

LA RECHERCHE CLINIQUE

De la découverte scientifique à la mise à disposition d'un produit sur le marché (médicament, vaccin, outil diagnostic, dispositif médical...), il se passe plusieurs années, environ 10 ans a-t-on coutume de lire. Cette durée s'explique par le long parcours scientifique et réglementaire que doit suivre la découverte. Au cœur du processus, les études pré-cliniques et cliniques constituent des étapes incontournables que nous allons aborder ici. Elles visent à évaluer l'efficacité et la sécurité du produit dans la perspective d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cas d'un médicament et d'un marquage CE dans le cas d'un dispositif médical. Ces études font intervenir un grand nombre d'intervenants dont nous décrirons les responsabilités et les interactions. Enfin, les principales caractéristiques et évolutions du secteur seront présentées brièvement et mis en regard des particularités de la recherche clinique de l'agglomération lyonnaise.

Cette note de synthèse s'appuie sur un ensemble de ressources (sites institutionnels, articles spécialisés, entretiens d'acteurs locaux...) indiquées en fin de document.

Caroline Januel

pour la Direction de la prospective et du dialogue public du Grand Lyon

Mai 2013

Sommaire

Pourquoi la recherche clinique est-elle stratégique ?	4
Recherches biomédicale, clinique, fondamentale... : de quoi s'agit-il ?	5
La recherche biomédicale : définition et principes généraux	5
La recherche translationnelle, au-delà de la recherche fondamentale et de la recherche clinique	8
Les acteurs de la recherche clinique et leurs interactions	9
Les organismes à l'origine de la recherche : les promoteurs	10
Les médecins investigateurs, leurs équipes & les Centres d'investigation clinique (CIC).....	12
Les professionnels de la recherche clinique	13
Les autorités de contrôle et de protection des personnes.....	14
Les patients et les volontaires sains	15
Les associations de patients	16
Les spécialistes du traitement des données.....	17
Le processus de recherche clinique : du laboratoire à la mise sur le marché	17
La recherche clinique prend du temps, pour sa conception comme pour sa réalisation	17
En amont, la recherche pré-clinique	18
La phase I étudie la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du candidat médicament chez l'homme	19
La phase II examine la relation entre les doses du médicament et les effets thérapeutiques ou indésirables chez des patients.....	19
En phase III, le rapport bénéfice/risque est étudié chez un grand nombre de patients.....	20
Après la mise sur le marché, la recherche clinique se poursuit en phase IV	20
La phase administrative ouvrant les portes du marché	21
Les financements de la recherche clinique	22
Un budget sous la responsabilité du promoteur	22
Quels financeurs ?	22
Combien coûte une étude clinique ?	24
Caractéristiques et évolutions du secteur.....	25
La recherche clinique française reste attractive mais progresse moins vite que celle de ses concurrents	25
La délicate question du recrutement des patients participant à la recherche clinique	26
La gestion des données est l'un des principaux enjeux de la recherche clinique	27
La loi Jardé va venir rebattre les cartes en France	28
L'éthique médicale et scientifique à l'épreuve de la concurrence et des enjeux économiques ?	29
Forces et faiblesses de la recherche clinique de l'agglomération lyonnaise.....	30
Des illustres pionniers dont la relève n'est pas pleinement assurée	30
Une chaîne complète de compétences qui est encore sous-exploitée.....	32
La recherche clinique est structurée, mais la recherche translationnelle doit encore progresser pour jouer dans la compétition internationale.....	33
Un zeste d'histoire.....	40
Ressources	41
Annexe.....	44

Récapitulatif des abréviations

AERES	Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de recherche
ANRS	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC	Attachés de recherche clinique
ARH	Agence régionale d'hospitalisation
Aviesan	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé
CeNGEPS	Centre national de gestion des essais des produits de santé
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIC	Centres d'investigation clinique
CLARA	Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes
CLB	Centre Léon Bérard (Lyon)
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de protection des personnes (ex-CCPPRB Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale)
CRB	Centres de ressources biologiques
CRNS	Centre national de recherche scientifique
CRO	Contract research organisation ou société de recherche sous contrat
DGOS	Direction générale de l'offre de soins (Ministère de la santé)
EMA	Agence européenne d'évaluation des médicaments
ERC	European research council
HCL	Hospices civils de Lyon
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IHU	Instituts hospitalo-universitaires
INCa	Institut National du Cancer
INRA	Institut national de recherche agronomique
Leem	Les entreprises du médicaments (270 entreprises adhérentes)
LYSA	The lymphoma study association (ex-Gela Groupe d'études des lymphomes de l'adulte)
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PREQHOS	Programme de recherche en qualité Hospitalière
STIC	Soutien aux techniques innovantes et coûteuses

Pourquoi la recherche clinique est-elle stratégique ?

Mieux soigner est la réponse la plus courante à cette question et la motivation principale des acteurs de la recherche clinique. Mais, à l'heure où la recherche clinique est largement internationalisée, pourquoi est-il important de conserver cette activité en France et a fortiori sur l'agglomération lyonnaise ? On peut distinguer différents arguments.

Sur le plan individuel, le processus de recherche clinique permet aux patients de bénéficier de traitements nouveaux, tous frais payés, d'examens complémentaires parfois plus poussés, donc d'un suivi très étroit. Cela est particulièrement vrai pour les pathologies où les traitements ne sont pas encore satisfaisants. Dans le cadre d'un protocole, les patients peuvent **bénéficier de nouvelles molécules ou de nouvelles stratégies thérapeutiques trois à quatre ans avant leur mise sur le marché**. Cela peut donc grandement changer leurs prises en charge, voire leurs perspectives de guérison. Il est aussi important que la recherche clinique ait lieu en France afin qu'elle réponde au mieux aux caractéristiques de notre population et de nos modes de vie (nutrition, environnement...).

En termes de santé publique, la recherche clinique contribue à **améliorer la santé de la population**. Les médicaments et les procédures utilisés n'existent sur le marché que parce qu'ils ont fait l'objet d'études cliniques. Des patients ont accepté de les tester afin d'améliorer les connaissances sur ces médicaments et procédures et d'en objectiver le rapport bénéfices/risques. Ces informations ont permis aux autorités réglementaires d'approuver leurs mises sur le marché.

Pour le territoire et les acteurs locaux impliqués, la recherche clinique est **un élément de dynamisme, d'attractivité et de notoriété**. Elle porte en elle l'image d'une médecine de pointe, à l'origine d'innovations médicales qui attirent les patients, les médecins et les investisseurs. De fait, la recherche clinique joue un rôle clé dans la renommée et le prestige de l'établissement de soins concerné, *« y compris par les équipements que les programmes de recherche clinique peuvent aider à acquérir (...) Cette attractivité devient fondamentale à un moment où l'hôpital fait l'objet de forts changements, notamment en raison des réformes en cours. La concurrence devient plus sévère avec des opérateurs privés de plus en plus réactifs et disposant de souplesse de gestion (en matière de recrutement, d'équipement...) et moins soumis à des contraintes juridiques et organisationnelles que le secteur public »* (Observatoire national des métiers de la fonction publique hospitalière). Investir en recherche clinique améliore aussi la biologie, l'imagerie, les services de soins, etc. Elle vient renforcer la formation initiale des professionnels et les fidélise. Enfin, de fortes compétences en recherche clinique ont **un effet d'entraînement sur la recherche fondamentale, et vice versa**. On ne peut mesurer précisément cet effet mais il existe bel et bien. Toute la chaîne fonctionne en effet comme un cercle vertueux : plus la recherche clinique est structurée (services d'accompagnement, prestataires privés, etc.), plus les médecins et leurs équipes sont prêts à s'y investir, plus les laboratoires de recherche (publics et privés) font appel à eux, plus les données de la recherche sont vues comme des innovations potentielles à valoriser et donc à tester, dans le cadre d'essais cliniques.

Sur le plan économique, il est difficile de saisir le poids de la recherche clinique sur un territoire tant elle fait intervenir un grand nombre d'acteurs, au sein de la recherche fondamentale, de l'industrie, des établissements de soins, etc., et des financements variés. L'industrie pharmaceutique, même si elle ne représente pas à elle seule l'activité de recherche clinique, nous paraît un bon indicateur, notamment parce que *« l'analyse de l'évolution des effets d'entraînement qu'elle transmet montre comment cette activité a approfondi les relations qu'elle entretient avec son environnement technico-économique (...) Le modèle intégré de l'industrie du médicament qui va de la recherche fondamentale au conditionnement du médicament en passant par le développement d'essais cliniques et la production du principe actif s'élargit au gré du développement de partenariats à différents maillons de la chaîne de valeur de l'industrie (...) Cette externalisation s'inscrit dans plusieurs cadres : une sous-traitance de certaines activités riches en capital humain, la création de partenariats avec des centres de recherche souvent académiques et la constitution de réseaux d'alliance avec de jeunes entreprises innovantes »* (Leem-Coe-Rexecode).

Plus de 22 000 personnes dans les entreprises du médicament sont employées à la recherche en France, auxquelles il faut ajouter tous les emplois publics à l'université et les contrats de recherche financés dans le cadre de partenariats publics/privés (Leem, Bilan économique 2011). Rappelons que dans le champ des sciences de la vie le Grand Lyon est la 2ème région française pour son potentiel de recherche publique et privée. D'après le CeNGEPS (Centre national de gestion des essais des produits de santé), **l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne représenterait environ 15 % des essais cliniques nationaux** (comme l'inter-région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Languedoc-Roussillon) et la région Ile-de-France 40 %.

Cet « **effet d'entraînement** » joue entre tous les acteurs de la recherche clinique. Ceux-ci recherchent un environnement propice à leur développement. Les prestataires de service en particulier s'installent près de leurs principaux clients (laboratoires et biotechs) mais aussi dans les zones regroupant une masse critique de patients, donc des établissements de soins.

Recherches biomédicale, clinique, fondamentale... : de quoi s'agit-il ?

La recherche clinique appartient à la famille de la recherche biomédicale. Ce terme désigne plus couramment les recherches menées sur l'être humain, malade ou bien portant. Elle se développe à l'hôpital, au lit du malade ou en consultation, mais aussi en réseau avec les partenaires de la prise en charge du patient.

La recherche biomédicale : définition et principes généraux

La recherche biomédicale est définie comme une *« recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales »* (Code français de la santé publique). Elle ne peut être effectuée que si certaines conditions sont

réunies :

- *« la recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;*
- *le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;*
- *la recherche doit viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;*
- *la recherche biomédicale doit avoir été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche ;*
- *la recherche ne peut être réalisée que si le promoteur a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes et l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire ;*
- *la personne qui se prête à la recherche a donné son consentement, après avoir reçu une information sur cette étude » (Inserm).*

Les dispositions légales et réglementaire encadrant les recherches biomédicales trouvent leur fondement dans la loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (loi n°88-1138 du 20 décembre 1988). Les dernières modifications majeures apportées à ce dispositif résultent de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique portant notamment transposition de la directive européenne n°2001/20/CE 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

- et de la loi Jardé (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine) qui vise à *« faciliter cette indispensable recherche « organisationnelle », tout en organisant l'information complète des personnes concernées et leur protection »* (Olivier Jardé).

Parmi les recherches biomédicales, on peut distinguer les recherches :

- portant sur un médicament à usage humain
- portant sur un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic in vitro
- portant sur un produit cosmétique ou de tatouage
- ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L5311-1 du Code de Santé Publique, c'est-à-dire pas sur un médicament, un contraceptif, un dispositif médical,

etc.

- portant sur un produit sanguin labile, un tissu ou un organe d'origine humaine ou animale et sur les préparations de thérapie cellulaire.

Les recherches sur les soins courants, c'est-à-dire visant à étudier des actes pratiqués et des produits utilisés de manière habituelle mais nécessitant des modalités particulières de surveillance prévues par un protocole, relèvent des dispositions relatives aux recherches biomédicales uniquement si ces recherches portent sur des médicaments. Si les recherches portent sur autre chose qu'un médicament, elles sont soumises au respect d'autres formalités définies par le Code de santé publique. Elles sont soumises à l'avis d'un comité de protection des personnes (CPP) et ne peuvent se faire qu'après information des patients et accord de ceux-ci.

Les essais cliniques peuvent être appelés « essais interventionnels ». Ce terme marque bien la distinction avec **la recherche ou les études dites « non interventionnelles »** qui sont « *des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante* » (Code de la santé publique), c'est-à-dire dans les conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit en fait d'études de données ne nécessitant aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance par rapport à la prise en charge thérapeutique dont bénéficie le patient, mais reposant sur la collecte et l'exploitation des données médicales.

