} siècle, de multiples « scandales » qui ont marqué les esprits des populations dans le monde (Thalidomide, Talc Morhange, Distilbène®, Médiator®). En France, quelques affaires qui ont mis en lumière des relations étroites entre les laboratoires pharmaceutiques et les leaders d'opinion siégeant à

l'Afssaps, ont été particulièrement médiatisées. De telles affaires existent dans tous les domaines industriels, mais comme la médecine repose sur une confiance absolue entre un patient et son médecin, ces « aspects négatifs » ont un retentissement bien plus fort et contribuent à dégrader l'image de la recherche clinique.

Au regard de ces incidents, un renforcement de la législation en matière de recherche pharmaceutique a été développé : modalité des études précliniques et cliniques, veille sanitaire, en France, en Europe ou au niveau mondial. Ces accidents ont inspiré des lois et « guidelines » (Bonnes Pratiques de Fabrication, loi transparence), ainsi qu'un profond remaniement interne de l'autorité compétente. Malgré cette consolidation de la veille sanitaire et le fait que ces affaires ne sont pas liées à des études cliniques, la perte de confiance de la population a engendré un réel problème dans le recrutement.

Enfin, avec le premier accident mortel en France d'un volontaire au cours d'une phase I en Bretagne, en janvier 2016, la confiance accordée aux essais cliniques a été écornée.

2.2 Premier accident mortel lors d'un essai clinique en France

L'accident de Biotrial vient rappeler le terrible « orage de cytokines » subis par six volontaires anglais lors d'un essai à Londres en 2006 (86). L'essai, également une phase I, testait un anticorps monoclonal destiné à traiter des leucémies, arthrites rhumatoïdes ou sclérose en plaque. L'incident ne fera pas de mort, et donnera lieu au renforcement des recommandations de premières administrations chez l'Homme. Cependant, il soulèvera la question de la dangerosité de manipuler des molécules agissant sur le système immunitaire. Un incident similaire avait été constaté aux Etats-Unis sur un patient souffrant d'une maladie génétique (86). Il avait participé en 1999 à une étude clinique de thérapie génique, qui lui sera fatale par activation systémique de son système immunitaire inné le conduisant à une mort cérébrale en quatre jours.

2.2.1 L'essai clinique de Phase I à Biotrial

En France, le premier drame au cours d'une étude clinique de phase I entrainant le décès d'un volontaire sain par mort cérébrale et l'hospitalisation dans un état grave de quatre autres personnes, s'est déroulé en janvier 2016. C'était l'essai « *EudraCT n° 2015-001799-24* » qui se réalisait dans le centre de Biotrial à Rennes pour le compte du laboratoire Portugais BIAL. Cette étude visait notamment à étudier chez des volontaires sains, la sécurité d'emploi et la tolérance de la molécule testée « BIA 10-2474 » (87), une molécule chimique bloquant une

enzyme métabolisant le neurotransmetteur anandamine, dont l'inhibition peut soulager les douleurs chroniques, neuropathiques ou cancéreuses, ainsi que les symptômes de la maladie de parkinson (86). Le décès d'un volontaire sain est intervenu suite à des troubles neurologiques graves lors d'une phase d'administration répétée à une dose la plus élevée. L'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), publie un rapport définitif le 20 mai 2016 dans lequel les inspecteurs s'interrogent sur les conditions d'escalade de dose. Ils affirment que « les données pharmacocinétiques de la cohorte immédiatement précédente, non disponibles, n'ont en particulier pas été prises en compte en l'absence de certitude avérée sur la linéarité de la cinétique du produit » (87).

2.2.2 Conséquences de l'accident dans la recherche clinique

Cet accident survenu en France, bien que isolé et rarissime dans le monde des essais de phase précoce, a engendré de nouvelles mesures quant aux précautions à prendre lors des premières administrations à l'Homme. En effet, Marisol Touraine annonce le 23 mai 2016, que les conditions d'autorisation des premières administrations à l'Homme seront renforcées (88). Elle demande notamment que chaque Agence Régionale de la Santé en lien avec l'ANSM inspecte les centres autorisés à conduire des essais cliniques dans sa région. Concernant l'accord donné par l'ANSM pour réaliser une étude clinique, le ministre renforce la communication entre l'ANSM et la Direction Générale de la Santé, à laquelle l'ANSM devra fournir un bilan mensuel des effets indésirables graves et inattendus apparus lors d'essais cliniques précoces. La traçabilité des évènements indésirables doit faire l'objet de travaux d'amélioration et de gestion informatique. Enfin, elle souhaite créer une cellule spécialisée aux essais de phase I au sein de l'ANSM pour ces premières administrations, qualifiées de complexes et dangereuses, pour faire l'objet d'une expertise pointue (88). Elle rappelle de plus qu'une nouvelle loi destinée à moderniser le système de santé français a prévu de renforcer par ordonnance les conditions d'autorisation des essais cliniques (89).

Ces exemples d'incidents, bien que gravissimes, sont néanmoins extrêmement rares. Cependant, l'incident Rennais fait ressortir la notion de « cobaye humain » très répandu dans la presse, un terme assez péjoratif qui n'est pas à l'image de l'encadrement de la recherche clinique, ni de l'implication des acteurs de la recherche qui contribuent, tous les jours, à promouvoir l'innovation thérapeutique. Le manque d'information autour de la recherche est alarmant, car ce sont le plus souvent les « aspects négatifs » qui sont exposés ou décrits, plutôt que les avancées qu'elle produit, ou la qualité de la prise en charge des volontaires. La France dispose d'atouts majeurs et elle excelle dans certains domaines thérapeutiques, non

seulement par la mobilisation des professionnels de santé, mais aussi par la multiplication, ces dernières décennies, de moyens consentis. Cependant, les participants sont des acteurs clés de la recherche clinique. Pour qu'ils consentent à réaliser un essai clinique, l'effort d'information est crucial.

3. Méconnaissance et manque d'information

3.1 Sondage de l'institut Lilly

Le manque de communication vis-à-vis de la recherche clinique et de ses enjeux est une problématique récurrente depuis de nombreuses années. Il y a 6 ans en 2010, l'Institut Lilly réalise un sondage IFOP sur « le regard des français sur la recherche clinique » s'inquiétant du déclin du nombre d'essais cliniques depuis une dizaine d'année (66). Avec un peu moins de 2000 personnes représentatives de la population française (âgée de 18 ans et plus), ce sondage permet de visualiser l'opinion publique.

Il révèle d'abord que 72 % des personnes interrogées dénoncent un manque d'information et une méconnaissance relative aux essais cliniques entrainant de la méfiance. Elles estiment que les essais cliniques comportent trop de risques. Elles déplorent le peu de campagne de sensibilisation traitant de ce sujet. Par exemple, elles veulent des données concrètes sur : le déroulement d'un essai clinique, et plus particulièrement sur les risques encourus par les patients, ainsi que les modalités de l'encadrement juridique. Elles s'interrogent entre autres, sur le choix des participants et sur l'indemnisation versée pour être un volontaire sain (90).

Malgré un manque d'information, « 94 % des français reconnaissent l'importance et la nécessité d'aboutir à un essai clinique », considérant l'avancée de la recherche clinique, avec « un français sur deux qui se dit disposé à participer à un essai » (91). Ces 46 % de « oui » sont une minorité non négligeable qui encourage l'analyse des 54 % de « non ». La majorité des personnes interrogées disent avoir peur du risque et des effets secondaires sur leur santé et plus de la moitié des français ne veulent pas participer à de tels essais. Pour beaucoup cette réticence vient du fait qu'ils n'ont pas assez confiance pour « prêter » leur corps à la recherche pharmaceutique, et plus généralement, qu'ils restent sur le cliché du « cobaye humain » (92).

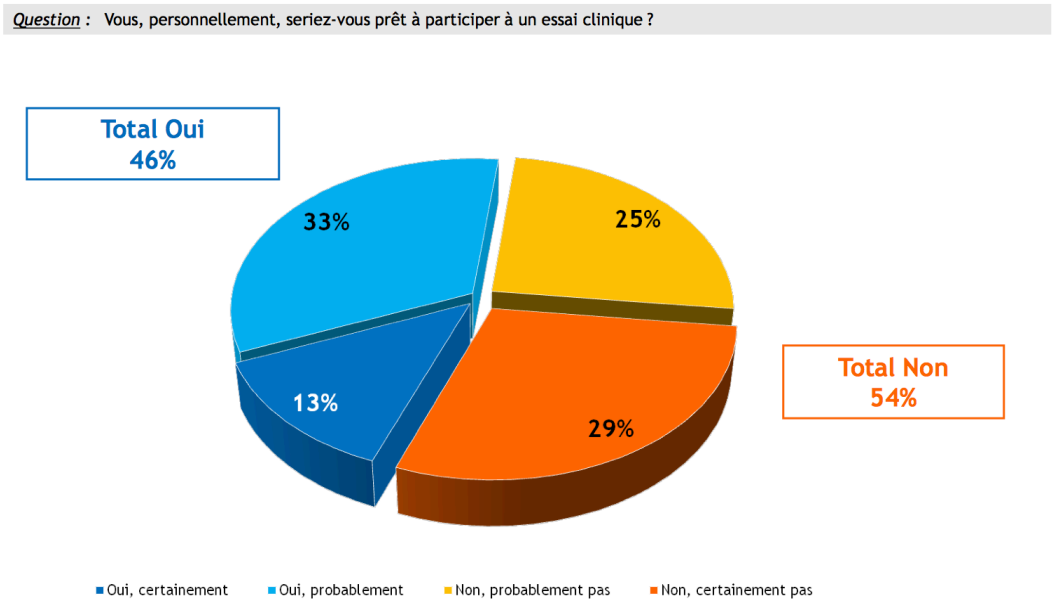

Figure 12 : Pourcentage de français prêt à participer à un essai clinique

Par ailleurs, ce sondage a permis de mettre en évidence des connaissances assez erronées sur de multiples points :

- 77 % des français sous-estiment la durée de développement d'un nouveau médicament, de la recherche expérimentale à la recherche clinique en réduisant les 10 – 15 ans nécessaire à moins de 3 ans. Il semble qu'ils ne connaissent pas la complexité d'un tel développement, qui vise à garantir leur sécurité (66);

- 7 personnes sur 10, soit 68 % des français, estiment que la recherche clinique concerne autant les animaux que les êtres humains. Cet amalgame alimente les notions de « cobayes » et montre qu'ils ne font pas la différence entre les études précliniques et cliniques (66) ;

- concernant les pathologies, la première auxquelles les personnes interrogées pensent pour la recherche clinique est le cancer chez 50 % des personnes, contre 17 % pour les maladies cardiovasculaires, ce qui correspond pourtant à la seconde cause de mortalité. Quant aux études sur les enfants (pédiatriques), 70 % pensaient à tort, qu'elles étaient interdites (90).