La recherche fondamentale est définie comme une « *recherche orientée vers les domaines fondamentaux d'une discipline (opposée à recherche appliquée)* » (Petit Robert). Dans les sciences du vivant, elle s'attache à connaître et comprendre les systèmes biologiques qui régissent la vie, sans se préoccuper immédiatement des applications éventuelles à court, moyen ou long termes. Elle désigne généralement une recherche menée par des équipes et organismes de recherche non industriels, le plus souvent publics (Universités, INSERM, CNRS, INRA...). Ces équipes sont composées de chercheurs, doctorants et post-doctorants, développant des connaissances, produisant et diffusant des résultats de recherche et de professionnels accompagnant la recherche, des ingénieurs, concevant et développant de nouvelles méthodes et techniques, pilotant leurs mises en œuvre dans le cadre de projets scientifiques, et des techniciens, assistant les chercheurs et les ingénieurs dans la conduite et la réalisation des expérimentations (Inserm).

Les termes « recherche fondamentale », « recherche académique », « recherche institutionnelle » sont souvent opposés à celui de « recherche industrielle » visant une mise sur le marché et à ceux de « recherche biomédicale » et « recherche clinique », pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales et

d'une amélioration de la santé au sens large (prévention, diagnostic, soins...).

La recherche translationnelle, au-delà de la recherche fondamentale et de la recherche clinique

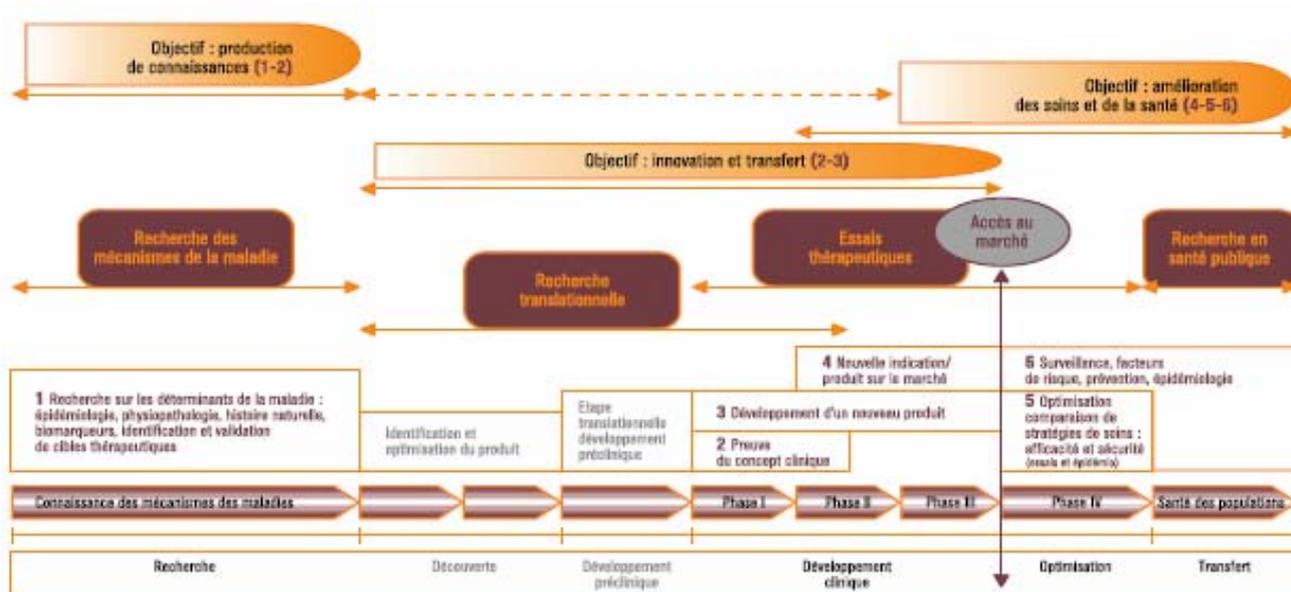
« *Booster d'innovations* », « *chaînon manquant entre la recherche fondamentale et la recherche clinique* », « *maillon essentiel entre les connaissances et les applications diagnostiques et thérapeutiques* », « *continuum entre recherche et soins* », le concept de recherche translationnelle est apparu il y a une vingtaine d'années et est aujourd'hui de plus en plus mis en avant. On peut distinguer toutefois quelques nuances dans les définitions données par les acteurs de la santé.

Pour certains, la recherche translationnelle désigne à la fois la traduction des connaissances de la recherche théorique en des applications pour le patient et, à l'inverse, l'utilisation des observations faites chez le patient vers la recherche théorique (formulation de nouvelles hypothèses, donc nouvelles expérimentations en amont du patient...). Il s'agit d'un processus bi-directionnel. « *Ce terme est difficile à définir car il présente des réalités différentes selon les personnes interrogées. Le plus simplement, on peut l'envisager comme **un cercle vertueux du lit du patient au laboratoire** pour permettre aux problématiques de recherche de bénéficier aux patients. C'est **un processus dynamique** qui améliore aussi bien les connaissances de la recherche fondamentale que les soins, traitements et technologies que l'on peut proposer aux patients. La recherche translationnelle intéresse donc aussi bien les acteurs publics que privés* » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).

Pour d'autres, la recherche translationnelle désigne le fait de s'appuyer sur des résultats de recherche fondamentale afin de mettre en place des études cliniques. Dans ce cas, le transfert de la recherche fondamentale est mis en avant et la remontée des observations cliniques vers la recherche n'est pas ou peu évoquée (contrairement à la 1^e définition). « *Il s'agit de faire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, entre le laboratoire et le patient. En d'autres termes, nous nous efforçons de sélectionner, de tester et de valider des approches thérapeutiques issues de la recherche fondamentale pour que le patient en bénéficie* » (Bertrand Coiffier).

Enfin, la recherche translationnelle peut désigner plus largement **le développement d'innovations au service de la santé**. Dans ce cas, elle englobe la recherche fondamentale, la recherche clinique, l'industrialisation des produits et concerne tous les professionnels du secteur de la santé : médecins, scientifiques et industriels, mais aussi la société civile.

Une typologie des objectifs et composantes de la recherche clinique (source : Aviesan)



Les acteurs de la recherche clinique et leurs interactions

Le processus de recherche clinique fait intervenir un grand nombre de professionnels assurant la promotion, l'investigation, le support méthodologique et la valorisation des essais cliniques. Il faut ajouter à ces professionnels, les autorités de contrôle et de protection des personnes, ainsi que les patients, volontaires sains et associations de patients jouant un rôle croissant de le processus. Cette partie repose sur les articles du site animé par le CeNGEPs www.notre-recherche-clinique.fr, de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) <http://ansm.sante.fr/> et sur les différentes interviews d'acteurs locaux réalisées pour cette enquête (www.millenaire3.com).

Les organismes à l'origine de la recherche : les promoteurs

Selon la loi Huriet-Sérusclat, le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu.

En pratique, le promoteur doit soumettre le protocole de recherche à l'autorité compétente, l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps), pour les aspects réglementaires, au Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les aspects éthiques et à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) lorsque la recherche implique la constitution de fichier de données personnelles.

Le promoteur s'assure que le financement de la recherche est assuré et assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale via une assurance qu'il doit obligatoirement contracter. De plus, il est habituel que le promoteur prenne en charge les coûts de la recherche mais ce n'est pas obligatoire puisqu'un tiers peut financer la recherche sans se porter obligatoirement promoteur.

Le promoteur est responsable du bon déroulement d'une recherche qui doit se faire en conformité avec les règles de « bonnes pratiques cliniques » françaises ou internationales. Il doit choisir l'investigateur et recruter des attachés de recherche clinique (ARC) pour assurer le monitoring de la recherche.

Le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP de toute modification substantielle apportée au protocole de recherche et de tout événement indésirable grave se produisant au cours de la recherche.

A la fin de la recherche, le promoteur avise l'autorité compétente et le CPP que la recherche est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de la recherche lorsqu'il est anticipé.

On distingue **les promoteurs industriels, les promoteurs hospitaliers et universitaires et les groupes coopérateurs**. Ceux-ci réunissent plusieurs médecins travaillant sur la même pathologie au sein de différentes structures hospitalières. Ainsi, le groupe coopérateur peut constituer plus facilement et rapidement une cohorte et mener en général plusieurs essais de front. Implanté dans l'agglomération lyonnaise, le [Lysa](#) (The Lymphoma Study Association) est un groupe coopérateur réunissant des centres français, belges, suisses, luxembourgeois et portugais engagés dans la recherche clinique et translationnelle dans le champ du lymphome.

Le Centre national de gestion des essais des produits de santé ou CeNGEPS pour « recruter plus, plus vite et mieux » dans les essais cliniques à promotion industrielle

Le CeNGEPS est un groupement d'intérêt public associant des partenaires publics et privés (hôpitaux, Inserm et Leem – les entreprises du médicament), mis en place en avril 2007. Il a pour objectif de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements publics de santé et les réseaux de soins. Les

ressources du CeNGEPS émanent d'une taxe fiscale payée par les industriels du médicament sur leur chiffre d'affaires (soit environ 10 millions d'euros/an).

Prorogé jusqu'en 2014, le CeNGEPS entend poursuivre ses missions :

- soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des essais cliniques à promotion industrielle.
- améliorer la gestion administrative et logistique de ces essais.
- maintenir l'attractivité du territoire français à l'international afin de hisser la France dans le top 3 des pays pour la réalisation des essais cliniques à promotion industrielle.
- informer et sensibiliser le grand public à la recherche clinique, notamment via la site notre-recherche-clinique.fr.

(source : www.cengeps.fr)

Le promoteur peut charger **une CRO** (contract research organisation ou société de recherche sous contrat), c'est-à-dire un prestataire de service, de mener à bien, à sa place, une recherche biomédicale, d'en contrôler la qualité et le cas échéant d'en analyser les résultats. L'annuaire du pôle de compétitivité Lyonbiopôle liste une cinquantaine d'entreprises réalisant des études pré-cliniques et/ou cliniques, pour leur propre compte et/ou en tant que sous-traitant (CRO), sur la région Rhône-alpes (voir annexe).

Zoom sur les CROs à la française

Les CROs françaises ont généralement une taille très inférieure aux CROs d'origine nord-américaine. En France, en 2007, quelques 80 sociétés se partageaient un marché d'environ 600 millions d'euros, alors que le marché mondial était estimé à 12 milliards d'euros. En 2007, « le secteur est jeune mais concentré : les six leaders réalisent 43 % du CA total. Si les CROs sont majoritairement indépendantes, les 21 filiales de groupes étrangers sont les plus importantes en taille : elles ont réalisé 56 % des ventes totales en France, soit 343 millions d'euros. La taille des CROs varie avec leur origine – parmi les CROs full service, les filiales de groupes étrangers ont un CA moyen de 15 millions d'euros, quatre fois supérieur à celui des CROs françaises – et leur activité. Les CROs impliquées sur le préclinique sont les plus importantes avec un CA moyen de 17,9 millions d'euros, suivies des CROs impliquées sur les phases I et IIa (11,6 millions). Les CROs les plus petites sont celles spécialisées dans l'épidémiologie et la biométrie (1,8 million). Dernier fait marquant du secteur, des CROs venant de pays émergents s'implantent en France, via des acquisitions. C'est le cas des indiens Synchron et Veeda Clinical Research » (Pharmaceutiques, janvier 2009).

Six ans après cette étude, la situation a évolué : les CROs françaises souffrent des accords d'exclusivité que passent les grandes firmes pharmaceutiques avec des « méga CROs »

(Y.Alarmercery, DG de RCTs) et le nombre global d'études cliniques réalisées en France a diminué. Toutefois, la dernière enquête du Leem sur la place de la France dans la recherche clinique internationale montre que les entreprises du médicament ont presque doublé leur pourcentage d'études sous-traitées entre 2008 et 2010. L'heure est toujours à l'externalisation, les laboratoires visant la recherche d'économies et la transformation de certains coûts fixes en coûts variables. La montée en puissance des sociétés de biotechnologies est un autre facteur de croissance pour les CROs, car ces sociétés n'ont en général pas les capacités internes de développement.

Les CRO profitent aussi des exigences accrues des autorités de tutelles vis-à-vis des critères d'évaluation et de sécurité des produits, de la prévention des risques et du rapport bénéfice médicale/coût.

Autre facteur d'évolution pour les CROs : l'internationalisation de l'activité. *« L'Asie et l'Europe de l'Est attirent de plus en plus les essais cliniques, du fait de leurs coûts particulièrement compétitifs et de leur vitesse de recrutement des médecins investigateurs et des patients. Le potentiel élevé de leur marché constitue un autre élément fort d'attractivité. Pour pouvoir répondre aux appels d'offre internationaux, les CROs n'ont pas le choix : elles doivent suivre le processus et s'implanter dans les pays émergents »* (Pharmaceutiques, janvier 2009). Les CROs françaises s'y mettent, comme par exemple DermScan ayant ouvert des filiales en Thaïlande, Pologne et Tunisie, ou optent pour la constitution de réseau avec d'autres CROs, comme RCTs au sein du réseau PSN « Pharmaceutical Service Network ».

Enfin, les CROs assurent de plus en plus des études post-AMM, c'est-à-dire des études suivant l'autorisation de mise sur le marché afin de vérifier le bon usage et l'impact de santé publique du produit de santé, et diversifient leur marché vers les dispositifs médicaux, la cosmétologie ou encore la nutrition (Y.Alarmercery, DG de RCTs).

Les médecins investigateurs, leurs équipes & les Centres d'investigation clinique (CIC)

Le médecin investigateur et son équipe, épaulés ou non par un CIC, conçoivent le protocole d'essai clinique en s'appuyant sur les travaux de recherche et l'hypothèse à tester. Tous les détails pratiques (suivis des patients, examens à réaliser, etc.) doivent être considérés et organisés en collaboration avec l'équipe médicale avant de soumettre le projet de protocole aux autorités pour revue et approbation et au comité d'éthique qui s'intéressera en particulier à l'intérêt du patient. Le protocole peut aussi être proposé par l'industrie pharmaceutique, dans ce cas, le médecin investigateur peut collaborer à la rédaction du protocole mais il est surtout en charge de veiller à son application.

Une fois le protocole validé, vient l'étape de recrutement des patients pouvant participer à l'essai selon les critères stricts, définis par le protocole. Le médecin investigateur doit expliquer aux patients le principe de l'essai, expliquer son déroulement et recueillir ou non son consentement.

Le médecin investigateur et son équipe accompagne ensuite le déroulement de l'étude (suivis, examens prévus...).

Les CIC, des « services experts » favorisant la concrétisation des projets

Les Centres d'investigation clinique sont gouvernés par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) du Ministère de la santé et l'Inserm. Ils remplissent une triple mission : favoriser le transfert de découvertes de la recherche fondamentale en applications cliniques et la remontée d'observations cliniques à la recherche fondamentale (recherche translationnelle), mettre à disposition des ressources méthodologiques (ex. rédaction du protocole) et fournir du personnel dédié à la recherche clinique, ce qui implique au préalable son recrutement et sa formation aux bonnes pratiques de recherche clinique.

Qu'en est-il dans notre région ? « *Pratiquement dans tous les CHU, et notamment dans les trois CHU rhônalpins, des CIC, spécialisés ou généralistes, ont été mis en place pour faciliter la recherche clinique. Les CIC sont des ponts en ressources humaines et en locaux entre recherche fondamentale et clinique. A Lyon, le CIC est plutôt généraliste, avec une dominante cardiologie et pédiatrie* » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).

Les professionnels de la recherche clinique

L'attaché de recherche clinique (ARC) fait le lien entre le promoteur de l'étude et le médecin investigateur. Il est le garant de la réglementation clinique et veille au bon déroulement de l'étude dans le respect des normes définies selon le protocole et les bonnes pratiques cliniques. Il veille à l'exactitude des données (entre le dossier du patient et le cahier d'observation sur lequel les données sont anonymes). L'ARC prépare la clôture de l'étude en collaboration avec l'investigateur, la clôture est déclenchée dès la fin de la dernière participation du dernier sujet inclus. L'archivage des données sources est mis en place selon la procédure établie par le promoteur (la durée est de quinze ans).

Le technicien d'études cliniques assiste le médecin investigateur dans le déroulement de l'étude clinique. En amont, il peut gérer des aspects logistiques, aider à la constitution de la cohorte. Pendant l'étude, en collaboration avec l'équipe médicale et les infirmiers de recherche, il veille à la qualité du déroulement de l'essai.

L'infirmier de recherche clinique assiste lui-aussi le médecin investigateur dans le déroulement de l'étude clinique. Il accompagne le volontaire ou le patient tout au long de l'étude clinique en les informant des procédures de l'essai, en réalisant les soins et les examens prévus, en recueillant les données nécessaires à l'étude et en les retranscrivant afin que le promoteur de l'étude puisse les analyser.

Les autorités de contrôle et de protection des personnes

Les Comités de protection des personnes (CPP) remplacent les Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB). Ils jouent un rôle de co-décideur dans l'autorisation des recherches biomédicales en évaluant le projet de recherche que le promoteur doit impérativement lui soumettre. Ces instances sont composées de deux collègues, l'un regroupant des médecins, chercheurs et infirmiers, l'autre rassemblant des représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé, des psychologues, des travailleurs sociaux et des personnes qualifiées choisies en fonction de leurs compétences en matière juridique et éthique. Dans la majorité des cas, après délibération, le CPP demande des explications supplémentaires, des modifications à faire sur la manière d'informer les patients, etc. Si le demandeur apporte des corrections satisfaisantes, le CPP émet un avis favorable à la recherche. Dans le cas contraire, la recherche n'aura pas lieu.

S'appuyant sur sa propre expertise et sur celle d'experts externes, l'ANSM délivre l'autorisation d'essai clinique. Tous les paramètres de l'essai sont étudiés : son objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai, les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments, etc.

« Pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ; elle peut prendre toute décision concernant ces essais (suspension, interdiction) » (ANSM).

Nous décrivons ci-dessus les étapes de contrôle nécessaires pour conduire une recherche interventionnelle. Afin de montrer les différences avec la recherche clinique non interventionnelle, nous reproduisons ci-dessous un schéma récapitulatif, inspiré de celui conçu par Brigitte Deygas, membre de l'Unité de recherche clinique innovation et pharmacologie au CHU de Saint Etienne (juin 2012) et de celui d'Odile Gelpi, directrice de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation aux HCL (avril 2012). Ce schéma fait apparaître notamment la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés) vérifiant la sécurité, la confidentialité et l'information concernant le traitement des données, le Ministère de la recherche et l'Agence régionale d'hospitalisation (ARH) qui ont la charge de la gestion des échantillons biologiques destinés à la recherche. Ces étapes réglementaires garantissent la protection des patients et la qualité de la recherche mais leur nombre et leur complexité expliquent aussi la durée des recherches cliniques et la nécessité d'avoir des personnes rodées à l'exercice.

Schéma de synthèse des différents régimes d'autorisation

Recherche clinique

1

14 **GRANDLYON**
SCIENTIFIQUE URBAIN

Direction de la Prospective et du Dialogue Public
20 rue du lac - BP 3103 - 69399 LYON CEDEX 03

www.millenaire3.com

Recherche interventionnelle			Recherche non interventionnelle		
Produits de santé (médicament, dispositifs médicaux)	Non « produits de santé » (cosmétiques, thérapies cellulaires, etc.)	Soins courants	Collections biologiques	Recherche observationnelle (suivi de cohorte)	Recherche sur les données
<i>Loi de santé publique</i>	<i>Loi de santé publique</i>	<i>Loi de santé publique</i>	<i>Loi de bioéthique</i>	<i>Loi de santé publique</i>	<i>Loi CNIL</i>
Autorisation de l'ANSM et de la CNIL Avis du CPP	Autorisation de l'ANSM et de la CNIL Avis du CPP	Autorisation de la CNIL Avis du CPP	Autorisation ARS et ministère Avis du CPP, et de la CNIL	Avis du CNIL et du comité d'éthique	Avis du CNIL et du comité d'éthique

Les patients et les volontaires sains

Les patients et volontaire sains sont des acteurs à part entière de la recherche clinique. Sans eux, l'activité est clairement menacée. Rappelons que tout médicament sur le marché est issu de la recherche clinique. Ils doivent donner leur « consentement éclairé ». Les règles du consentement dans la recherche biomédicale sont fixées par le Code de santé publique (articles L1122-1 et 2).

Concernant l'engagement des patients, il semble y avoir de grandes différences selon les pathologies. *« Les patients diabétiques participent volontiers aux essais car il n'existe pas de traitement idéal et le traitement qu'ils vivent au quotidien est contraignant. Ils seraient ravis d'avoir des traitements plus efficaces et moins contraignant »* (Martine Laville). *« Pour le SIDA, les patients étaient proactifs, ils étaient demandeurs d'essais thérapeutiques. Pour le cancer, cela est bien organisé, il y a de vraies filières pour la prise en charge du patient. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, nous sommes confrontés à des personnes âgées dont beaucoup vivent seules et qui, en plus, ont des troubles de la mémoire. Il faut donc que nous nous unissions tous, la famille, les médecins traitants, pour pouvoir leur permettre l'accès à l'innovation. Il est indispensable que leurs proches les accompagnent, nous avons besoin de la famille aussi pour mesurer l'impact des molécules testées »* (Bruno Vellas). *« Les patients [atteints de lymphomes] sont intéressés par leur maladie, ils consultent tous internet de nos jours et ils participent volontiers aux essais si on leur explique précisément l'objet et l'intérêt de la recherche »* (Bertrand Coiffier).

L'engagement des volontaires sains repose sur des motivations variées. Les indemnités financières en font partie car même si la loi française pose en principe général qu'il n'y a pas de contrepartie financière pour les participants à une recherche biomédicale, il est courant de verser aux participants une indemnité de compensation des contraintes subies. Le CPP

rend d'ailleurs son avis sur les montants et les modalités d'indemnisation des participants. On trouve aussi une volonté « d'apporter sa pierre à l'édifice », « de vivre une expérience utile », « de faire avancer la médecine », etc.

Un consentement éclairé ?

Le consentement est dit « éclairé » lorsque la personne a reçu de la part du médecin investigateur (ou d'un médecin qui le remplace) toutes les informations concernant les objectifs, la méthodologie et la durée de la recherche, les bénéfices attendus de la recherche, les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, les éventuelles alternatives médicales, la prise en charge médicale en fin de recherche si nécessaire, ou en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion de la recherche, l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente, si besoin, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou la période d'exclusion qui suit la recherche ainsi que l'inscription du participant dans le fichier national et les droits des participants (droit au refus de participer, possibilité de retrait du consentement à tout moment, etc.).

Toutes ces informations sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Les associations de patients

Les associations contribuent de plus en plus à la large diffusion de l'information médico-scientifique auprès des patients, à l'information concernant leurs droits et à la promotion de la recherche scientifique et clinique. Elles participent également à l'analyse des protocoles de recherche (vigilance éthique, vérification de l'utilité des essais et de leurs enjeux...) via les CPP.

« Ensemble pour progresser »

Le Gram, Groupe de réflexion avec les associations de malades de l'Inserm, défend depuis 2003 l'intérêt d'une meilleure intégration des associations dans le monde de la recherche. La dernière rencontre nationale « Recherche & associations de malades » (janvier 2013) a permis de faire le point sur les motivations et les attentes de part et d'autres.

« Côté chercheurs, travailler avec des associations de patients est "une source de motivation fantastique" qui leur permet "d'humaniser" leur démarche scientifique : mettre des visages sur une maladie, l'associer à un vécu, connaître les attentes des patients et de leur entourage donne un sens nouveau à leur recherche. Un aspect plus pragmatique, et néanmoins aussi crucial, est également évoqué : celui du financement de la recherche par les associations, indispensable à l'amorçage de certains projets.

Côté associations, la nécessité de collaborer semble aussi "évidente" : soutenir la recherche

est essentiel à la réalisation de découvertes relatives à la pathologie qui les préoccupe. De plus, ces collaborations permettent à nombreux malades de sortir de leur isolement : écoutés par les chercheurs, ils reprennent espoir. Ils peuvent suivre les projets de recherche et les aiguiller. Dans certains cas, ils en viennent même à y participer » (Inserm).

Les principales difficultés dans la relation entre les associations et les chercheurs seraient le langage trop spécialisé et le rythme auquel la recherche progresse, d'où le rôle des formations destinées à faire tomber ces incompréhensions.

Enfin, soulignons les premiers résultats d'une récente enquête encourageante quant à la reconnaissance du rôle des associations par le monde de la recherche : 79 % des chercheurs de l'Inserm estiment que les associations de malades sont les plus à même de diffuser des informations auprès des malades qu'elles représentent (enquête Cairnet sur le point de vue des chercheurs sur les associations de malades et leurs éventuelles expériences de collaboration).

(source : www.inserm.fr/content/view/full/70303)

Les spécialistes du traitement des données

On distingue généralement le data manager et le biostatisticien. Ces deux professionnels interagissent entre eux et avec le promoteur et l'investigateur de l'étude.