Ce sondage, montre de plus, que le médecin généraliste est la première source d'information considérée par la population, puisque 79 % donnent leur confiance à leur médecin traitant, contre 26 % aux recherches internet ou encore 20 % au ministère de la santé. 17 % s'informent auprès des associations de patients, 15 % auprès des pharmaciens et la presse grand public, et seulement (7 %) auprès des laboratoires pharmaceutiques (90). Dans un système français basé sur la notion du « médecin-traitant », on comprend l'importance de ce

relais d'opinion. Cette relation est cruciale pour analyser le recrutement en ville. Si les médecins de ville qui sont investigateurs dans des études cliniques sont bien informés, les autres ne peuvent transmettre d'information sur les recherches cliniques. De par ce manque d'information, se développe une certaine réticence, qui se reflète directement sur la décision des patients.

3.2 Questionnaire à plus petite échelle

Afin de visualiser sur une plus petite échelle les connaissances des personnes sur les essais cliniques, j'ai réalisé et mis en ligne un questionnaire. Les réponses obtenues proviennent de personnes dans le milieu de la santé (étudiants, pharmaciens, infirmières, ARC hospitalier), mais aussi des personnes extérieures à ce domaine.

Le questionnaire débute par une simple présentation du contexte, en précisant le but dans lequel il est réalisé, à savoir l'évaluation des connaissances autour de ce sujet. Les questions à réponses courtes ou longues (non sur listes de propositions), défilent ensuite avec des explications supplémentaires afin d'apporter des connaissances aux personnes participantes et de rendre ce questionnaire utile. Trente personnes ont participé à ce questionnaire (Annexe2) :

Profession		Age	
Santé (pharmaciens, infirmières, ARC), étudiants, internes	Autres	20-30	30-60
18	12	24	6

Tableau 1 : Répartition des participants selon leur profession et leur âge

Parmi les personnes participantes, dix-huit sont dans les professions de santé (ou étudiant), et la majorité correspond à la tranche d'âge vingt-trente ans.

- La première question repose sur la notion du temps qu'il faut pour mettre un médicament sur le marché (de la recherche au médicament délivré) afin de vérifier si cette période longue et couteuse, est assimilée par tout le monde.

Développement d'un médicament			
< 2 ans	**5 – 8 ans**	**10 – 15 ans**	**20 ans**
3	**5**	**18**	**4**

Tableau 2 : Réponses sur la durée de développement d'un médicament

D'une manière générale, les personnes ont une bonne notion du temps nécessaire qu'il faut pour développer un médicament, contrairement à ce qui avait été mis en évidence par le sondage IFOP. Plus de 50 % admettent qu'il faut entre dix à quinze années pour développer un médicament. Seules trois personnes sous-estiment très largement ce délai (n'exerçant pas dans le domaine de la santé), et cinq émettent un chiffre relativement faible (principalement des étudiants ou des personnes extérieures au domaine). D'autres au contraire allongent ce temps à 20 ans (étudiants, pharmaciens, personnes extérieures).

- La suite des questions permet d'appréhender les connaissances de chacun dans le domaine des essais cliniques et l'importance de ces recherches :

- tous définissent clairement la notion de l'essai sur l'être humain pour tester la molécule et assurer une sécurité et une efficacité d'emploi. Ils situent de manière juste la recherche clinique après la recherche sur les animaux et avant la mise sur le marché du médicament ;

- sur 30 personnes interrogées, seules 8 personnes n'ont pas connaissance de l'encadrement réglementaire autour des essais cliniques ;

- la plus grande majorité admet que les essais précliniques effectués sur les animaux sont nécessaires. Ils estiment que compte tenu de la sécurité d'emploi pour l'Homme, ils sont indispensables ;

- tous font la différence entre un volontaire sain et un patient dans une recherche clinique. Les volontaires sains sont à tort, considéré pour certains comme des « cobayes » sur lesquels on « teste les effets indésirables des médicaments » ;

- tous comprennent l'enjeu de l'étude pour le patient.

- Participation aux études ?

L'encadrement réglementaire rassure fortement les personnes quant à la recherche clinique, cependant, sur 30 personnes, seules 9 se disent prêtes à participer à un essai clinique, ce qui correspond à 30 % des personnes interrogées. Parmi les personnes réticentes de participer, la raison principale évoquée est la peur des risques potentiels encourus. Certaines expliquent une méfiance envers les laboratoires pharmaceutiques (non confiance), ou sont globalement contre la prise de médicament, d'autres évoquent le drame de Biotrial remettant en cause l'encadrement des essais. Enfin, certains invoquent un problème de disponibilité : les essais prennent du temps, notamment s'il faut rester hospitalisé. Certaines personnes ne sont pas

réfractaires à une participation à des essais cliniques mais désirent avoir le choix quant à l'essai (selon la molécule testée et la voie d'administration).

- L'influence des médias ?

Les gens estiment que les médias ne relatent bien souvent que le négatif. Les critiques de la presse ne sont pas objectives et reflètent sa méconnaissance du sujet. Ils estiment manquer d'informations supplémentaires pour comprendre l'enjeu des essais cliniques.

- Le drame de Biotrial ?

83 % des personnes interrogées ont pris connaissance du drame survenu en janvier dernier. Cependant, pour la majorité, l'incident n'a fait qu'ajouter un flou supplémentaire sur la qualité de la surveillance autour des essais.

- Faut-il établir une meilleure communication ?

28 personnes sont favorables à l'amélioration de la communication autour de ce sujet. Ils estiment que des campagnes seraient bénéfiques pour les volontaires sains souhaitant participer à des études cliniques, mais aussi pour les patients, pour lesquels ils comprennent l'importance des essais. Pour eux, il faudrait mettre plus en avant la réalité des procédures et les risques encourus, avec une meilleure transparence.

Ce questionnaire, bien que ne reflétant pas la réalité de la population (faible nombre de personnes interrogées), montre néanmoins une profonde similitude avec le sondage IFOP réalisé en 2010 par l'Institut Lilly. D'une manière générale, les personnes ont une assez bonne connaissance de ce qu'est un essai clinique et de l'enjeu de celui-ci pour un patient. Elles admettent l'importance de l'encadrement réglementaire mais ne sont pas prêtes à y participer par peur du « risque encouru », qui se traduit par une réticence ou la mention du mot « cobaye ». L'incident récent de Biotrial n'a pas permis d'éclaircir le domaine des essais cliniques et n'a pas donné lieu à une explication pédagogique du drame. Toutes les personnes interrogées pensent que la transmission de l'information doit être un axe d'amélioration.

4. Campagnes de sensibilisation

Au niveau du gouvernement, de nombreuses « campagnes de sensibilisation » sont lancées sur les pathologies, comme les dépistages, ou les médicaments (antibiotiques par exemple).

Dernièrement, le 27 septembre 2016 Marisol Touraine lance une grande campagne pour changer le regard des français sur le médicament générique. Une campagne similaire autour de l'importance de la recherche clinique pourrait être appréciée dans le monde de la recherche clinique afin de dynamiser le recrutement et lever les tabous. Par ailleurs, une mobilisation générale des acteurs de la recherche clinique s'est développée, où chacun va à sa manière, contribuer à améliorer la diffusion de l'information autour de la recherche clinique.

4.1 Améliorer l'information auprès du grand public

4.1.1 Mobilisation du CeNGEPS

L'un des défis majeurs du CeNGEPS était de faire comprendre au grand public, que participer à une recherche clinique va au-delà du cliché de « cobaye humain ». Le CeNGEPS a donc très vite cherché à « dédiaboliser les essais et ainsi faciliter l'engagement du grand public » comme l'expliquait Vincent Diebolt, directeur du CeNGEPS en 2010 (61). Pour se faire, le CeNGEPS réalise une campagne de sensibilisation du public dans les lieux de soins et créé un site internet : www.notre-recherche-clinique.fr, ouvert entre 2010 et 2015. Ce site permettait d'offrir un panel d'informations sur la recherche clinique, expliquait son déroulement et proposait une cartographie précise et actualisée des lieux de recherches, ainsi que des témoignages de personnes ayant participé à des essais cliniques. L'internaute avait la possibilité de se créer un profil de « e-volontaire » et recevait une alerte lorsqu'un essai clinique correspondait à ses critères. En juin 2010 le site accueillait 25 000 visiteurs. Par ailleurs, la diffusion de l'information avait aussi été réalisée sur les réseaux sociaux (Facebook, Twitter, Dailymotion) (61).

4.1.2 Mobilisation des industries pharmaceutiques

De leur côté, les industries du médicament ciblent, elles aussi, la difficulté du recrutement de patients rencontrée, attribuée à une information déficitaire et cherchent à valoriser l'image des essais cliniques auprès du grand public (61). Par exemple, le Leem met en ligne sur son site internet : « Les essais clinique en 10 questions », ainsi qu'une Web série destinée à découvrir les essais cliniques et leur importance (93) :

- épisode 1 : Pourquoi participer à un essai clinique ?
- épisode 2 : Pourquoi c'est si important ?
- épisode 3 : Comment se déroule un essai clinique ?

- épisode 4 : Les essais cliniques ça me fait peur.

D'autre part, avec les résultats de son enquête et comprenant l'importance d'informer le grand public et de le sensibiliser aux enjeux de la recherche clinique, l'Institut Lilly développe en 2010, des outils d'information et de sensibilisation aux essais cliniques à destination du public, similaire aux efforts déployés par le CeNGEPS (90) (91) :

- par le biais de la brochure « La recherche clinique et vous » destinée aux patients, leur permettant de se familiariser avec la recherche clinique et les encourager à participer ; et par la brochure « Essais cliniques, où en est-on ? » destinée aux professionnels de santé afin de les aider dans les démarches de participation et leur permettre de répondre correctement aux interrogations de leurs patients, de façon à faciliter le dialogue, notamment lors de la signature du consentement éclairé.