Le data manager développe et exploite les bases de données et participe à l'élaboration du cahier d'observation ou CRF (Case report form) c'est-à-dire au dossier qui réunit toutes les données requises par le protocole d'essai et nécessaires pour l'analyse et l'évaluation des résultats. Il est responsable de la saisie des données, il contrôle la cohérence et la qualité des données. En bref, son rôle est de fournir au biostatisticien une base de données exploitable et de qualité.

Le biostatisticien élabore la partie statistique des protocoles, réalise les analyses prévues et rédige les rapports statistiques.

Le processus de recherche clinique : du laboratoire à la mise sur le marché

Pour la mise au point d'un unique médicament commercialisé, plusieurs dizaines de milliers de molécules peuvent être analysées en laboratoire et plusieurs dizaines de candidats médicaments sont testés dans le cadre d'études pré-cliniques, puis enfin d'études cliniques pour une dizaine d'entre eux. Ces études visent à qualifier au mieux les candidats médicaments dans la perspective de la mise sur le marché.

La recherche clinique prend du temps, pour sa conception comme pour sa

réalisation

On appelle indifféremment études cliniques ou essais cliniques « *la situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse* » (Leem, les études cliniques en 10 questions).

Elle implique une étape de préparation « *qui consiste à écrire de manière très précise la question à laquelle on souhaite répondre et à rédiger le protocole de recherche correspondant* », une étape de validation et d'autorisation par l'autorité compétente et le CPP, puis les étapes d'inclusion des patients et d'investigation (décrites ci-dessous) qui sont plus « opérationnelles » et fournissent des données.

Les étapes purement réglementaires prennent du temps. A titre d'illustration, car il existe une grande disparité entre les études, nous indiquons les délais médians enregistrés en 2012 par le Leem lors de son étude sur l'attractivité de la recherche clinique française : 49 jours entre la soumission et l'autorisation de l'ANSM, 54 jours entre la soumission et l'approbation du CPP, 111 jours entre la soumission et la signature du 1^{er} contrat hospitalier. D'après cette même étude, la sous-traitance des processus réglementaires semble allonger les délais d'approbation des CPP et les signatures des contrats hospitaliers.

La durée des étapes opérationnelles dépend naturellement de la durée du traitement prévu par le protocole (de quelques jours à quelques années) en lien direct avec la pathologie et le mode de prescription futur du médicament.

Enfin, viennent les étapes d'analyse des données et de publication (rédaction d'un rapport d'étude, communication à un congrès scientifique, publication dans une revue scientifique spécialisée). L'ensemble des données collectées constitue le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) dont le siège est à Londres, ou l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), basée à Saint-Denis, Lyon et Montpellier.

Ce temps participe au délai de mise au point d'un médicament estimé en moyenne à 10-12 ans, de la molécule au médicament, par le Leem.

En amont, la recherche pré-clinique

La recherche pré-clinique est l'ensemble des investigations réalisées avec un nouveau médicament avant le début des essais chez l'homme, donc avant la phase I des essais cliniques. Ces investigations permettent d'acquérir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament, grâce à des expérimentations menées essentiellement sur des animaux. Celles-ci permettent d'avoir des informations *in vivo*, dans des systèmes vivants non humains, sur le mécanisme d'action, l'activité, le comportement, le devenir et la toxicité du composé testé. Ces données sont indispensables au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du futur médicament. Elles permettent de

déterminer les doses à administrer chez l'homme au cours des essais cliniques. Enfin, la recherche pré-clinique inclue également l'évaluation du risque environnemental, c'est-à-dire l'impact éventuel de la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour l'environnement.

La phase I étudie la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du candidat médicament chez l'homme

On parle aussi de recherche clinique de phase précoce. « *Les études de phase I portent sur la tolérance et la pharmacocinétique d'un produit expérimental à des doses proches de celles envisagées en thérapeutique. Elles sont généralement menées chez le volontaire sain et portent sur de petits effectifs (20 à 80 personnes)* » (www.notre-recherche-clinique.fr), à l'exception des médicaments anti-cancéreux et des médicaments cytotoxiques (c'est-à-dire toxiques pour les cellules de l'organisme) qui ne peuvent être testés sur des sujets sains. Dans ce cas, le traitement évalué est administré à un petit nombre de malades.

La tolérance désigne la possibilité d'apparition ou non d'un effet indésirable lors d'un traitement.

La pharmacocinétique calcule les paramètres qui décrivent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments dans un organisme vivant.

La pharmacodynamie a pour objectifs de décrire, quantifier et expliquer l'ensemble des effets induits par un médicament dans un organisme vivant.

Pourquoi tester des médicaments sur des volontaires sains ? Pour tester l'innocuité d'un produit pour l'organisme. Ce paramètre est difficile à observer chez une personne souffrant d'une pathologie. C'est pourquoi il est nécessaire de vérifier l'innocuité du produit sur tel ou tel paramètre biologique d'un sujet sain.

La phase II examine la relation entre les doses du médicament et les effets thérapeutiques ou indésirables chez des patients

« *Les études de phase II abordent l'efficacité et la tolérance du produit sur de petits nombres de malades atteints de la maladie à traiter. Ces études sont généralement conduites à l'hôpital pour assurer une surveillance étroite des participants. A ce stade, on cherche à déterminer le type de malades qui pourront être traités par le produit, les relations dose/effet et le schéma thérapeutique envisagé* » (www.notre-recherche-clinique.fr).

On distingue la phase IIa, une phase exploratoire de recherche clinique chez le patient, et la phase IIb, qui vise à mettre en évidence l'efficacité thérapeutique, la détermination de la posologie, les facteurs modifiant la cinétique et les effets indésirables à court terme.

Ces étapes permettent d'apporter « la preuve du concept » et conditionnent le démarrage d'essais cliniques à grande échelle en phase III.

En phase III, le rapport bénéfice/risque est étudié chez un grand nombre de patients

« C'est pendant la phase III que sont menées les études multicentriques d'efficacité et de tolérance portant sur de grands effectifs, pouvant atteindre plusieurs milliers de malades. Elles doivent apporter la preuve de l'intérêt thérapeutique et de l'innocuité du produit afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Certains sous-groupes d'âge ou de formes particulières de la maladie peuvent également être étudiés lors de cette phase » (www.notre-recherche-clinique.fr).

Un rapport bénéfice/risque faible signifie que le bénéfice thérapeutique comporte une forte probabilité de survenue d'effets indésirables. Un rapport important indique que la probabilité de survenue d'effets indésirables est faible alors que le bénéfice thérapeutique est très probable.

On distingue la phase IIIa qui est une recherche clinique pré-AMM (preuve d'efficacité et/ou de supériorité du produit, confirmation de la tolérance) et la phase IIIb qui est une recherche clinique pré-AMM effectuée dans les indications, formulations et doses proposées dans le dossier d'AMM.

Après la mise sur le marché, la recherche clinique se poursuit en phase IV

« Alors que les études des trois premières phases sont constitutives du dossier soumis pour la demande d'autorisation de mise sur le marché, les études de phase IV se déroulent après la mise sur le marché du médicament. Elles visent à préciser dans les conditions réelles d'utilisation les doses à utiliser ou certains schémas thérapeutiques. C'est également en phase 4 que les effets indésirables rares ou de survenue tardive peuvent être détectés ou confirmés lors de l'utilisation du médicament à large échelle » (www.notre-recherche-clinique.fr).

Tableau récapitulatif (d'après « les phases successives de recherche et de développement d'un médicament », Leem)

	Objectif	Durée	Effectifs	Résultat
Phase I	- sécurité du médicament - étude du devenir	Quelques jours/mois	Volontaires petits nombres	70 % des produits expérimentés franchissent le cap

Phase II	dans l'organisme - efficacité du produit - déterminer la posologie optimale	Quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (10 à 40)	des essais de phase I Un tiers des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
Phase III	- étudier le rapport bénéfice/risque - comparaison optimale	1 année ou +	Plusieurs centaines de malades	70 à 90 % des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM

A l'issue de la phase III, les résultats peuvent être soumis à l'ANSM et aux Autorités européennes de santé (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Phase IV
Essais réalisés une fois le médicament commercialisé, sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)
- meilleure connaissance du médicament
- évaluation de tolérance à grande échelle : détecter des effets indésirables très rares non détectés en phase d'essai.

Le patient ne participe pas à toutes les phases mais se voit proposer de participer à un essai dans l'une des phases, en fonction de critères très précis.

La phase administrative ouvrant les portes du marché

De l'AMM à la publication du prix au Journal Officiel, le parcours administratif d'un médicament peut durer jusqu'à trois ans, d'après l'entreprise pharmaceutique GSK. Il existe trois voies pour l'obtention de l'AMM : la procédure nationale engageant l'ANSM, la procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen, dépendant des règles de chaque Etat, et la procédure centralisée au niveau européen engageant l'EMA.

Une fois l'AMM obtenue, le médicament doit être évalué par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Celle-ci évalue de façon objective le « service médical rendu » (SMR) du médicament. Il peut être majeur ou important, modéré ou faible, ou encore insuffisant. La Commission de la transparence évalue aussi de façon comparative l'« Amélioration du service médical rendu » (ASMR) du médicament par rapport à d'autres médicaments de la même classe thérapeutique. L'ASMR peut être majeure, importante, modeste, mineure ou encore inexistante.

Ces indicateurs permettent à la Commission d'émettre un avis sur l'inscription du médicament sur la liste de spécialités remboursables (décidée par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale), le taux de remboursement du médicament (fixé par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie) et le prix du médicament (fixé par le Comité économique des produits de santé après négociation avec les laboratoires pharmaceutiques).

Ces différentes informations sont ensuite publiées concomitamment au Journal Officiel. Le

médicament peut être alors commercialisé et remboursé par l'Assurance maladie. Le médicament peut être commercialisé sitôt l'AMM obtenue mais dans ce cas, il ne peut faire l'objet de remboursement.

Soulignons qu'à l'occasion de ses évaluations et réévaluations, la Commission de la transparence peut juger un SMR insuffisant. Le Ministre de la santé peut alors décider de ne pas ou plus rembourser le médicament en question. Vingt médicaments ont ainsi été déremboursés à partir du 1^{er} mars 2012 (HAS).

Les financements de la recherche clinique

La recherche clinique est une activité onéreuse et au financement complexe. D'une part, elle se situe « à l'interface de multiples acteurs : entre l'hôpital, l'Université et les organismes publics de recherches, entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie, entre pilotage administratif et pilotage scientifique, entre financement 'santé' et financement 'recherche' » (Aviesan). D'autre part, elle poursuit simultanément plusieurs des objectifs suivants, plus ou moins pris en charge par les différents financeurs : la connaissance des déterminants de la maladie, la recherche translationnelle incluant la preuve du concept clinique, le développement clinique proprement dit d'un nouveau produit de santé (phases I, II et III), l'exploration de nouvelles indications pour un produit déjà commercialisé, l'optimisation des stratégies de prise en charge et enfin, les études portant sur la santé des populations (Aviesan).

Un budget sous la responsabilité du promoteur

Établir le budget global de l'étude et anticiper les dépenses pour tous les centres associés relève de la responsabilité du promoteur.

Ce budget comprend les frais de promotion proprement dits (gestion réglementaire, gestion des données...), les frais de personnel qui implique d'estimer le temps moyen consacré à un patient ou à l'étude, les dépenses médicales (les frais de pharmacie concernant les produits, leur fabrication, leur distribution, etc.); les frais d'examens réalisés dans le cadre du protocole pour tous les centres ; les équipements) et les dépenses générales (papeterie, gestion de la base de données, frais de mission pour l'ARC...) (Marie-Elise Llau).

Quels financeurs¹ ?

En 2011, sur l'ensemble des essais autorisés par l'ANSM (871 essais), 69 % avaient un promoteur industriel et 31 % un promoteur institutionnel. **Dans le cas d'une promotion**

1 Nous évoquons dans cette partie uniquement les sources de financement public et partenarial des projets de recherche clinique et non le financement des infrastructures de recherche clinique comme par exemple le financement des CIC, du CeNGEPS, etc.

industrielle, tous les coûts incombent à l'entreprise.

Du côté des financeurs publics, on trouve quatre sources de financement pour les projets de recherche clinique en France (en plus des sources européennes et internationales) qui correspondent aux objectifs de production de connaissances, d'innovation et de transfert et d'optimisation des soins et du système de santé (Aviesan).