- enfin, par le biais d'un site internet (www.larechercheclinique etvous.com) dédié aux essais cliniques dans lequel l'Institut s'est donné l'objectif de soutenir la recherche par l'intermédiaire de bourse, participer à la formation des professionnels de santé, soutenir les associations de patients et l'éducation du public.

4.2 Améliorer l'échange entre les professionnels de santé et le public

Les recommandations des acteurs de la recherche clinique préconisent de rappeler aux patients l'importance de l'encadrement réglementaire assurant leur protection, ainsi que les retombées de progrès thérapeutiques obtenus grâce à un essai clinique (32). La communication pourrait se faire davantage par le biais des écoles et lycées, dans les filières de professionnels de santé, par exemple. Cette mobilisation de l'information passe par les centres d'investigations, les entreprises pharmaceutiques, mais aussi par des plateformes (comme celles créées par le CeNGEPS et le laboratoire Lilly). Les acteurs de la recherche clinique proposent de réaliser une « grande campagne nationale » pour valoriser l'image des essais cliniques en France, les atouts Français, les bénéfices pour les patients (32). Ils veulent que la culture de la recherche clinique en France passe par la dynamique des professionnels de santé et les liens entre les patients et association de patients. La recherche clinique doit parler d'une seule voix (industriel, académique, filiale et maison mère), via une communication inter-établissement, car la compétition ne se situe pas entre les établissements français mais bien au niveau international.

Dans cet optique, ayant mesuré l'importance de l'échange sur l'enjeu des études cliniques, certains laboratoires comme Pfizer, développent une nouvelle forme de débat-conférence

nommée « Café Santé », à l'intention du grand public en 2007. Cette démarche avait été saluée par le public et par les acteurs de la recherche clinique.

4.3 Diffuser des témoignages de participants

L'échange entre patients peut également être très favorable. De nombreux témoignages d'expériences positives dans la recherche clinique ont été publiés. Que ce soit dans le cas d'un patient ou d'un volontaire sain. C'est ainsi que témoigne dans la revue Le Monde par exemple, une patiente de 47 ans ayant guérie d'une hépatite C en participant à un essai clinique : « je ne savais pas si j'avais le placebo, le médecin non plus » (94). Un patient atteint d'un cancer du cerveau dans lequel on lui « donne un maximum de 5 mois de vie », accepte de participer à un essai clinique où il doit subir 35 perfusions intraveineuses toutes les trois semaines pendant deux ans, d'un nouveau traitement d'immunothérapie. Suite à cet essai, son espérance de vie est passée de 100 jours au moment où il est diagnostiqué à 10 ans (95). En plus de ces témoignages, les associations de patients permettent également d'échanger énormément et de se soutenir entre patients.
Au-delà des patients, les essais cliniques de Phase I faisant intervenir des volontaires « sains » peinent également à trouver des participants. Là encore, diffuser des témoignages de personnes ayant participé peut aider à lever les tabous et lutter contre la notion de « cobaye ».

Ainsi, la diffusion de l'information peut se faire à toutes les échelles : patients, acteurs de la recherche clinique, plateformes, enquêtes, etc. Toutes ces démarches de communication sont nécessaires, comme le prouve le constat du Pr Patrice Jaillon, chef du service pharmacologie du CHU Saint-Antoine, qui, en 2010, relate qu'aux Pays-Bas, la participation à un essai clinique est valorisée comme « une démarche citoyenne » ; une vision bien lointaine des français, encore aujourd'hui en 2016 (61). Malgré un fort taux d'inclusion observé suite aux campagnes de sensibilisations lancées par le CeNGEPS, à l'heure actuelle, les résultats semblent encore très timides au regard de la mobilisation entreprise, puisque la France peine toujours à recruter.

C. Mesures prises pour renforcer la réglementation tout en simplifiant les démarches administratives

Les enquêtes du Leem ont montré un alourdissement dans les délais de mise en place des essais cliniques en France. La problématique de contractualisation va entrainer la mise en place d'un nouveau contrat permettant de réduire les délais de mises en place des contrats dans les centres d'investigations. Par ailleurs, c'est toute l'Europe qui mesure son recul dans la compétitivité internationale, et met en place une nouvelle réglementation destinée à simplifier les procédures administratives.

1. Mise en place de la nouvelle réglementation

D'après Valérie Nadjarian, référent essais cliniques à l'ANSM, la directive 2001/20/CE manquait d'homogénéité dans son application par tous les Etats membres. Les industriels et les académiques l'ont en effet beaucoup critiqué (96). La proposition de la nouvelle réglementation a été soumise le 17 juillet 2012. Le Parlement européen adopte le 2 avril 2014, le nouveau règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abroge la directive 2001/20/CE. Il est suivi par la Commission européenne qui l'adopte le 14 avril 2015 (97).

1.1 Quels sont les enjeux de cette nouvelle réglementation ?

Ce règlement a pour objectif de remplacer la Directive européenne mise en place en 2001 afin de renforcer l'attractivité européenne en simplifiant les procédures administratives établies. Elle concerne tous les essais cliniques possédant au moins un site d'investigation en Europe et prévoit l'amélioration de deux aspects majeurs :

- l'aspect administratif, en réduisant les délais d'obtention des autorisations des institutions par une démarche centralisée ;
- l'aspect éthique, en instaurant une transparence et un accès aux données des essais cliniques, de leur autorisation à la publication de leurs résultats au public.

L'enjeu de ces deux aspects est de taille car, comme le souligne Denis Cornet, président de l'AFCROs, le fait de publier les résultats de toutes les études cliniques restaure la confiance du public, et permet d'améliorer l'image des essais cliniques et d'une manière indirecte d'augmenter le recrutement des participants (98). D'autre part, l'effort de réduction des délais d'obtention des accords réglementaires est nécessaire pour permettre à l'Europe d'améliorer son attractivité et sa compétitivité face aux Etats-Unis et aux pays émergents.

Concrètement, ce règlement prévoit l'instauration d'un dépôt unique de dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et les données relatives à cet essai (et qui sera en partie accessible au public).
Il prévoit également la mise en place d'un examen scientifique et éthique en deux phases d'évaluation dans un délai fixé :

- Partie 1, scientifique : évaluation coordonnée entres états membres concernés aboutissant à une conclusion unique ;
- Partie 2, éthique : évaluation pour chaque état membre concerné conduisant à une conclusion nationale.

L'intégration de ces évaluations aboutit à une décision nationale d'autorisation unique par Etat membre.

1.2 Le contenu de la nouvelle réglementation

L'évaluation du dossier d'essai clinique ne dépassera plus les 60 jours grâce à l'accord tacite. En effet, en absence de réponse des autorités au-delà de 60 jours, l'essai sera considéré comme autorisé, permettant au promoteur de débuter son essai. Le portail européen devant être mis en place en mai 2016, est toujours en cours d'élaboration. Il est géré par l'European Medicines Agency (EMA) ainsi que les Etats membres, afin de permettre des échanges entre les promoteurs et Etats membres dans les dossiers de demande d'autorisation. La Commission Européenne contrôle le respect du règlement de chaque Etat membre. L'avantage de ce portail unique, base de données de l'Union, est de permettre une évaluation centralisée avec une seule série de questions posées aux Etats membres afin d'évaluer l'autorisation des essais cliniques. Il est, de plus, accessible au public conformément à l'article n°81 du Règlement Européen. Quel que soit le résultat de l'essai clinique, dans l'année qui suit l'essai, le promoteur doit publier les résultats obtenus dans leur intégralité et sous des termes compréhensibles par le grand public.
De plus, ce nouveau règlement approfondit les points suivants :

- une protection étendue des personnes considérées comme « vulnérables » : comme les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les participants des essais menés dans des situations d'urgence ;
- l'autorisation de l'essai est valable deux ans, passé ce délai si aucun participant n'a été inclus l'essai est considéré comme caduque (97).

1.3 La France participant à la Phase Pilote de ce nouveau règlement

Afin de faciliter l'application du nouveau Règlement Européen, l'ANSM met en place une Phase Pilote, le 28 septembre 2015. Cette phase implique des promoteurs académiques et industriels. La participation des promoteurs et des CPP s'effectue sur la base du volontariat (99) et simule une nouvelle organisation en respectant la réglementation actuelle. Elle n'a concerné que les médicaments (à l'exception des médicaments de thérapie innovante, des thérapies cellulaires, organes, tissus, dispositifs médicaux, etc.). C'est dans ce contexte que l'ANSM et 18 CPP, qui s'étaient portés volontaires pour y participer, se sont engagés à respecter le délai maximum de 60 jours pour évaluer les demandes d'essais cliniques et à transmettre au promoteur une décision unique intégrant l'évaluation de l'ANSM et du CPP (100).

1.3.1 Déroulement de la soumission sous la Phase Pilote :

Etape	Autorisation sans questions supplémentaires	Autorisation avec questions supplémentaires
Recevabilité	J7	J7
Evaluation	+ 26 J = J 33	+ 26 J = J 33
Réponse du promoteur		+ 12 J = J 45
Evaluation des réponses		+12 J = J 57
Notifications	+3 J = J 36	+3 J = J 60

Tableau 3 : calendrier de soumission de la Phase Pilote

1.3.2 Bilan de cette Phase Pilote

Six mois après la mise en place de cette phase, l'ANSM publie le 11 avril 2016, un bilan positif qui relate d'une « forte mobilisation collective pour renforcer l'attractivité de la recherche biomédicale européenne » (101) :

- 21 CPP participants (contre 39 existants) ;
- Forte participation des promoteurs académiques et industriels. En effet, sur les 465 demandes d'autorisation d'essais cliniques reçues par l'ANSM (dans la période du 28 septembre au 28 mars 2015), 51 demandes ont été soumises dans le cadre de la phase pilote (soit 11 % des demandes). Pour ces dossiers, 33 provenaient de promoteurs industriels, contre 18 académiques.

Les retours semblent prometteurs :

- les échanges entre ANSM, CPP et Promoteurs s'avèrent améliorés par cette nouvelle organisation ;
- la simplification des démarches et la meilleure visibilité de l'avancée du dossier sont appréciées ;
- la décision imposée à 60 jours a été respectée : le délai moyen de notification finale a été de 57,4 jours.

D'après ce premier bilan établi au printemps 2015, il semble que les procédures de cette nouvelle organisation soient respectées et comprises des différents acteurs. Le guide pratique d'information pour les demandeurs, qui intègre des points d'amélioration dans la compréhension, est régulièrement mis à jour et la dernière version en ligne sur le site de l'ANSM date du 22 juillet 2016. Cependant, malgré une Phase Pilote opérationnelle, bien accueillie par les acteurs concernés, le nouveau Règlement européen qui devait prendre effet le 28 mai 2016 au plus tôt, n'interviendra qu'en 2018 (102).

2. Mise en place de nouvelles mesures en France pour renforcer l'attractivité :

2.1 Le Contrat Unique

Parmi les actions du CeNGEPS, la volonté d'harmoniser la contractualisation a permis de diminuer les délais jusqu'en 2012. En effet, en 2008 est créée une convention type, accompagnée d'une grille de surcoût définie par l'article R1121-4 du Code de la Santé Publique comme « l'ensemble des actes, examens (de biologie, paraclinique, d'imagerie), consultations, journées d'hospitalisation et frais divers qui n'auraient pas été nécessaires dans le cadre d'une prise en charge habituelle des patients et qui, de fait, sont spécifiquement requis par le protocole de recherche ». Cette grille de surcoût permet d'harmoniser les centres d'investigations dans l'établissement des contrats. Cette convention est dite « bipartite » entre le promoteur et le centre hospitalier. Elle est différenciée de la convention d'honoraires investigateurs correspondant à un contrat de droit privé dans lequel le médecin s'engage dans la recherche moyennant une contrepartie financière qui doit faire l'objet d'une soumission au CNOM (contrat direct avec l'investigateur ou contrat de recherche dans le cadre d'une association). La mise en place de la convention type s'avère très positive puisqu'en 2010 elle permet une baisse de 28 jours dans les délais de signature du premier contrat hospitalier. Ce bilan positif a permis de créer une convention tripartite entre le centre hospitalier, l'investigateur et le promoteur. Cependant cette convention est accueillie de manière frileuse par les investigateurs craignant que leurs prestations d'investigations soient versées à

l'établissement hospitalier ne leur permettant pas de payer le personnel dans des structures tierces.

Malgré les efforts de l'Etat dans la réorganisation de la recherche, ainsi que les nouveaux types de conventions créées par le CeNGEPS, on observe une hausse de 10 % dans les délais de signature des contrats en 2014. La gestion contractuelle d'une étude clinique est complexe et impacte directement la mise en place de l'étude dans le centre. L'essai ne pouvant démarrer sans la signature des contrats entre le promoteur et le centre d'investigation, les délais d'élaboration de ces contrats et de signatures doivent être compétitifs. Hors, les résultats des dernières enquêtes du Leem montrent un allongement dans les délais de contractualisation. Face à ce constat, en juin 2014 est mis en place un contrat unique relatif à tous les essais cliniques.

Le Conseil Stratégique de filière Industries et technologies de Santé du 5 juillet 2013 prévoit de « simplifier et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé en mettant en place un contrat unique intégrant les honoraires investigateurs, et d'augmenter le nombre d'essais cliniques proposés à la France ». La mise en place d'un contrat unique pour toute recherche biomédicale à promotion industrielle dans les établissements de santé publics est alors proposée en réponse à la demande formulée par l'AFCROs et le CSIS en juillet 2013, par l'instruction ministérielle de la DGOS (N°DGOS/PF4/2014/195) qui s'applique dès le 17 juin 2014. Cette convention, dite tripartite, deviendrait unique entre tous les centres d'investigation de France et s'appliquerait entre : promoteur, investigateur et centre hospitalier. Elle permettrait alors de diminuer le temps nécessaire pour signer un contrat pour chaque centre d'investigation et d'harmoniser les grilles de surcoûts, servant de modèle pour tous ces centres en France (103).

2.1.1 Qu'est-ce que le contrat unique ?

Le contrat unique se présente sous deux formes :

- une convention princeps pour l'établissement coordonnateur, dans lequel exerce l'investigateur coordonnateur national ;
- une convention dupliquée pour les autres centres d'investigations impliqués dans l'étude.

La grille de surcoût est élaborée par le centre coordonnateur dont l'investigateur référent. Les surcoûts différencient les actes qui s'ajoutent à ceux qui sont nécessaires dans la pratique courante, des tâches d'investigations liées à la mise en œuvre du protocole et aux forfaits administratifs et logistiques. Les actes dits « nomenclaturés » se calculent sur la base des

tarifs opposables de l'assurance maladie, alors que les actes « non nomenclaturés », sont chiffrés par l'investigateur référent qui fournit une estimation des dépenses principales.
Ces grilles sont ainsi établies en fonction des types d'études (courtes et simples, courtes et complexes, longues et simples, longues et complexes) et s'appliquent ensuite dans tous les centres de l'étude. On différencie le type d'étude en se basant sur des critères comme, la phase de l'étude, la durée ou le nombre de visites par patient (103).

2.1.2 Soumission du contrat unique

Le promoteur adresse à l'établissement référent des documents comme le protocole, le résumé, l'information au patient, l'attestation d'assurance, les autorisations et avis des autorités, etc. Il fournit de plus, la liste des actes supplémentaires à la prise en charge habituelle des patients, la proposition du projet de convention et une proposition de grille de surcoût.
Dans les cinq jours, l'établissement hospitalier accuse réception du dossier de soumission et le déclare recevable ou pas. Puis, l'investigateur référent évalue le dossier sous quinze jours. Les négociations entre le promoteur et l'investigateur ne doivent pas excéder vingt jours. Enfin, l'établissement hospitalier dispose de cinq jours pour signer la convention. Au total, la mise en place du contrat ne devrait pas dépasser les quarante-cinq jours.
Lorsque le contrat unique est signé, les établissements associés reçoivent un courrier de demande de mise en place de l'étude de la part du promoteur, accompagné du dossier de soumission ayant servi pour l'établissement coordonnateur, ainsi que du contrat unique composé de la grille de surcoût validée et signée. Ces établissements disposent alors de cinq jours pour déclarer la convention acceptable, puis ils signent la convention dans les dix jours qui suivent et la renvoie au promoteur. Ainsi, la mise en place du contrat dans les établissements associés ne dépasse pas les quinze jours.
Le contrat unique fait disparaître le terme « d'honoraires », le médecin ne perçoit plus directement l'avantage financier comme auparavant (103).

2.1.3 L'enjeu du contrat unique

Avec une réduction des délais de 60 jours contre 122 jours en 2014, on comprend l'importance du gain de temps et d'accélération de mise en place d'un essai clinique, dans un contexte compétitif.
Afin de permettre une application de ce contrat, et un respect des objectifs qu'il se fixe, l'Etat prévoit une redistribution des centres respectant cet engagement par le biais de crédit MERRI.

En effet, le délai de contractualisation pourra être mesuré par des critères afin de classer les établissements de santé en fonction de leur collaboration dans l'attractivité de la recherche clinique (calcul du nombre de contrats signés, patients inclus, délais d'obtention des signatures, délais dans l'ouverture des centres, respect des objectifs de recrutement, etc.). Ces indicateurs permettront la distribution des crédits MERRI alloués aux centres à promotion industrielle utilisant le contrat unique. En voulant définir le contrat unique comme seul contrat éligible d'aide financière, le ministère entend harmoniser la totalité des centres d'investigations et réduire d'une manière générale tous les délais de contractualisations de France. L'objectif est d'améliorer l'efficacité des démarches administratives et de faire baisser les délais de mises en place des essais, vis-à-vis des pays voisins. C'est ainsi qu'en 2014, 13,4 millions d'euros sont réservés aux crédits MERRI afin de soutenir et d'inciter l'adoption du contrat unique (104).
Cependant, ce contrat est-il accepté dans la communauté scientifique de la recherche clinique ?

2.1.4 Comment le contrat unique est-il accueilli ?

Dès la publication de l'instruction ministérielle, le Leem et l'AFCROs félicitent cette mesure. L'AFCROs avait auparavant explicité une solution similaire dans une publication soumise en 2013 dans les « 7 mesures pour relancer la recherche clinique ». Le Leem salue aussi cette mobilisation en faveur de l'attractivité, indispensable pour les industriels.
Les avantages du contrat unique semblent être favorablement accueillis par les promoteurs industriels et les Attachés de Recherche Cliniques hospitaliers, notamment en regard de la simplification des démarches :

- Diminution considérable du nombre de contrats à négocier ;
- Création d'une base de calcul pour les grilles de surcoût applicable à tous les centres d'une même étude, sur la base de la complexité de celle-ci ;
- Possibilité de débuter la négociation du contrat unique sans l'accord des autorités, bien que celle-ci soit obligatoire pour démarrer l'essai, ce qui permet au promoteur d'enclencher la procédure en parallèle et de gagner du temps ;
- Suppression de la soumission au CNOM.

Malgré ces avantages indiscutables, il réside néanmoins des faiblesses dans l'élaboration de ce contrat, qui suscitent des avis divergents :

- L'élaboration de la grille de surcoût est subjective d'un centre à l'autre. Les variations financières entre les centres peuvent avoir un impact important pour le promoteur. Lorsque la grille de surcoût est sous-estimée par le centre coordonnateur, les centres associés peuvent refuser de participer à l'étude, ce qui engendre une perte de participation ;
- La suppression du paiement des prestations d'investigation au profit d'un versement à l'établissement pose problème dans la mesure où la plupart des centres hospitaliers n'ont pas de système de compte recherche. Auparavant, perçus directement par les investigateurs ou par le biais d'associations d'investigation, les bénéfices permettaient notamment de financer les emplois d'ARC et d'investir davantage dans la recherche. Avec ce nouveau système, certains investigateurs refusent de participer à des études cliniques ;
- Les associations d'investigations n'étant plus financées, elles pourraient disparaître. Les postes de TEC, sont des emplois dépendant de ces associations de recherche, dont la création avait été facilitée par les actions du CeNGEPS. Le versement des prestations d'investigations à ces structures tierces est donc jugé nécessaire (48).