Le plus important volet provient de financements qui relèvent du **budget de la santé**, notamment issus de l'Assurance Maladie :

- le PHRC national (Programme hospitalier de recherche clinique) soit 90 M€/an, ainsi que sa version infirmière et paramédicale le PHRIIP (Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale). Il a subi une segmentation entre PHRC national et le PHRC interrégional qui, dans notre région, « *met en concurrence les équipes de Grenoble, Saint-Etienne, Clermont-Ferrand et celles de Lyon, sans thématique ciblée. C'est le comité scientifique de la DIRC (Délégation interrégionale de la recherche clinique) Rhône-Alpes Auvergne qui se charge de sélectionner les dossiers, qui sont ensuite validés par le ministère de la santé. Les études concernent souvent moins de centres (moins de patients impliqués) et les sommes sont moins importantes* » (tonic n°136). On distingue aussi une segmentation thématique avec le PHRC cancer (géré par l'Institut National du Cancer INCa) et hors cancer.
- le programme de STIC (Soutien aux techniques innovantes et coûteuses) soit 10 M€/an, qui propose aussi une double orientation cancer et hors cancer, comme le PHRC. Il concerne surtout les dispositifs médicaux
- l'ANSM, qui peut financer depuis 2012, sur appels à projets (6 M€/an) des études non interventionnelles sur la sécurité du médicament
- En 2012, la DGOS a fait évoluer le champ de son Programme de Recherche en Qualité Hospitalière (PREQHOS) pour l'étendre à d'autres thématiques relevant plus généralement de la performance du système des soins.

La deuxième source relève du **budget de la recherche** :

- l'ANR finance de la recherche clinique (25 M€/an), prioritairement des projets comportant une composant clinique dans le domaine des technologies pour la santé, des programmes thématiques (ex. identification de biomarqueurs, imagerie)
- l'ANRS (agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites) finance sur appels à projets la recherche clinique (20 M€/an) en rapport avec le HIV ou l'infectiologie
- le programme cohorte-TGIR géré par l'IReSP (4 M€/an) et le programme « investissements d'avenir » a permis de financer des grandes cohortes (68 M€ d'engagements sur 10 ans)

Une part encore limitée de financements, associe conjointement **les budgets santé et recherche, en particulier pour promouvoir la recherche translationnelle**, c'est-à-dire les « ponts » entre recherche fondamentale et applications cliniques (et vice-versa) :

- L'INSERM co-finance, avec la DGOS du Ministère de la Santé, un appel à projets de « recherche clinique translationnelle » seul programme «généraliste» spécifiquement dédié à la recherche translationnelle dans l'état actuel (3 M€/an)
- L'INCa co-finance, avec la DGOS, des projets de 'recherche clinique translationnelle' à hauteur de 18 M€/an.

Enfin, la recherche clinique bénéficie de financements relevant directement de **dispositifs visant à promouvoir l'innovation et le transfert** principalement au travers de programmes partenariaux.

Il n'est pas rare aussi que **les collectivités territoriales** via des contrats de collaboration et **les établissements hospitaliers** mettent la main à la poche et lancent des appels d'offres internes pour soutenir les recherches en lien avec la priorité du moment.

L'argent nécessaire à la recherche peut aussi provenir d'autres sources, telles que les Fondations (ex. Fondation de France), les associations philanthropiques ou de patients (ex. Ligue Contre le Cancer, Sidaction, association française contre les myopathies).

Combien coûte une étude clinique ?

« Les industriels ont coutume d'indiquer que le coût des phases 1 et 2 est de l'ordre du million d'euros pour chacune. Lors de ces deux étapes, le traitement est évalué sur 10 à 100 volontaires durant quelques semaines à quelques années. La phase 3 qui peut s'adresser à plusieurs milliers de malades durant des années se compte quant à elle en une dizaine de millions d'euros » (Hafedh Haddad, chargé de projet clinique à Généthron).

De fait, les sommes consacrées par l'industrie pharmaceutique à la recherche clinique en établissement de soins sont très importantes. *« Selon le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, les CHU et CLCC recevaient, en 2007, pour la recherche clinique 29 millions de l'industrie, 30 millions de sources publiques, 18 millions d'associations et 8 millions de l'étranger »* peut-on lire dans le rapport de Pierre-Louis Bras et le Docteur Gilles Duhamel de l'IGAS (2009) s'intéressant notamment au financement de la recherche. Mais une note de bas de page précise *« que selon le LEEM, ces données issues des déclarations des établissements sous estiment dans des proportions très importantes les sommes consacrées par l'industrie pharmaceutique à la recherche clinique en établissement »*. Une autre source indique que *« le Leem estime à près de 500 millions par an les investissements industriels pour les études cliniques industrielles à l'hôpital »* (Industrie Pharma magazine). *« Ce chiffre concerne les études de phases I, II et III et recouvre les honoraires des investigateurs, le personnel mis à disposition pour suivre les essais, le remboursement des surcoûts versés à l'établissement, la mise à disposition des molécules innovantes, etc. Ce chiffre est difficile à définir précisément car la mise à disposition de molécules innovantes par exemple est difficile à tarifier »* (CeNGEPS). Ces revenus *« contribuent à la conduite d'essais par les établissements de soins et les CIC (la recherche clinique à promotion académique). Ce sont des ressources significatives à l'heure où l'hôpital public et les établissements de soins en général connaissent de graves difficultés financières »* (CeNGEPS).

Caractéristiques et évolutions du secteur

Sans prétendre à l'exhaustivité, nous avons choisi de discuter quelques caractéristiques de la recherche clinique française : son attractivité dans la compétition internationale, les enjeux concernant le recrutement des patients et la gestion des données, l'évolution de la réglementation et les contraintes pesant sur les professionnels engagés dans cette activité fortement concurrentielle.

La recherche clinique française reste attractive mais progresse moins vite que celle de ses concurrents

En 2011, d'après l'ANSM, 871 essais cliniques ont été autorisés, contre 903 en 2010, 920 en 2009 et 1000 en 2008. La France reste un grand pays de recherche clinique mais **« sa place dans la compétition internationale s'érode car elle progresse moins vite que ses concurrents en termes de recrutement de patients et de productivité de recherche clinique »** (Odile Gelpi).

Depuis 2002, le Leem réalise une enquête tous les deux ans évaluant la place de la France dans la recherche clinique internationale. Sa productivité y est évaluée grâce aux critères suivants : le coût de développement clinique, la qualité des investigateurs, la vitesse de recrutement et la cohérence avec les objectifs de recrutement.

Rapporté à l'importance de la population, la France est le 2ème pays le plus recruteur d'Europe après l'Allemagne en 2012, alors qu'elle occupait la 1ère place en 2010, mais tous deux restent largement derrière la Scandinavie et le Canada. En nombre de patients recrutés, la France se situe toujours en 3^e position du continent européen après l'Allemagne et les Pays de l'Est (en 2012 comme en 2010).

En 2012, la France améliore sa vitesse de recrutement pour se situer au niveau de la moyenne européenne et mondiale, mais elle est loin derrière la Scandinavie, l'Amérique latine et l'Asie. La Scandinavie recrute deux fois plus vite que la France. En termes de vitesse de recrutement, la France se distingue dans l'anti-infectieux/virologie/vaccins et confirme son attractivité pour l'oncologie/onco-hématologie et les maladies rares. En revanche, pour certaines aires thérapeutiques comme le cardiovasculaire, les maladies métaboliques et le diabète en particulier, la France est en queue de peloton.

L'enquête 2012 montre que la productivité de la France est perçue par les fonctions « corporate » des entreprises interrogées comme inférieure à celle des autres pays, en particulier en termes de qualité des investigateurs et de cohérence avec les objectifs de recrutement. L'Allemagne bénéficie d'une bonne perception globale et les Pays de l'Est et l'Espagne sont perçus comme les pays les plus attractifs en termes de coûts pour réaliser des études cliniques. La France est bien perçue pour sa qualité de prise en charge médicale mais en revanche, la perception de la simplicité des autorisations administratives a diminué et est désormais inférieure à celle des États-Unis, de la Scandinavie, de l'Allemagne et de l'Espagne.

L'étude montre aussi une reconnaissance forte de l'importance de notre marché et de nos autorités d'enregistrement, comme l'Allemagne et le Royaume-Uni.

La délicate question du recrutement des patients participant à la recherche clinique

Il n'est pas rare que les patients soient « demandeurs » d'études cliniques, en particulier lorsqu'ils souffrent de pathologies pour lesquelles les prises en charge peuvent être améliorées (ex. diabète, cancers) ou pour lesquelles il n'existe pas encore de traitements (ex. Sida). Ils ont pu encore être sensibilisés aux études cliniques par le biais de leurs médecins traitants ou d'associations. La demande s'intensifie actuellement et cette tendance devrait durer en raison notamment de la mise en place de registres, comme le répertoire public des essais cliniques des médicaments géré par l'ANSM (<https://icrepec.anism.sante.fr/Public/index.php>), le répertoire international (<http://clinicaltrials.gov/>), le répertoire des essais concernant les maladies orphelines (www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR) ou encore les cancers (www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques).

Cependant, **s'il y a un intérêt croissant pour la recherche clinique, l'inclusion dans une étude n'est pas facile pour autant.** Les études peuvent concerner des pathologies où il existe tout simplement très peu de patients, mais il y a d'autres difficultés. La méfiance vis-à-vis de la recherche perdure, certaines personnes redoutent d'être des « *cobayes* ». Soulignons aussi que les affaires médicales, tels que l'affaire du Mediator ou encore les essais cliniques réalisés dans les pays émergents dans des conditions de sécurité toutes relatives, portent le discrédit sur l'ensemble de l'activité. *« A l'inverse, vous avez des patients extrêmement motivés et demandeurs de nouveaux traitements mais qui veulent être sûrs de recevoir la nouvelle molécule testée ou de tester le nouveau protocole d'intervention. Il faut leur expliquer et les convaincre que le tirage au sort reste la méthode la plus juste pour constituer d'une part, le groupe de patients expérimentant la nouvelle molécule ou le nouveau protocole et d'autre part, le groupe de patients recevant le traitement déjà connu »* (Odile Gelpi).

A cela s'ajoutent des critères d'inclusion de plus en plus drastiques qui diminuent naturellement le nombre potentiel de patients susceptibles de participer à une étude. *« Les protocoles d'étude clinique concernent des patients sélectionnés dans des conditions drastiques, qui finalement ne reflètent pas vraiment les différences courantes qui existent dans la population. Il s'agit aussi de patients étroitement suivis. Au final, on est plus proche de conditions expérimentales que de la vie réelle. Par exemple, les études cliniques sont souvent limitées aux personnes de moins de 65 ans, alors que le candidat médicament testé peut être utilisé chez des personnes plus âgées ; les études sont réalisées sur des patients ne souffrant que d'une seule pathologie alors que les patients dans la vie réelle peuvent souffrir de pathologies multiples et prendre déjà d'autres médicaments, etc. »* (Y.Alamercery).

Enfin, rappelons que l'étape d'inclusion des patients doit être réalisée dans un laps de temps compétitif.

La gestion des données est l'un des principaux enjeux de la recherche clinique

Pour améliorer la portée et l'efficacité de la recherche, l'accès aux données cliniques des patients mais aussi aux données comportementales et environnementales est essentiel. L'utilisation de ces données permet de révéler des informations latentes, utiles dans la compréhension de la maladie, de ses mécanismes et des traitements. C'est le pari fait notamment par le CLARA depuis plusieurs années qui conduit des programmes de recherche interdisciplinaires contribuant à améliorer les connaissances sur les facteurs de risques nutritionnels (mécanismes métaboliques, interventions nutritionnelles en prévention) et environnementaux (pesticides, nanomatériaux).

Si l'accès aux données est nécessaire pour en tirer de nouvelles informations utiles pour la recherche et les patients, leur obtention et leur gestion se heurtent encore à de nombreuses contraintes : quid du format de conservation des données (papier vs numérique, archives vs formulaires pré-formatés permettant des requêtes), du format des données (nomenclatures nationales/internationales, nomenclatures communes aux différentes disciplines médicales, actualisation des nomenclatures), des mises à jour des données ? Exploiter ces informations exige des forts besoins en bio-informatique et biologie systémique.

Autre évolution récente marquante : le morcellement de la nosologie médicale qui a pour effet d'augmenter le nombre de pathologies et donc le nombre de groupes de patients à étudier. Pour le Pr Christian Chabannon (Cancéropole PACA), il s'agit de « **produire et exploiter une quantité croissante d'informations sans cesse plus complexes, mais concernant des groupes plus restreints de personnes** ».