Malgré les difficultés que le contrat peut poser en termes organisationnels, il n'en est pas moins fortement avantageux et permettrait d'améliorer considérablement l'attractivité de la France dans la recherche clinique.

Toutefois, l'avis des investigateurs sur ce contrat est mitigé. Dans la convention unique, son rôle n'est plus clairement défini : on parle de « pôle investigateur ». Ce contrat semble plus établi entre le promoteur et l'établissement de santé. Et pourtant l'investigateur est la personne responsable de l'essai dans le centre qu'il dirige. C'est pourquoi certains investigateurs sont catégoriquement contre cette nouvelle convention. Messieurs les Professeurs Eric Bernard, spécialiste du diabète au CHU de Montpellier et Gilles Montalescot cardiologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, s'alertent des conséquences du contrat unique et initient une pétition contre le contrat unique obligatoire dans laquelle ils estiment que cela va « tuer la recherche clinique dans les hôpitaux français » (105).

Ils parlent au nom du Collectif National contre le Contrat Unique Obligatoire, avec lequel ils estiment que ce contrat est une « mauvaise réponse à une bonne question » (106). Ils regrettent d'avoir été exclus des discussions précédant sa mise en place entre les directions hospitalières et les industriels. Ils considèrent que la lenteur des administrations hospitalières dans la gestion contractuelle ne sera pas modifiée compte tenu du fait qu'il n'existe pas

aujourd'hui de « structure-relais » permettant de conduire les essais cliniques, ce qui rajoutera « l'inefficacité à la lenteur » (107).

La grande inquiétude de la mise en place du contrat unique vient de la potentialité de disparition des associations de recherche qui gèrent les études cliniques et fournissent un travail irremplaçable pour l'investigateur.
Le collectif suggère l'option de mise en place du contrat unique au libre choix de l'investigateur, « au lieu de la rendre obligatoire et menacer ainsi l'ensemble du système » (107). Il appelle à une modification du contrat qui pourrait engendrer des difficultés bien plus importantes dans la recherche clinique actuelle qu'auparavant. Il s'oppose catégoriquement à participer à des recherches imposant le contrat unique, et, par ce refus, l'organisation de la recherche clinique dans les établissements de santé publics est affaiblie.
Malgré un soutien du contrat unique par l'AFCROs, son président, Denis Comet, ainsi que les présidents des groupes leader en phases précoces, s'allient au collectif contre le contrat unique obligatoire, dans une lettre ouverte destinée au Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, du 15 avril 2015, dans laquelle ces acteurs de la recherche clinique estiment que l'attractivité de la recherche clinique en France est en partie menacée également par des « conditions de mise en place du contrat unique qui modifie profondément les modes d'organisation et de travail des cliniciens-investigateurs français » (48). Ils appellent à une réelle prise de conscience de la part de l'ensemble des professionnels de santé hospitaliers, et « déplorent également l'incohérence des dernières évolutions législatives qui ont aggravé et complexifié un système de gestion des études cliniques, encore plus illisible et dissuasif » (48).

Le 19 avril 2015, messieurs les Professeurs Eric Renard, Eric Vicault et Gilles Montalescot au nom du collectif National contre le Contrat Unique Obligatoire, réitèrent leur demande auprès de Madame Marisol Touraine, rappelant que la mise en place du contrat unique signée par les directions hospitalières et les industriels, ne répondra pas à l'attente des industriels quant à la lenteur de la mise en œuvre des contrats (108). Bien que ce contrat soit jugé en « accéléré », la réalisation des études se révèlera « impossible faute d'équipes investigatrices rémunérées pour faire le travail ». Les conséquences seront importantes. Le recrutement des patients dans les études cliniques à promoteur industriel est menacé. Les surcoûts de prestations ne seront pas versés aux hôpitaux. Les personnels des associations de recherche seront licenciés et les médecins hospitaliers seront absents des publications scientifiques concernant les études cliniques, ce qui menace fortement l'image de la France.

Ils rappellent qu'ils ne s'opposent pas « à la notion du contrat unique » permettant une homogénéisation des surcoûts hospitaliers, mais ils appellent à intégrer les structures de recherche (type CIC, ou autre) comme cosignataires du contrat et demandent qu'elles soient rémunérées pour le travail fourni. Les investigateurs se disent prêt à accepter ce contrat si ces critères sont respectés. Enfin, ils désirent être présents lors de l'élaboration des nouvelles directives (108).

2.1.5 Quel avenir pour le contrat unique ?

Avec une mise en place précipitée et une mauvaise communication entre les acteurs de la recherche clinique, le contrat unique destiné à raccourcir les délais de contractualisation pour augmenter la compétitivité a fait polémique depuis sa publication en juin 2014 et a divisé certains professionnels de santé du milieu hospitalier.

D'après Denis Comet, 50 à 60 % des centres investigateurs ont utilisé le contrat unique et ont présenté une véritable diminution de la durée de contractualisation. Cependant, des centres qui étaient pleinement investis dans la recherche clinique, s'y sont opposés et n'y participent plus. Hors, la France ne peut pas se permettre de perdre des investigateurs, de notoriété internationale. Il devient nécessaire de trouver un « terrain d'entente » (107).

Par ailleurs, le CNOM s'étonne de ne pas être impliqué dans cette nouvelle convention dans la mesure où l'investigateur, bien que n'étant pas directement partie prenante, est cité et paraphe le contrat, ce qui devrait, au nom de loi Bertrand relatif à la transparence, être transmis au CNOM. De son côté la DGOS estime que les médecins ne sont pas partie prenante dans les contrats et que l'avis du CNOM n'est pas nécessaire. Cependant, pour éviter de nouveaux débats, les contrats uniques seront envoyés au CNOM pour « information ».

Finalement, la mobilisation du collectif National contre le Contrat Unique Obligatoire permettra de faire réévaluer la convention unique. Ainsi, en automne 2015, un début de solution était initié par la DGOS proposant la possibilité d'inclure des « structures tierces » dans la convention, correspondant, entre autres, aux associations dûment défendues. Hélène Coulonjou, chef du bureau innovation et recherche clinique à la DGOS, annonçait alors qu'un cahier des charges intégrant ces structures était en cours d'élaboration (109). C'est ainsi que l'arrêté du 16 novembre 2016 apparaît. Un nouveau Décret fixant un modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique est publié. Ce Décret n° 2016-1538, « relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité

commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé », est diffusé ce 16 novembre 2016, et inclus notamment les structures tierces, objet de revendication. Par ailleurs, concernant la problématique de la grille de surcoût unique, afin d'éviter une rupture entre le public et le privé, la convention devient obligatoire pour la totalité des établissements de santé (public et privé) (110).

2.2 Mobilisation du Conseil Stratégique des Industries de Santé

Un séminaire, incluant les industriels, organisé par le Premier Ministre le 17 avril 2015, avait abouti à la mise en place de trois groupes de travail réunissant les industriels, mais aussi les pouvoirs publics atour des enjeux du secteur de l'industrie pharmaceutique. Parmi ces enjeux, « l'attractivité de l'industrie française ». Durant une année, ces groupes ont ainsi développé une réflexion conduisant en avril 2016 à quatorze nouvelles mesures pour renforcer l'attractivité de la France (innovation, production, recherche clinique, etc.). Ces actions sont articulées en quatre orientations, dont l'une est spécialement dédiée à la recherche clinique. Le CSIS s'engage au « renforcement de la place de la France dans la recherche clinique via l'amélioration des délais et de la concertation des acteurs impliqués ». La création d'une instance de concertation permettra l'échange entre les professionnels avec notamment l'identification des « points de blocage » comme l'application du contrat unique. L'instance sera portée par F-CRIN, délégué au Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR). Cette nouvelle structure, permettra également d'évaluer l'évolution de la recherche clinique en France. Au regard, des parties prenantes et des difficultés rencontrées, le CSIS entend « fluidifier » les relais entre les étapes et permettre d'accélérer l'exécution des mesures mises en place (111).

Conclusion :

Ainsi, la problématique de l'attractivité de la France dans les essais cliniques a mobilisé tous les acteurs de la recherche clinique mais elle a également soulevé de nombreux axes d'améliorations nécessitant un profond changement.

En France, la réorganisation de la recherche clinique par le biais de création de structures (CIC, DIRC, CRC) dans les établissements de santé, a permis de faciliter l'organisation générale de la recherche clinique. L'amélioration de la gestion administrative et opérationnelle des études cliniques, ont permis d'inciter davantage d'investigateurs à s'engager dans la recherche clinique, mais aussi, d'inclure davantage de participants dans ces études. Les premiers constats des enquêtes « Attractivité » du Leem, poussent le CSIS à créer en 2007 le CeNGEPS, dont l'objectif « recruter plus, plus vite et mieux », est clairement défini. Durant huit ans, le CeNGEPS va s'investir dans cette problématique et va soutenir la recherche clinique auprès des structures dédiées. Il va développer un partenariat ville-hôpital indispensable aux projets communs, mais encore s'investir dans l'amélioration de la performance de la France. Le bilan positif de ses deux mandats sera directement apprécié dans les résultats des enquêtes du Leem. Enfin, le CeNGEPS et les acteurs de la recherche clinique, comme le Leem, l'Institut Lilly, ou le laboratoire Pfizer, vont s'investir chacun à leur manière, dans la problématique de recrutement. Ils vont réaliser des campagnes de promotions et de sensibilisations auprès du grand public. Malgré une amélioration du taux de recrutement suite à ces diffusions d'information, la France peine toujours à recruter aujourd'hui. Il reste encore de nombreux efforts à faire pour que les essais cliniques attirent davantage de volontaires et le manque d'information autour de ces essais est regretté par le grand public.

Par ailleurs, afin d'améliorer la prise en charge des patients dans des domaines thérapeutiques manquant de traitement, l'Etat va multiplier les plans nationaux : les plans cancers, maladies rares, Parkinson, Alzheimer, AVC, etc. vont ainsi être crées dans le but de permettre une avancée majeure. C'est grâce à ses trois plans successifs consacrés au cancer, que la France a notamment pu acquérir une expertise reconnue à l'international, permettant de doubler son taux d'inclusion de patients dans les essais cliniques.

D'autre part, c'est toute l'Europe qui mesure les conséquences d'une baisse d'attractivité face aux Etats-Unis et autres pays émergents. Pour se faire, l'ECRIN facilite les recherches cliniques multinationales à l'échelle européenne. En outre, l'alourdissement des délais de mise en place des études dans les pays européens, pousse l'EMA à mettre en place le nouveau

règlement européen n° 536/2014. Ce règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, va abroger la directive européenne 2001/20/CE. Annoncé au printemps 2014, il sera effectif dans l'ensemble des pays d'Europe à partir d'octobre 2018. Cette nouvelle organisation va bousculer l'ensemble des acteurs européens de la recherche clinique nécessitant une profonde collaboration et une coordination dans le dépôt des dossiers d'autorisations d'études cliniques, les poussant à changer leur manière actuelle de travailler. L'impact de cette nouvelle organisation européenne pourra être apprécié lors de l'analyse des résultats de l'enquête Attractivité en 2020.

La France de son côté poursuit les efforts du CeNGEPS, avec la création du contrat unique en juin 2014. Bien que cette convention présente des avantages indiscutables, sa mise en place « précipitée » est critiquée par le collectif National contre le Contrat Unique. Ce collectif dénonce une grille de surcoût difficilement applicable pour les établissements privés, et s'inquiète d'une potentielle disparition des associations d'investigations n'étant plus financées par cette nouvelle contractualisation. Leur mobilisation permettra une réévaluation du contrat unique avec l'arrêté du 16 novembre 2016. Par ailleurs, les premiers retours des centres utilisant ce contrat sont favorables dans la réduction du délai de mise en place des études dans les centres, et la nouvelle enquête attractivité de 2016 permettra de valider les résultats positifs du contrat unique. Cependant, n'étant obligatoire que depuis la fin d'année 2016, l'évaluation de son impact ne pourra être réellement appréciée que lors de l'analyse des résultats de l'enquête 2018.

Bibliographie :

1- Bardie.Y. Huriet.C .Préface, Du patient à l'objet de science : renaissance éthique. Montpellier : Sauramps médical, DL 2013, cop. 2013 1 vol. (345 p.).

2- Halioua, B., 2011. 2- Du procès au Code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale. ERES.

3- Goussard, C., 2007. 3- Éthique dans les essais cliniques - Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique.

4- Declaration of Helsinki, 2009. URL http://www.wma.net/fr/60about/70history/01declarationHelsinki/

5- Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, n.d. (Journal Officiel du 22/12/1988).

6- Culine, L., Belda-Mathieu, E., Berneur-Morisseau, C., Castéra-Tellier, M., Demerville, L., 2012. 6- Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Deuxième édition., 2e édition. ed. Springer.

7- Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, n.d. (Journal officiel n° L 121 du 01/05/2001).

8- Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique parue au JO n° 185 du 11 août 2004 (rectificatif paru au JO n° 186 du 12 août 2004) (second rectificatif paru au JO n° 276 du 27 novembre 2004). URL http://www.senat.fr/dossier-legislatif/pjl03-019.html

9- Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, n.d.

10- Demarez J.P, La Lettre du Pharmacologue - vol. 22 - n° 4 - Octobre-Novembre-Décembre 2008. Revue Edimark, n.d.

11- Aspects réglementaires - Bonnes pratiques cliniques (BPC), n.d. URL http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc

12- Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/(offset)/0

13- Comités de protection des personnes, n.d. URL http://www.ars.iledefrance.sante.fr/Comites-de-protection-des-pers.103904.0.html

14- CNIL, n.d. URL https://www.cnil.fr/

15- CNOM, n.d. URL https://www.conseil-national.medecin.fr/la-composition-du-conseil-national-1205

16- Le Calvé, L., avocat au Barreau de Paris, cabinet LCH, conseille les industriels du monde de la santé - Gazette de l'Afar n°84 - juillet 2014, n.d.

17- Les Essentiels - Essais Cliniques | LEEM - Les entreprises du médicament, n.d. URL http://www.leem.org/les-essentiels-essais-cliniques

18- Bélis-Bergouignan, M.C., Montalban, M., Erdem Sakinc M., Smtih, A., L'industrie pharmaceutique – règles acteurs et pouvoir La documentation française - septembre 2014 – pp 248, Les études de la documentation française ; page 98.

19- Rubon, J., Intérêt des résultats pré-cliniques dans l'information des prescripteurs en médecine humaine : l'exemple de la prévention de l'ostéoporose – Thèse pour obtenir le grade de

Docteur Vétérinaire – 2005.
20- Bomboy.A, Essais Cliniques, pourquoi ils sont incontournables – Grand Angle - Science & Santé septembre-octobre 2013.
21- Bouvenot.G & Vray.M. Essais cliniques : théorie, pratique et critique, 4e édition revue et augmentée. ed. Médecine Sciences Publications, Paris – 2006.
22- Les études cliniques en 20 questions – Leem.fr, n.d.
23- Sanofi. Les essais cliniques : les phases. URL http://www.sanofi.com/innovation/essais_cliniques/phases/phases.aspx
24- GeNeuro : Qu'est-ce qu'un essai clinique?, n.d. URL http://www.geneuro.ch/fr/patients-fr/francais/essai-clinique
25- MSD : Développement clinique, les essais cliniques une étape essentielle du processus de développement, n.d. URL http://www.msd-france.com/research/discovery-and-development/pages/clinical-development.aspx
26- CeNGEPS – La Recherche Clinique (2013), n.d.
27- Recherche Clinique Paris Centre, http://www.rechercheclinique pariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/06/0-Code-de-la-santé-publique.pdf
28- Qu'est-ce que le LEEM? | LEEM - Les entreprises du médicament, n.d. URL http://www.leem.org/content/quest-ce-que-le-leem
29- Interview téléphonique avec Claire Sibenaler, responsable de l'enquête du Leem – Juillet 2016
30- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
31- Rapport d'alternance – *Manon Girard septembre 2016* – Chargée d'études cliniques au Centre d'Etude Clinique France et Outre-mer – Les Laboratoires Servier
32- Zannad, F., et Y. Pletan. « Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France ». Thérapie 56, no 4 (2001): 341–347.
33- Enquête 2004 : Courcier - Soizic Duplantier, Philippe Bouhours, Philippe Pinton, Claire Sibenaler, et Catherine Lassale. « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : une étude du Leem dresse un constat peu favorable et suggère des voies d'amélioration ». Thérapie 59, no 6 (novembre 2004): 629‑38. doi:10.2515/therapie:2004109
34- Recherche Clinique, un seul mot d'ordre : ATTRACTIVITE ! – Pharmaceutiques (142, page 90)- Décembre 2006, n.d.
35- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2006 du Leem, n.d.
36- La France est un pays attractif pour la Recherche Clinique Internationale : Enquête 2006 du Leem, n.d.
37- Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Béhier, Yannick Plétan, et Soizic Courcier. «La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem». Thérapie 63, no 5 (septembre 2008): 345‑57. doi:10.2515/therapie:2008061.
38- Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale : Enquête 2010 du Leem, n.d.
39- Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Behier, Yannick Pletan, et Soizic Courcier. « Place de la France dans la recherche clinique internationale : enquête 2010 du Leem France et recherche clinique internationale ». Thérapie 66, no 1 (janvier 2011): 1‑15. doi:10.2515/therapie/2011007.
40- 5e enquête Leem (2010) Attractivité de la France pour les essais cliniques industriels : http://www.leem.org/5e-enquete-leem-attractivite-de-france-pour-les-essais-cliniques-industriels

41- Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Béhier, Philippe Barthélémy, Yannick Plétan, et Soizic Courcier. « État des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6e enquête du Leem ». Thérapie 68, no 1 (janvier 2013): 1‑18. doi:10.2515/therapie/2013011.
42- Etat des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la Recherche Clinique Internationale : 6ème enquête du Leem : http://www.leem.org/enquete-place-de-france-dans-recherche-clinique-internationale
43- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante-ANSM-est-creee-Point-d-information
44- LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, 2011. , 2011-2012.
45- LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, 2012. , 2012-300.
46- Essais cliniques : l'attractivité de la France en berne – Pharmaceutiques mars 2015.
47- Réseau CHU: La place de la France dans la recherche clinique industrielle internationale. 12 juin 2013, n.d. URL http://www.reseau-chu.org/article/la-place-de-la-france-dans-la-recherche-clinique-industrielle-internationale/
48- Lettre ouverte de l'Afcros – 15 avril 2015.pdf, n.d.
49- Essais cliniques : l'attractivité de la France se dégrade, 2015. lesechos.fr : http://www.lesechos.fr/03/03/2015/lesechos.fr/0204198070439_essais-cliniques---l-attractivite-de-la-france-se-degrade.htm
50- Inserm.fr Qu'est-ce que l'Inserm ? Force de la Recherche : Les Centres d'Investigations Cliniques (CIC), n.d. URL http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/centres-d-investigation-clinique-cic
51- Historique du GIRCI Grand Ouest, n.d. URL http://www.girci-go.org/GIRCI_GO/historique.html (accessed 1.28.17).
52- N° DGOS/PF4/2011/329 du 29 JUILLET 2011 Circulaire_Org_Recherche_clinique_publiee_29-07-11.pdf, n.d.
53- Diebolt, V., Lang, M., Thoby, F., F-CRIN, CNCR, Novartis, CHU Toulouse. « Quel cahier des charges pour un centre ou un réseau d'excellence en recherche clinique ? ». Thérapie 71, no 1 (février 2016), page 43-50
54- Le leem - Les essais cliniques en France : comment en améliorer l'organisation, la performance et la qualité ?
55- Icart, J., CeNGEPS : 9 millions d'euros pour la recherche clinique – Pharmaceutiques de Juin / Juillet 2007, n.d.
56- CeNGEPS.fr, n.d. URL http://www.cengeps.fr
57- Bagouet, V., Favoriser les essais cliniques en France- Biofutur de Juillet-Août 2007
58- CeNGEPS-SEP-Plaquette réseau national 2013 V2-CeNGEPS, n.d.
59- Newsletter n°1 réseau national diabète. Points de contacts-Industriels, n.d.
60- Redirect Rhone-Alpes, n.d. URL https://www.crnh-rhone-alpes.fr/fr/redirect
61- Sabouhi, A., Recherche Clinique: l'industrie part en mission promotion - Prescriptions santé d'octobre 2010