Cet accès doit se faire dans le respect des droits des patients et des citoyens (cf information et consentement à la recherche biomédicale et information et consentement relatif à la protection des données personnelles dans le contexte de la recherche « scientifique » et « génétique »). Or, malgré ces dispositions, il semble que l'objectif de consentement éclairé ne soit pas toujours atteint. Des études, comme celle menée par Mancini et al. (2011) auprès de patients du Cancéropole de PACA, montrent la mauvaise mémoire des patients concernant les signatures de consentement : certains pensent avoir donné leur consentement alors qu'ils ne l'ont pas fait, certains oublient l'avoir donné... Et, plus grave, la plupart n'ont pas réellement compris que leurs données pouvaient être utilisées à des fins de recherche, pouvaient impliquer éventuellement des collaborations avec le privé, etc.

Comment améliorer la participation des patients et de la société civile dans son ensemble, ainsi que sa qualité ? Quelques pistes ont été proposées lors de la 2^e journée de rencontres sur la recherche translationnelle organisée à Lyon en octobre 2012 : en améliorant encore la qualité de l'information délivrée aux personnes, en présentant le consentement comme un processus dynamique (car il faudrait pouvoir revenir vers les patients en cas de nouvelles utilisations), en évitant que le même professionnel délivre l'information concernant la recherche et celle concernant le soin afin de ne pas porter à confusion, en incitant les personnes à déposer elles-mêmes les informations les concernant (comme dans le cas de l'étude Nutrinet-santé et ses 500 000 nutrinautes volontaires)...

La loi Jardé va venir rebattre les cartes en France

La loi Jardé va dans le sens d'une simplification, d'une recherche de cohérence des règles existantes tout en conservant la protection des patients comme une priorité incontournable.

« La loi « Jardé », la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, a pour objet de donner un cadre unique aux recherches médicales sur l'être humain et ainsi de simplifier les démarches des chercheurs. Il vise aussi par là à renforcer l'attractivité de la France en matière de recherche biomédicale. Trois types de recherches seront distingués selon le niveau de risque pour les personnes :

- les recherches "interventionnelles" avec risque (expérimentation de nouvelles molécules sur des personnes malades, par exemple),*
- les recherches interventionnelles "visant à évaluer les soins courants" ne comportant que des risques négligeables,*
- les recherches "non interventionnelles ou observationnelles" dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (suivi statistique de cohortes de malades par exemple).*

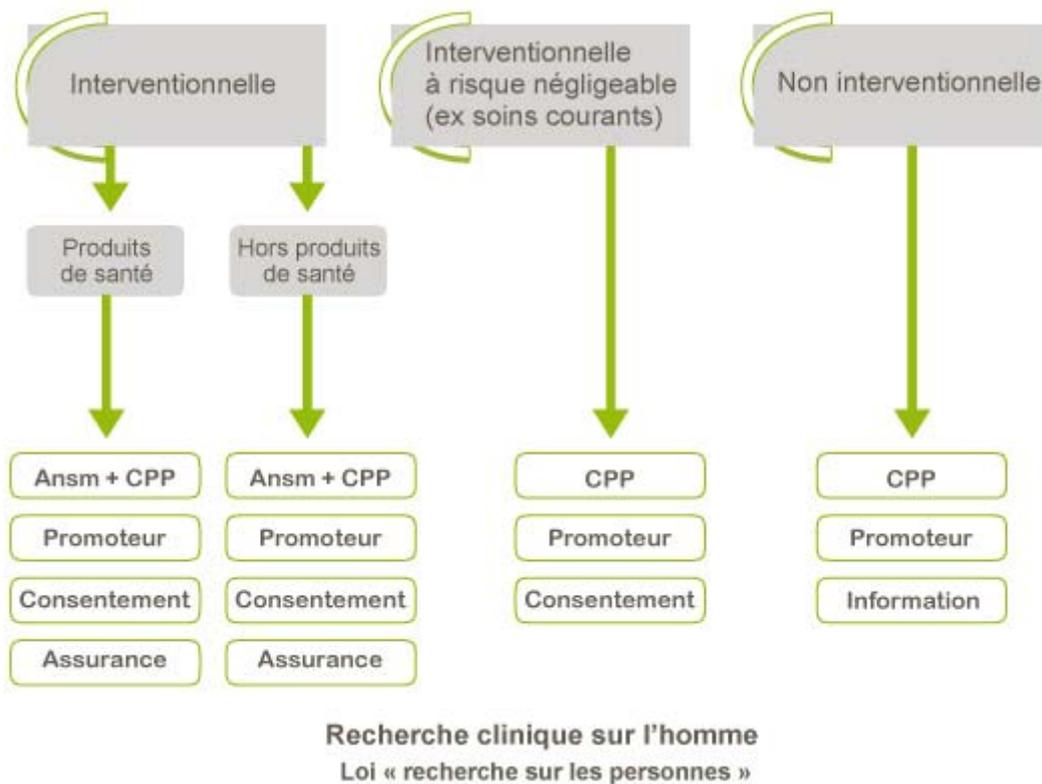
Toutes ces recherches seront soumises à l'autorisation d'un Comité de protection des personnes (organismes mis en place pour encadrer les recherches biomédicales par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique)

Pour les recherches interventionnelles avec risque, les obligations ne sont pas modifiées (autorisation préalable du Comité de protection des personnes, consentement écrit du patient, souscription d'une assurance spécifique).

Les recherches interventionnelles sans risque exigeront une information du patient plus complète, son consentement et les exigences de compétences de l'équipe de recherche seront renforcées.

Les recherches non interventionnelles n'étaient jusqu'alors pas réglementées. Désormais les participants recevront une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche. Ces recherches seront aussi soumises à l'autorisation des Comités de protection des personnes. Des recommandations de bonne pratique seront publiées par l'ANSM et un répertoire national des recherches effectuées sera mis en place » (www.vie-publique.fr).

Il semble prématuré de critiquer les effets de la loi Jardé avant même la publication des décrets d'application mais on peut toutefois s'interroger sur les capacités des CPP à absorber l'ensemble des études non interventionnelles, en plus des recherches interventionnelles. En outre, **une harmonisation prochaine de la réglementation européenne**, reprenant partiellement la philosophie de la loi Jardé, pourrait bien la devancer.



(source : www.aviesan.fr)

L'éthique médicale

ale et scientifique à l'épreuve de la concurrence et des enjeux économiques ?

Parmi les nombreux intervenants de la recherche clinique, le médecin semble particulièrement exposé à des contraintes du fait de son double rôle. Au moment du recrutement des patients et le temps de l'étude clinique, le médecin devient en effet investigateur. Le médecin a comme première responsabilité la santé de ses patients, alors que celle de l'investigateur est la réalisation d'essais susceptibles d'améliorer ou pas la santé du sujet d'étude. Et s'ajoute la pression du temps et de la concurrence internationale car le recrutement doit être fait « en temps et en heure ». « *Des pays comme l'Inde, la Chine, les Pays de l'Est ont des populations très importantes et des motivations très grandes car c'est parfois le seul moyen pour leurs patients d'avoir accès à des traitements innovants. Chaque jour compte. Il peut arriver qu'au moment où nous soyons prêts à ouvrir l'étude, le recrutement international soit déjà bouclé* » (Odile Gelpi). S'il peut y avoir **des antagonismes entre les deux rôles, médecin et investigateur**, les exigences éthiques de la recherche biomédicale sont claires : le rôle du médecin prévaut sur celui de l'investigateur. « *Il arrive que les études ne soient pas réalisées à temps. Les connaissances ne cessant de progresser, les médecins peuvent considérer qu'à un moment donné, il n'est plus éthique de ne pas faire bénéficier leurs patients de la nouvelle molécule ou du nouveau protocole* » (Odile Gelpi).

Un autre problème est le **possible conflit d'intérêt**. En cas de promotion industrielle de l'étude clinique, l'industriel signe une convention avec l'établissement de santé et doit lui rembourser intégralement les frais engagés, voire davantage. Ces recettes générées par la promotion industrielle lors de la conduite d'essais cliniques dans les Centres hospitaliers

universitaires et les Centres de lutte contre le cancer sont rarement évoquées. Thomas Roche, avocat spécialisé dans la recherche biomédicale parle même « d'omerta » sur le sujet. Ces recettes sont très importantes (l'industrie pharmaceutique injecterait environ 500 millions d'euros par an dans les établissements de soins, d'après le Leem) et nécessaires à l'heure où l'hôpital public est soumis à des contraintes économiques très importantes. Par ailleurs, « *grâce aux revenus qu'elles génèrent, les études cliniques à promotion industrielle contribuent à la conduite d'essais par les établissements de soins et les CIC (la recherche clinique à promotion académique). Ce sont des ressources significatives à l'heure où l'hôpital public et les établissements de soins en général connaissent de graves difficultés financières* » (Marie Lang et Jean-Pierre Duffet). Face à de tels enjeux, les liaisons industries-établissements de santé, pourtant indispensables, peuvent paraître dangereuses. « *En raison du manque de reconnaissance et de financements de la recherche clinique, les médecins se sont longtemps adressés à des laboratoires pharmaceutiques pour financer leurs études parce qu'ils n'avaient pas d'autres solutions. Cette alternative a été, et est toujours, critiquée car elle est source de soupçons, généralement non fondés. Aujourd'hui, nous avons toujours besoin de travailler avec les laboratoires pharmaceutiques car ce sont eux qui proposent de nouveaux médicaments. Ils connaissent leurs médicaments, les médecins connaissent leurs patients. On ne peut que travailler ensemble* » (Bertrand Coiffier). La question se pose aussi sur les études cliniques à promotion institutionnelle car « *les structures publiques s'exposent à de potentiels conflits d'intérêt puisqu'elles se retrouvent à assurer à la fois la production des données cliniques et leur vérification... Il ne s'agit pas de pratiquer le doute systématique mais un ARC (attaché de recherche clinique) extérieur vérifiant la conformité des données recueillies aux dossiers médicaux semble minimiser le risque de conflit d'intérêt et apporter plus de garanties* » (Yves Alamercury).

Forces et faiblesses de la recherche clinique de l'agglomération lyonnaise

Malgré le caractère international de la recherche clinique, la complexité du processus et le grand nombre de parties prenantes, cette partie s'efforce de mettre au jour et de questionner les singularités de la recherche clinique de l'agglomération lyonnaise.

Des illustres pionniers dont la relève n'est pas pleinement assurée

L'agglomération lyonnaise bénéficie du travail de quelques précurseurs de la recherche clinique, tant en termes de savoir-faire que de renommée. « *Nous bénéficions également des travaux des « pionniers » comme le Professeur Bertrand Coiffier (dans le champ des lymphomes de l'adulte), le Professeur Christian Trepo (qui travaille sur les hépatites), le Professeur Pierre Delmas (malheureusement décédé il y a quelques années et qui a longtemps travaillé dans le domaine de l'ostéoporose) et d'autres, qui ont cru à la recherche clinique avant tout le monde* » (Odile Gelpi). Mais, avant même ces pionniers du 20^{ème} siècle, l'esprit d'expérimentation caractérise depuis toujours l'art médical à Lyon. On peut citer l'influence

du fondateur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, Claude Bourgelat, et de son successeur Saturnin Arloing dans le développement de la médecine comparée, les travaux de Léopold Ollier considéré comme le père de la chirurgie orthopédique, les expérimentations de Mathieu Jaboulay et d'Alexis Carrel marquant les débuts de la transplantation à Lyon et ouvrant une longue série de premières, jusqu'aux premières greffes de tissus composites (main en 1998, visage en 2005, réalisées sous l'autorité du Professeur Jean-Michel Dubernard) ou encore l'identification du sommeil paradoxal par le neurophysiologiste Michel Jouvet.

Aujourd'hui, la recherche clinique repose davantage sur des études fondamentales que sur l'esprit d'expérimentation des praticiens, mais cette évolution reste relativement récente et le rôle de ces pionniers et leur héritage ne doivent pas être sous-estimés. *« Il est vrai qu'il y a 30 ans, la recherche clinique n'était pas ce qu'elle est actuellement : la recherche fondamentale était déjà bien organisée alors que la recherche clinique tenait bien souvent à la volonté d'un médecin »* (Bertrand Coiffier). Les établissements de soins et les praticiens locaux ont surtout su voir tôt la nécessité d'évaluer les soins prodigués. *« Nous avons compris qu'il fallait évaluer ce que nous faisons. Il est impératif d'analyser et d'évaluer les traitements que vous proposez aux patients. C'est la seule façon de voir les inconvénients et insuffisances des traitements »* (Bertrand Coiffier). Ensuite, peu à peu, les établissements de soins ont su organiser leurs activités de recherche. Le Centre Léon Bérard explique par exemple sa forte proportion de patients participant à des essais cliniques (15 % contre 8 % en moyenne) par *« une volonté forte et ancienne du Centre (...) c'est une tradition, il y a une culture volontariste de la recherche »* (Marina Rousseau-Tsangaris et David Pérol). Même son de cloche aux HCL : *« la Direction générale des HCL a considéré très tôt la recherche clinique comme indispensable à l'hôpital, à la qualité des soins prodigués et à ses patients. Elle a su considérer la recherche clinique comme un élément stratégique de l'institution, à inscrire dans une politique de recherche globale. Cela a été très discriminant il y a une douzaine d'années. Auparavant, un peu comme Monsieur Jourdain faisant de la prose sans le savoir, des médecins faisaient de la recherche sans que cela soit organisé et réellement intégré au sein de l'institution »* (Odile Gelpi).