62- Cabut, S., Santi, P., Essai clinique : une chance pour les patients ? Le Monde- science&médecince - decémbre 2013.
63- Bordet, R., Lang, M., Dieu, C., Billon, N., Duffet, J.-P., 2015. 68- Early results from a multi-component French public-private partnership initiative to improve participation in clinical research - CeNGEPS: a prospective before-after study. BMC Med Res Methodol 15, 67. doi:10.1186/s12874-015-0044-8
64- F-CRIN | French Clinical Research Infrastructure Network [WWW Document], n.d. URL http://www.fcrin.org/
65- Nadjarian, V., ANSM - Les essais cliniques, un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques – Bilans et Perspectives, n.d.
66- Le regard des Français sur la recherche clinique : enquête Ifop pour les Laboratoires Lilly - Février 2010, n.d.
67- Plan Cancer 2003-2007, n.d. URL : http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007
68- Plan Cancer 2009-2013, n.d. URL : http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013
69- Plan cancer 2014-2019 : 2014-02-03_Plan_cancer-2, n.d.
70- Les CLIP2 quatre ans après, bilan et perspectives | Actualités, n.d. . Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. URL http://www.fondation-arc.org/Actualites/les-clip2-quatre-ans-apres-bilan-et-perspectives.html
71- Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-resultats/CLIP2-Labellisation-de-centres-d-essais-cliniques. Institut national du cancer www.ecancer.fr | Institut National Du Cancer, n.d. URL http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/(thematique)/P%25C3%25B4le0recherche0et0innovation
72- Missions des RRC - Les réseaux régionaux de cancérologie | Institut National Du Cancer, n.d. URL http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Les-reseaux-regionaux-de-cancerologie/Missions-des-RRC
73- Les équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) - Soutien à la recherche clinique | Institut National Du Cancer, n.d. URL http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Soutien-a-la-recherche-clinique/Les-EMRC
74- Réseaux de santé cancer recherche INCA hôpital CLCC clinique CHU-CHR finances-amien le 5 octobre 2015- apmnew.com
75- Institut-national-du-cancer- rapport scientifique 2014/2015.
76- Orphanet, n.d. URL http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR
77- Ministère de la Santé et des Solidarités Xavier Bertrand Plan Maladie Rares 2005-2008. Disponible sur: http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf
78- Règlement (CE) n° 141/2000 du parlement européen et du conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins, JOCE, n°L 18, du 22 janvier 2000, n.d. URL http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141
79- Propositions pour le second Plan national maladies rares 2010-2014, n.d.
80- Taruscio D, Vittozzi L. European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN). Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):1.
81- Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie. Plan national maladies rares 2011-2014 - Qualité de la prise en charge, recherche, Europe : une ambition renouvelée, n.d.
82- Maladies neurodégénératives - Maladies - Ministère des Affaires sociales et de la Santé, n.d. URL

http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/
83-Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014 - 2019, n.d.
84- France Europe 2020 : l'agenda stratégique pour la recherche, le transfert et l'innovation - ESR : enseignementsup-recherche.gouv.fr, n.d. URL http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid71873/france-europe-2020-l-agenda-strategique-pour-la-recherche-le-transfert-et-l-innovation.html
85- CMU : couverture maladie universelle, n.d. URL http://www.cmu.fr/ (accessed 1.28.17).
86- Menard, J., n.d. 89- Drame de Rennes : que s'est-il passé ? Quelles sont les conséquences pour les essais futurs ? | La Revue du Praticien. mai 2016 vol 66.
87- IGAS, Rapport N°2016-012R. Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique, n.d.
88- Intervention de Marisol Touraine : Conférence de presse – Accident d'essai clinique – rapport IGAS - Discours - Ministère des Affaires sociales et de la Santé, n.d. URL http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/intervention-de-marisol-touraine-conference-de-presse-accident-d-essai-clinique-317959
89- Demarti, C., mai 2016, Essai Clinique : des mesures pour renforcer la sécurité – Le Quotidien du pharmacien
90- Cuzin, E., Sensibiliser les français - Pharmaceutiques de mars 2010
91- Près d'un français sur deux se dit prêt à participer à un essai clinique – Le quotidien du Pharmacien 18 mars 2010
92- Mazière, M., 2016. 96- Essai clinique : les professionnels de santé refusent d'être cobayes. Le Quotidien du pharmacien.
93- Le Leem lance une web série pour comprendre les essais cliniques. Buzz-esanté, n.d. URL : https://buzz-esante.fr/le-leem-lance-une-web-serie-pour-comprendre-les-essais-cliniques/
94- Coulmont, B., Essais cliniques cherchent volontaires – cahier du « Monde » N°21423 daté Mercredi 4 décembre 2013
95- Mazière, M., Quand un essai Clinique sauve une vie –le quotidien du pharmacien – 13 mars 2016
96- Nadjarian, V., Les essais cliniques: un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques, Bilan et Perspectives, n.d.
97- Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen - Point d'Information 25 juin 2014 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information
98- Cuzin, E., Essai cliniques : l'Europe impose la transparence - Pharmaceutiques de mai 2014.
99- Mise en place de la phase pilote du réglement européen. Accueil | CNCP, n.d. URL http://www.cncpp.fr/?q=content/mise-en-place-de-la-phase-pilote-du-r%C3%A9glement-europ%C3%A9en
100- Phase pilote : application du Réglement UE N°536/2014 du Parlement européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/6
101- Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à six mois de la phase pilote - Point d'information le 11 avril 2016 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-

europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-six-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-information (accessed 1.28.17).
102- 5ème journée de la Recherche Clinique. Afcro : Point de situation sur l'actualité récente et sur la Recherche Clinique en France. Paris, le 4 février 2016, n.d.
103- Instruction N° DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/09/cir_38694.pdf
104- Crédit MERRI - http://www.fhpmco.fr/2014/11/07/delegation-des-credits-merri-performance-des-etablissements-de-sante-dans-la-recherche-a-promotion-industrielle-pour-lusage-du-contrat-unique-recensement-des-etablissem/
105- Pétition contrat unique URL : http://www.apmnews.com/Recherche-clinique-petition-de-medecins-hospitaliers-contre-le-contrat-unique-FS_258214.html
106- Contrat hospitalier unique : une copie à revoir - Juliette Badina - Pharmaceutiques mai 2015, n.d.
107- Ministre de la Santé: Les médecins ne signent plus le contrat unique mortifère pour la recherche clinique, n.d. . Avaaz. URL https://secure.avaaz.org/fr/petition/Ministre_de_la_Sante_Arreter_le_contrat_unique_obligatoire_pour_sauver_la_recherche_clinique/?pv=9
108- A l'attention de Madame La Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, le 19 avril 2015 : Lettre-à-la-Ministre-de-la-Santé-2, n.d.
109- APM-News-24_10_2015. Recherche clinique : le contrat unique hospitalier en voie d'amélioration mais des points font encore débat, n.d.
110- Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé. URL : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSH1622629D/jo
111- 11.04.2016_rapport_conseil_strategique_des_industries_de_sante, n.d.

Figures & Tableaux

Figure 1 - L'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament – ANSM.fr
Figure 2 - De la recherche expérimentale à la mise sur le marché d'un médicament – lemonde.fr URL : http://www.lemonde.fr/planete/infographie/2004/11/04/la-genese-d-un-medicament_628400_3244.html
Figure 3 - Le développement clinique d'un médicament
Figure 4 - Progression d'études de phase II / III proposées aux filiales et réalisées en France - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 5 - Répartition du nombre d'études en France par aire thérapeutique - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 6 - Performance toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 7 - Performance de l'aire Oncologique restant supérieure à la moyenne - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 8 - Répartition du nombre d'études et de patients en France par aire thérapeutique - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 9 - Evolution de la répartition en % pour les pays européens des patients recrutés - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 10 - Evolution des délais dans la mise en place des contrats hospitaliers depuis 2006 - 30 - Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale / Enquête 2014 du Leem- 3 mars 2015, n.d.
Figure 11 - Evolution des inclusions et nombre d'essais depuis 2007 – 75 - Institut-national-du-cancer- rapport scientifique 2014/2015.
Figure 12 - Pourcentage de français prêt à participer à un essai clinique– 66 - Le regard des Français sur la recherche clinique : enquête Ifop pour les Laboratoires Lilly - Février 2010, n.d.

Tableau 1 - Répartition des participants selon leur profession et leur âge – Annexe 2 - 66 - Le regard des Français sur la recherche clinique : enquête Ifop pour les Laboratoires Lilly - Février 2010, n.d.
Tableau 2 - Réponses sur la durée de développement d'un médicament – Annexe 2 - 66 - Le regard des Français sur la recherche clinique : enquête Ifop pour les Laboratoires Lilly - Février 2010, n.d.
Tableau 3 - calendrier de soumission de la Phase Pilote – 100 - Phase pilote : application du Réglement UE N°536/2014 du Parlement européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n.d. URL http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/6

Annexes :

Annexe 1 : Lettre ouverte de l'Afcros – 15 avril 2015.pdf, n.d.

Annexe 2 : Questionnaire réalisé en ligne - Image des Essais Cliniques – Novembre 2016

Annexe 1 : Lettre ouverte de l'Afcros – 15 avril 2015.pdf, n.d.

Lettre ouverte

Ministère des Affaires sociales,
de la Santé et des Droits des femmes
Madame Marisol Touraine
14, avenue Duquesne
75007 Paris

Paris, le jeudi 15 avril 2015

Cc : Monsieur le Premier Ministre

Madame La Ministre,

L'attractivité de la recherche clinique en France est menacée.

France Biotech, l'AFCROs, le Club Phase 1ainsi que le collectif relatif au contrat unique obligatoire soutenant la pétition initiée par Messieurs les Professeurs Montalescot et Renard et l'ensemble des signataires de ce courrier interpellent une nouvelle fois le Gouvernement afin qu'il prenne conscience de l'état alarmant de ce secteur hautement stratégique et réunisse enfin les véritables animateurs de la recherche clinique dans notre pays.