Même si l'activité est désormais bien structurée, la volonté du médecin reste un élément essentiel au développement de la recherche clinique qui s'est aussi largement complexifiée. Parmi les freins dissuadant les médecins de s'engager dans la recherche clinique, on trouve le manque de reconnaissance, le temps exigé par tout le processus et le manque de praticiens dans certaines spécialités. *« Le système actuel de financement des hôpitaux, qui est à la tarification à l'activité, n'encourage pas l'investissement des médecins et des équipes dans la recherche clinique. Entre une activité qui implique un gros investissement personnel et qui va vous donner potentiellement une publication dans 4 ou 5 ans et l'activité de soins, qui reste la mission première des équipes médicales et qui engendre des recettes sur l'année d'exercice, le choix peut être vite fait. (...) Les médecins ont déjà des emplois du temps extrêmement chargés, il faut vraiment une volonté très forte pour mener de la recherche actuellement. Nous les soutenons et les aidons du mieux que nous pouvons mais leurs motivations doivent être solides »* (Odile Gelpi). *« Nous essayons de transmettre des connaissances de base dans le domaine de la recherche clinique aussi bien aux étudiants hospitaliers qu'aux internes en*

médecine que nous accueillons (...) Ensuite, cela est affaire de sensibilité et de volonté personnelle, certains étant plus attirés par la recherche que d'autres, qui sont plus orientés vers l'exercice clinique exclusif. La recherche clinique exige un gros investissement personnel, les moyens et les dispositifs de soutien ne font pas tout, le désir du jeune médecin compte beaucoup » (Marina Marina Rousseau-Tsangaris et David Pérol). Enfin, la pénurie de spécialistes annoncée depuis maintenant plusieurs années en raison des effets du numerus clausus et de la crise de vocation semble se faire sentir aussi sur la recherche clinique : « nous manquons et allons manquer de dermatologues, de gynécologues et d'ophtalmologistes. Les spécialistes en place vieillissent, ils ont toujours leurs plannings de rendez-vous pleins plusieurs mois à l'avance et ils manquent parfois de temps pour participer à des études cliniques. La relève n'est pas suffisante » (Frédérique Girard-Ory).

Une chaîne complète de compétences qui est encore sous-exploitée

« Les collectivités doivent savoir qu'il y a dans les laboratoires des « pépites d'or », inexploitées, qui dorment sur les étagères » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin). Ce constat de la Délégation régionale de l'Inserm montre bien le potentiel de la recherche fondamentale locale. Dans le large champ de la recherche biomédicale, l'agglomération lyonnaise se distingue dans quatre grands pôles thématiques : la virologie/immunologie, les neurosciences, la cancérologie et la cardiologie/métabolisme/nutrition.

La recherche fondamentale reste essentielle et fait partie intégrante du processus d'innovation médicale. « Il est très important de continuer à donner sa place à la recherche fondamentale et ceci dans tous les domaines. Les applications diagnostiques et/ou thérapeutiques ne peuvent raisonnablement s'envisager de manière durable que sur la base d'une connaissance solide des mécanismes moléculaires intimes. Les mesures prises par nos politiques vont parfois à l'encontre du développement de la recherche fondamentale. Jacques Monod, il y a 35 ans formulait déjà cette inquiétude. Les conséquences à long terme pourraient être graves : nous prenons le risque dans quelques années d'avoir à acheter les brevets japonais et américains, le coût serait énorme et nous serions dépendants. Pour rester compétitif et indépendant, il faut préserver et développer la recherche fondamentale. Il est évident que les applications sont nécessaires mais il faut alimenter la source, et la source est la recherche fondamentale ! » (Alain Cozzone). De nombreux acteurs envisagent d'ailleurs le processus de recherche dans son ensemble et s'écartent de la distinction encore courante recherche fondamentale/recherche appliquée. « Il faut penser la recherche comme un circuit d'amélioration des connaissances qui conduit au progrès médical avec un bénéfice pour le patient » (Odile Gelpi).

A la masse critique de chercheurs présents sur le territoire (voir l'étude de L.Viévard sur la recherche académique de la métropole lyonnaise), il faut souligner un environnement scientifique stimulant : de nombreux services hospitaliers publics et privés, des entreprises pharmaceutiques, des prestataires de services, des formations aux différents métiers de la

recherche clinique... Si la proximité n'est pas indispensable pour constituer et mailler un réseau de recherche, elle favorise toutefois les rencontres et les échanges scientifiques. « *Beaucoup d'hôpitaux signifie aussi beaucoup de patients et de cliniciens donc de partenaires potentiels. On trouve un grand nombre de services compétents, dans des spécialités différentes. Il est en général possible de réaliser une étude clinique au niveau de la région en Rhône-alpes sans devoir recourir à des patients d'autres pays ou régions. Il y a aussi des médecins assez ouverts sur le sujet, rodés à l'exercice. Il existe aussi des formations en recherche clinique* » (Frédérique Girard-Ory). Parmi les acteurs hospitaliers, les Hospices Civils de Lyon sont le 2ème CHU de France et regroupent 14 établissements pluridisciplinaires ou spécialisés, soit plus de 5000 médecins. En 2011, les HCL ont été promoteurs de 184 essais cliniques. En 2012, les HCL assuraient la promotion de près de 200 essais cliniques, dont 60 % de projets multi-centriques et participaient à environ 1000-1200 essais promus par des promoteurs extérieurs. Les disciplines médicales où l'expertise des HCL est particulièrement reconnue font écho aux disciplines phares en recherche fondamentale : la cancérologie et la neurologie.

La recherche clinique est structurée, mais la recherche translationnelle doit encore progresser pour jouer dans la compétition internationale

En réponse aux enjeux de la recherche clinique, aux exigences technico-réglementaires croissantes et grâce à la volonté d'acteurs pionniers, la recherche clinique s'est considérablement structurée ces trente dernières années au niveau local. Les structures d'aide aux cliniciens ont été développées et diverses initiatives ont été mises en place afin de favoriser le rapprochement « entre les laboratoires et les lits des patients » et donc de développer la recherche translationnelle. La Direction de la recherche clinique et de l'innovation du Centre Léon Bérard compte aujourd'hui 60 collaborateurs dédiés à cette activité sous la responsabilité du Dr David Pérol. La Délégation à la recherche clinique et à l'innovation des HCL, un service constitué de sept postes en 1998, en compte une trentaine actuellement (techniciens d'essais cliniques, attachés de recherche clinique, juristes spécialisés, etc.). Le Gela (Groupe d'études des lymphomes de l'adulte) devenu Lysa (The Lymphoma Study Association) a créé sa propre association en 2000 (le Gelarc devenu Lysarc) afin de développer la recherche clinique et affiche clairement une dimension européenne (voir encadré).

Plus européenne que lyonnaise, la « success story » du Lysa vue par un de ses membres fondateurs

« Depuis 1984, le GELA s'est développé petit à petit, sous l'impulsion de médecins onco-hématologistes, biostatisticiens et anatomopathologistes, français et belges. Comme je suis un membre fondateur, l'équipe lyonnaise a peut-être contribué un peu plus que les autres à son essor. Cela explique aussi que Lyon ait pris plus de poids sur la scène française de la recherche

clinique du lymphome, mais il ne s'agit pas d'un groupe lyonnais, ni même français, mais d'un groupe européen car des équipes de Belgique, de Suisse et du Portugal y participent (...)

La recherche clinique n'a cessé d'évoluer depuis les années 1980, elle est notamment beaucoup plus encadrée par de nombreuses directives françaises et européennes. Nous savons travailler dans les règles et nous les avons même parfois anticipé, si bien que l'on dispose actuellement d'une recherche tout à fait opérationnelle et qui répond à tous les textes. Pour cela, nous avons formé une association, le GELARC, pour développer la recherche clinique qui est devenue le LYSARC. Elle est basée sur un des sites des Hospices Civils de Lyon, le Centre Hospitalier Lyon Sud, et emploie près de 100 personnes sur la France dont plus d'une cinquantaine sur Lyon. Cette association est une ARO (Academic Research Organization), équivalent des CROs (Contract Research Organizations) du secteur privé, ces entreprises auxquelles l'industrie pharmaceutique peut déléguer la planification, la réalisation et le suivi des essais cliniques.

Nous avons eu la chance de mettre en évidence des progrès thérapeutiques importants qui ont complètement changé les traitements de lymphome et cela a naturellement donné de l'ampleur à notre groupe. Nous travaillons avec tous les laboratoires pharmaceutiques qui ont des médicaments intéressants (Roche, Celgene, Sanofi, Novartis, Pfizer...). Ainsi, le LYSARC a les capacités de prendre en charge de A à Z le développement d'un essai : avec des personnes pour monitorer les essais, assurer le pharmacovigilance, traiter les statistiques, etc., tout ce qui faut pour faire de la bonne recherche clinique dans le respect des directives internationales (...)

ELI (The European Lymphoma Institute) est le premier réseau d'échanges, de collaboration et de coordination européenne sur les lymphomes. A ce jour, sept groupes académiques européens spécialistes du lymphome se sont engagés à collaborer pour définir une stratégie, des standards diagnostiques et thérapeutiques communs et pour faciliter la recherche clinique et fondamentale européenne. Les collectivités locales (Grand Lyon, Région Rhône-Alpes, Conseil Général du Rhône) ont inscrit ELI parmi les projets financés dans le cadre de « Lyon Cité Campus ». Il s'inscrit aussi parmi les projets stratégiques du Cancéropole Rhône-Alpes/Auvergne. Actuellement, avec les Hospices Civils de Lyon, tout est mis en œuvre pour que Lyon accueille ELI au sein d'un futur bâtiment de 2000 m², vraisemblablement sur le site du Centre Hospitalier Lyon-Sud, financé dans le cadre du grand emprunt et par les partenaires régionaux. Ce bâtiment serait commun aux LYSA, LYSARC, ELI et au Centre Européen de Nutrition pour la Santé (CENS). La décision concernant le site d'implantation est imminente » (Bertrand Coiffier).

S'ajoutent également des structures telles que les CIC mis en place au sein des CHU pour faciliter la recherche clinique et les CRB (centres de ressources biologiques) au sein des CHU rhônalpins mais également du Centre Léon Bérard. « Nous avons été pionniers à Lyon avec les HCL pour « forcer la porte », avec Neurobiotec créé en 1997, en organisant des banques de prélèvements associés aux données cliniques dans un cadre juridico-administratif avec un contrôle qualité compatible avec des publications de haut niveau. Depuis, Neurobiotec a

enseigné à d'autres CRB ses méthodes ; les contrats entre l'Inserm et les HCL ont été repris par d'autres CRB ; un logiciel a également servi de modèle à l'échelle nationale. Nous avons construit des règles, un savoir-faire qui a essaimé au sein des HCL qui ont su organiser et professionnaliser un grand CRB regroupant toutes les pathologies » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).

Les mêmes efforts de structuration se retrouvent aussi du côté de la recherche fondamentale. Au niveau national, *« depuis une douzaine d'année, diverses mesures ont permis de renforcer la recherche clinique et d'améliorer le maillage entre le monde hospitalier et le monde de la recherche fondamentale, donc ce que nous appelons aujourd'hui recherche translationnelle. C'est l'œuvre notamment de trois PU-PH (professeurs des universités et praticiens hospitaliers) qui ont dirigé successivement l'Inserm : Claude Griscelli (1996-2001), Christian Bréchet (2001-2007) et André Syrota (depuis 2007). L'AERES (Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur), son conseil scientifique lors de ses évaluations ont aussi contribué à rapprocher la clinique de la recherche fondamentale »* (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin). Au niveau local, la volonté de renforcer la dynamique de recherche se traduit par le rapprochement d'unités Inserm et des établissements de soins (HCL, CLB, etc.), l'intégration de praticiens hospitaliers dans des unités Inserm, voire même leur nomination à la direction des unités de recherche, un travail de mise en réseau assuré par la Délégation régionale de l'Inserm. *« Au sein de la Délégation, Marie-Françoise Belin qui a l'avantage de bien connaître l'Inserm et le tissu lyonnais assure ce rôle. Elle réunit chefs de service, directeurs de recherche, professeurs d'université ou d'école d'ingénieur pour proposer des synergies structurantes »* (Dominique Pella).