Aujourd'hui, la France est de moins en moins considérée comme un territoire stratégique pour les développements cliniques pharmaceutiques. Cet état de fait est actuellement aggravé par l'accumulation de plusieurs éléments :

1) des délais d'évaluation, notamment pour les phases précoces, de plus en plus longs au sein de l'ANSM,
2) depuis quelques mois, la grève de nombreux Comités de Protection des Personnes. Ces instances sont indispensables au bon fonctionnement de la recherche clinique. Leur grève, pourrait conduire à bloquer toute nouvelle étude clinique,
3) les conditions de mise en place du « Contrat Unique » qui modifie profondément les modes d'organisation et de travail des cliniciens–investigateurs français.

Dans le même temps, la mise en place, sans concertation préalable des investigateurs, du « Contrat Unique » obligatoire met en péril les modes d'organisation de nos cliniciens français qui alliaient souplesse et efficacité. Les signataires de cette lettre exigent une réelle prise en compte des cliniciens hospitaliers, acteurs centraux d'une recherche clinique de qualité.
Les acteurs français de la recherche clinique déplorent également l'incohérence des dernières évolutions législatives qui ont aggravé et complexifié un système de gestion des études cliniques, encore plus illisible et dissuasif.

Les signataires de ce courrier alertent les pouvoirs publics sur l'impact immédiat de ces dysfonctionnements graves qui conduisent d'ores et déjà à l'impossibilité de mise en œuvre d'un nombre significatif d'essais cliniques en France.

A brève échéance, les dommages sont multiples :

- Les patients français auront de moins en moins accès aux thérapies innovantes de manière précoce ;
- La France perdra définitivement toute attractivité malgré les importants efforts financiers déployés depuis de nombreuses années par les citoyens français pour soutenir leur recherche médicale.
- Les sociétés privées, associations et groupes coopérateurs et centres académiques de recherche clinique françaises seront fragilisés au point même de disparaître.

.../...

A court terme, ce sont des centaines d'emplois qui sont menacés et des milliers à moyen terme.

Nous alertons le Gouvernement une fois encore sur l'importance stratégique de la recherche clinique et nous sollicitons la tenue d'un « Ségur de la Recherche Clinique » avec toutes les parties concernées.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de notre haute considération.

- Les auteurs de cette lettre ouverte :

- Pierre-Olivier Goineau, Président de France Biotech,
- Denis Comet, Président de l'Afcros,
- Dr Jean-Louis Pinquier, Président du Club Phase 1,
- Jean-Marc Gandon, Président Directeur Général du Groupe Biotrial,
- Pr Gilles Montalescot, Chef du département Cardiologie, Institut de Cardiologie, groupe Hospitalier Pitié Salpetrière,
- Pr Eric Renard, Coordonnateur du Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition, CHU de Montpellier, Hôpital Lapeyronie,
- Pr Jean-Charles Soria, Chef du Département Innovation Thérapeutique et Essais Précoces à Gustave Roussy, Directeur du SIRIC Socrate
- Professeur Luc Taillandier, Président de l'ANOCEF
- Professeur Eric Pujade Lauraine, Président fondateur d'ARCAGY GINECO
- Professeur Aimery de Gramont, Président du GERCOR
- Professeur Jean-Paul Fermand, Président de l'IFM
- Professeur Gilles Salles, Président du LYSA et du LYSARC

Image des Essais Cliniques

Ce questionnaire s'inscrit dans une Thèse d'exercice de Pharmacie dont l'objectif est de positionner la place de la France dans la Recherche Clinique et son attractivité vis-à-vis des pays voisins. La France est de moins en moins compétitive dans la recherche dite "clinique" (sur les personnes). Parmi les constats, on observe une baisse de recrutement des participants. Outre un système de santé très perfectionné ne nécessitant pas l'accès à des études cliniques pour obtenir un traitement adapté, les essais cliniques sont très mal connus des français qui craignent tout ce qui touche à la recherche pharmaceutique. Ce questionnaire a pour but de récolter vos réponses autour de ce sujet en y apportant des explications, pour mieux identifier la place de la recherche clinique auprès de la population. Un grand merci d'y participer !

*Obligatoire

1. **Etes-vous un professionnel de santé (ou étudiant(e)) ? Si oui, précisez.** *

   .....

2. **Afin de comprendre vos connaissances, pouvez-vous préciser votre âge (ou tranche d'âge).** *

   .....

3. **Environ combien de temps selon vous, met-on pour découvrir un nouveau médicament et le mettre sur le marché ?** *

   .....

   .....

   .....

   .....

   .....

Une recherche longue et coûteuse

La recherche d'un nouveau médicament est longue. Sur environ 10 000 médicaments potentiels subissant tous les tests nécessaires → 1 seul sera disponible au final pour traiter des patients.
Environ 10 à 15 ans de recherche pour 20 ans de brevet.
De la recherche fondamentale jusqu'à l'obtention sur le marché, le médicament subit plusieurs étapes clés: recherche expérimentale, essais précliniques, essais cliniques, mise sur le marché.
Cela coûte environ 1 milliard d'euro.

4. **Savez-vous ce qu'est un essai clinique = étude clinique (ou thérapeutique) ? Si oui, définissez brièvement avec vos mots.** *

Essai Clinique

Un essai clinique est un essai au cours duquel on teste la sécurité et l'efficacité d'une molécule candidat médicament sur l'Homme. Lors de ces essais divisés en trois parties distinctes on y cherche notamment la dose active tolérée (= sécurité) avec l'effet thérapeutique attendu (= efficacité).

5. **Pourquoi selon vous a-t-on recours aux essais cliniques ?** *

Essai Clinique = Indispensable

Une étude clinique est obligatoire dans le cheminement de la recherche pharmaceutique. Ces études permettent notamment de révéler un médicament grâce à des études cliniques réalisées de manière attentives et dont la preuve de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique a été clairement établie par des professionnels de santé et les autorités.

6. **Savez-vous qu'un essai clinique ne peut se réaliser sans l'accord de l'autorité compétente (ANSM) assurant la surveillance scientifique et éthique de l'étude, ainsi que sans l'avis favorable d'un comité de protection des personnes participantes aux études ? Les essais étant soumis à des règles strictes dites de "Bonnes Pratiques Cliniques" inscrites dans l'article L. 1121-3 du Code de la Santé Publique.** *

7. **Avant d'effectuer un essai clinique, la recherche se fait au préalable sur différentes espèces d'animaux, cela correspond aux études précliniques. Qu'en pensez-vous ?** *

Explication du procédé de la recherche pharmaceutique

La recherche fondamentale permet d'obtenir 1 candidat médicament. Les premiers tests en laboratoire se font alors pour connaître les propriétés de ce produit. On réalise ensuite des tests toxicologiques plus poussés sur l'animal permettant de mettre en évidence l'effet du produit sur un organisme vivant, ce sont les études précliniques. Ces études permettent d'éliminer les molécules trop toxiques. Si les résultats obtenus le permettent on passe à l'Homme, ce sont les études cliniques.

Les études cliniques se divisent en 3 phases distinctes. Pour la plupart cela correspond à :
- La phase I : volontaires sains, afin de mesurer la tolérance de la molécule testée (=sécurité).
- La phase II : patients, afin de définir la dose active ainsi que la relation de la dose sur l'effet thérapeutique attendu.
- La phase III : patients, afin de prouver l'effet thérapeutique de la molécule par rapport à un traitement de référence sur le marché ou un placebo. De plus, confirmer la tolérance.

8. **Lors d'un essai clinique il y a le «volontaire sain» et le «patient», deux statuts très différents. Faites-vous la différence ?** *

Volontaire / Patient

Volontaire : étude de la pharmacocinétique de la molécule dans le corps humain. Comment évolue la molécule dans le corps (absorption, distribution, métabolisme, élimination) ?
Patient : pour les phases II et III (pour la plupart des études). Etude de la dose et de l'effet chez des personnes atteintes de la pathologie dans laquelle la molécule peut avoir un effet médicamenteux.

9. **Pourquoi selon vous a-t-on recours aux volontaires sains ?** *

Volontaires sains

Les tests pratiqués sur le volontaire sain sont obligatoires pour une question de sécurité. Ensuite, lorsque la molécule est donnée à un patient, on passe à la phase II de l'étude clinique qui consiste à définir la dose active et l'effet, cette fois, sur le patient (principal intéressé de cette molécule). Attention, pour certaines études comme pour la recherche contre le cancer par exemple, il n'y a pas de volontaire sain dû à la toxicité des molécules (bénéfique uniquement chez les personnes atteintes de cancer).

10. **Le fait que des institutions réglementaires surveillent et dirigent la recherche clinique vous permet-il d'avoir une meilleure confiance ? D'une manière plus générale, pourriez-vous participer à une étude clinique de Phase I en tant que volontaire sain ? Si non, expliquez brièvement pourquoi.** *

11. **Comprenez-vous l'enjeu d'une étude clinique pour un patient ?** *

L'enjeu des études pour les patients

Les essais cliniques permettent de mettre à jour des traitements innovants permettant de guérir de certaines maladies jusqu'alors mal soignées ou d'offrir un traitement plus adapté à chaque patient. La mise en évidence d'une molécule active ne peut se faire que parce que des patients (ou volontaires) ont accepté de participer à cette recherche.

Pour un patient enrôlé dans un essai clinique, cela représente une chance d'avoir un nouveau traitement prometteur à disposition lorsqu'il est en échec thérapeutique (les traitements sur le marché ne marchent pas sur lui) ou lorsqu'il n'existe pas de traitement. La mise à disposition de ce

nouveau traitement se fait dans les meilleures conditions et elle est gratuite (nombreux examens médicaux entièrement pris en charge avec un suivi médical poussé).

12. **Que retenez-vous de ce que vous entendez/lisez dans les médias sur les essais cliniques ou la recherche pharmaceutique en générale ? Qu'en pensez-vous ?** *

13. **Avez-vous entendu parler de l'accident Biotrial (Rennes) en janvier dernier ? Qu'en pensez-vous ? (Accident mortel lors d'une étude de Phase I pour les Laboratoires Portugais Bial, effectué chez Biotrial à Rennes. Mort cérébrale d'un volontaire sain et hospitalisation dans un état grave de quatre autres personnes, une première en France).** *

14. **Pensez-vous qu'il faudrait établir une meilleure communication au sujet de la recherche clinique ?** *

15. **Ce questionnaire vous a-t-il été utile ? Merci d'y avoir participé !** *

Fourni par

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.