Citons aussi les structures de valorisation des universités (ex. Lyon Science transfert) et grandes écoles (ex. Insavalor) et les deux instituts hospitalo-universitaires (IHU) lyonnais, visant la structuration des projets de recherche, de soins et d'enseignement réunissant université, établissement de santé et organisme de recherche sur des axes d'excellence : l'IHU-B Cesame (cerveau et santé mentale) et l'IHU-B Opera (cardiovasculaire/nutrition).

Toutefois, si ce rapide état des lieux paraît satisfaisant, il doit être mis en regard de celui d'autres agglomérations. *« A Lyon il y a bien un potentiel important, avec des hôpitaux de qualité, mais je ne suis pas sûr qu'on ne puisse pas améliorer leur lien avec la recherche publique et privée ! Je peux vous assurer qu'à Boston il y a trois ou quatre hôpitaux de rang mondial qui travaillent très activement avec la recherche... »* (cadre dirigeant d'une grande entreprise pharmaceutique, interview non publiée). Même appréciation du côté du secrétaire général du Cancéropôle Auvergne Rhône-alpes, *« la métropole lyonnaise se doit d'être attractive, porteuse d'excellence, et sert de « vitrine » mais elle est en effet toute petite à l'échelle mondiale. Un territoire plus large, comme celui de Rhône-Alpes Auvergne, est déjà plus significatif à l'échelle internationale mais il faut savoir raison garder. Au travers du partenariat que nous développons avec la ville de Shanghai, nous voyons bien que nous n'avons pas seuls la masse critique d'acteurs de la recherche clinique et de patients pour faire le poids. Par contre en collaboration, nous avons le savoir-faire et les idées »* (Amaury Martin).

« Lyon doit progresser à l'échelle internationale pour son attractivité de chercheurs de « haute pointure scientifique ». Si on se reporte aux résultats obtenus auprès de l'ERC (« European Research Council ») qui récompense les chercheurs prometteurs et expérimentés (...) Lyon n'est pas à la hauteur » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).

Comment progresser et surtout miser sur les atouts qui peuvent faire la différence dans la compétition internationale ? Car *« le problème n'est pas de savoir ce que les Lyonnais sont capables de faire dans les différents domaines de la santé mais l'enjeu est de savoir dans quels domaines Lyon peut devenir « outstanding » à l'échelle internationale ! » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).* Des marges de progression existent aussi bien au sein de la recherche académique, du processus de recherche clinique proprement dit et de la valorisation industrielle de découvertes scientifiques. Dans le champ de la recherche académique, notre enquête montre la nécessité de faire connaître davantage les savoir-faire locaux et les équipements d'exception (ex. le laboratoire P4, le Cermep) qui attirent les chercheurs publics et privés et les collaborations. *« Lyon doit avoir une politique de communication plus proactive et faire connaître ses atouts à l'international si elle ne veut pas rester dans l'ombre du rayonnement parisien ou être pénalisé par la meilleure visibilité des villes de plus petite importance comme Grenoble, Toulouse ou Nantes dont l'organisation et l'émergence sur la scène internationale sont plus récentes » (Dominique Pella et Marie-Françoise Belin).*

Il s'agit aussi d'améliorer les connexions entre les disciplines scientifiques afin de favoriser l'innovation, de poursuivre la sensibilisation des chercheurs à considérer l'utilité de leurs travaux et à l'importance du transfert des connaissances scientifiques à des applications cliniques et vers le monde économique. *« Si le chercheur académique ne sort pas de son laboratoire et ne saisit pas les enjeux de la pathologie, ses contraintes, les produits qui existent déjà sur le marché, on peut considérer à juste titre que toute cette énergie et toute cette intelligence pourraient être mises à profit ailleurs » (A.Martin).*

Enfin, le repérage des découvertes scientifiques susceptibles d'être transférées vers l'industrie et la clinique peut être amélioré en développant une politique inter-organismes de veille. *« Une cellule de veille inter-organismes serait utile pour optimiser les synergies et trouver des fonds d'amorçage pour franchir le pont qui va du concept à son application. Des financements souvent modestes permettraient d'augmenter le nombre de prototypes disponibles pour tester les preuves de concepts en recherche, en milieux hospitalier ou industriel ou éducatif » (Marie-Françoise Belin).*

Quant à la recherche clinique proprement dite, elle doit poursuivre et même renforcer son organisation afin de rester compétitive. Mais la recherche translationnelle, c'est-à-dire le continuum entre recherche académique, recherche clinique et développement industriel, est bien le point crucial. Les connexions entre ces différentes activités doivent être optimisées. Les étapes préalables à la recherche clinique sont particulièrement délicates car les conditions à réunir afin d'obtenir l'autorisation de réaliser des essais cliniques auprès de

l'ANSM sont drastiques : il faut être capable par exemple de produire la molécule destinée à la recherche clinique dans de bonnes conditions de fabrication, en lot unique mais dans des quantités suffisantes pour l'étude et avec de lourdes exigences de pureté, de stabilité, de toxicité, etc. Et obtenir les autorisations est encore plus difficile lorsqu'il s'agit de produits très innovants n'appartenant pas à des familles de molécules déjà connues. *« Les innovations de rupture vont arriver à l'interface de technologies qui ne se « parlent » pas encore suffisamment, en particulier par les micros et nanotechnologies qui proposent des solutions capables de dépasser le cap des limitations technologiques actuelles. Aujourd'hui, le challenge est de pouvoir lancer les études cliniques sur ce type de produits hybrides tellement innovants qu'on ne sait pas encore très bien les classer et les manipuler. (...) Il y a un grand travail de sensibilisation et de formation des équipes à accomplir, y compris au niveau des autorités réglementaires compétentes qui doivent accompagner le rythme imposé par ces innovations »* (A.Martin).

Autre piste intéressante : l'optimisation des centres de ressources biologiques. *« C'est un travail gigantesque et en constante évolution. Pour dire les choses simplement, tout le monde réfléchit à faire vivre les CRB sans que cela soit un gouffre financier. Nous aurons toujours besoin d'échantillons biologiques de qualité en termes de consentement des patients, de prélèvements, de conservation, de traçabilité, sans oublier les annotations cliniques (caractéristiques du patient, des traitements reçus...) mais quelles règles établir ? De quoi a-t-on besoin a minima ? Jusqu'où faut-il aller par exemple pour les maladies rares où la conservation d'échantillons est cruciale ? Comment peut-on être opérationnel rapidement en cas de besoin ? Comment gérer ce catalogue de ressources efficacement ? On essaie actuellement de regrouper les ressources au sein de chaque hôpital afin de mutualiser les moyens humains et techniques. Il faut aussi organiser avec des logiciels spécifiques la gestion des données relatives à ces échantillons afin que les équipes puissent les utiliser, une fois le projet validé par un conseil scientifique. Nous ne pouvons en effet nous permettre de gaspiller ces ressources rares »* (Odile Gelpi). Si la tâche est complexe, les potentialités sont immenses puisque les banques organisées au sein de chaque établissement représentent une masse de données énormes susceptibles d'être exploitées en recherche clinique, et potentiellement rémunératrices pour l'établissement. *« Si nous étions en capacité de structurer un CRB régional ou interrégional, intégré dans les processus internes des hôpitaux, cela représenterait vraiment un atout significatif pour le territoire. Il existe actuellement plusieurs banques aux HCL, aux CHU de Grenoble, au CLB... mais pas encore d'outils permettant de gérer facilement des études cliniques partagées entre ces centres. D'autres régions ont davantage investi cette problématique en s'appuyant sur les Cancéropôles PACA et Grand Sud-Ouest pour harmoniser les données, permettre leur utilisation... Ne serait-ce pas une nouvelle mission à confier aux Cancéropôles ? Cela ne se fera pas seul, cette dynamique devant être partagée avec les premiers acteurs concernés, c'est-à-dire les patients et les hôpitaux. Il est à noter qu'une évolution dans cette direction leur permettrait de générer des ressources non négligeables. Il faut savoir que toute inclusion d'un patient est valorisée auprès de l'hôpital »* (Amaury Martin).

Un prochain tournant avec le rapprochement de Lyonbiopôle et du Clara (Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes) ?

« Le cœur du rapprochement entre le CLARA et Lyonbiopôle est de renforcer la valorisation et le transfert des connaissances issues de la recherche vers des applications cliniques et le monde économique. L'objectif est d'accélérer et de renforcer le processus permettant de passer du résultat de recherche à un médicament, ou un dispositif médical, disponible pour le patient. Ce processus passe par de la recherche clinique et translationnelle. Pour tester un candidat médicament, la molécule en question doit auparavant être brevetée et une entreprise doit pouvoir assumer le coût des essais cliniques.

Le CLARA a pour spécificité par rapport aux six autres Cancéropoles, d'avoir créé et mis en place un programme unique de valorisation de la recherche grâce aux financements importants des collectivités locales. Ce dispositif « Preuve du concept » repose sur des partenariats public-privé originaux et permet de renforcer des projets de développement préclinique ou clinique d'un candidat médicament ou d'un dispositif médical. Le dispositif contribue à la fois à promouvoir des solutions thérapeutiques ou diagnostiques innovantes pour le patient et à développer l'économie locale car il implique nécessairement une entreprise dans le périmètre du CLARA qui s'engage à poursuivre et à valoriser le projet à son terme. En sept ans d'existence, plus de 12 millions d'euros de fonds publics et 25 millions d'euros de contrepartie privée ont été investis et 32 projets ont été développés. Ces savoir-faire permettant d'accélérer le passage en clinique sont transposables à d'autres pathologies.

Historiquement, Lyonbiopôle a une logique davantage tournée vers les entreprises, mais est bien conscient de l'importance de travailler avec l'ensemble de l'écosystème : les entreprises, les chercheurs et les cliniciens. C'est peut-être cette vision qui nous unit le plus car elle s'incarne d'ores et déjà pour le cancer, qui est certainement la pathologie la plus structurée en termes de recherche académique et clinique (il y a des Plans Cancer, l'Institut national du cancer INCa, sept cancéropôles...). L'enjeu du rapprochement est de considérer le cancer comme une pathologie modélisante, c'est-à-dire de décliner les connaissances et savoir-faire acquis dans le champ du cancer vers d'autres pathologies, dans le champ de l'infectieux, cœur historique de Lyonbiopôle mais aussi vers la neurologie. Plus de 30 % des projets labellisés par Lyonbiopôle concernent déjà les cancers et on estime qu'environ 20 % des cancers ont une origine infectieuse.

Pour le CLARA, l'intérêt est d'accéder de manière plus étroite aux entreprises innovantes sur le territoire et de les sensibiliser aux enjeux spécifiques de la cancérologie, dans l'objectif qu'elles développent des projets collaboratifs et valorisent le travail des chercheurs et cliniciens locaux. Il y a donc une complète logique à se rapprocher de Lyonbiopôle à travailler ensemble sur ces questions, dans une volonté de rationalisation de l'utilisation des fonds publics » (A.Martin, interview sur www.millenaire3.com).

Un zeste d'histoire...

Le 1^{er} essai clinique remonterait à 1747 !

« Le 20 mai 1747, le *Salisbury* patrouille au large du golfe de Gascogne. Le navire de guerre britannique a quitté le port de Plymouth huit semaines plus tôt, et déjà un dixième de son équipage est atteint de scorbut. Le médecin de bord James Lind sélectionne alors 12 malades «les plus similaires possibles». Il les divise en six groupes qui reçoivent exactement la même nourriture à part six traitements différents: un litre de cidre quotidien, deux fois 25 gouttes d'acide sulfurique, six cuillères de vinaigre, un quart de litre d'eau de mer, une concoction d'épices, deux oranges et un citron. Après six jours, le dernier groupe est pratiquement guéri — au contraire des cinq autres. Cette petite expérience est célébrée comme le premier essai clinique de l'histoire de la médecine : une comparaison rigoureuse de différents traitements effectués en parallèle sur des patients semblables.

A tort, de nombreux médecins voient James Lind comme la personne ayant démontré le rôle de la vitamine C dans la prévention du scorbut, mais il ne fut découvert en réalité qu'un demi-siècle plus tard. Malgré son essai clinique réussi, il manquait au praticien le cadre théorique nécessaire pour tirer la bonne conclusion. De quoi rappeler qu'une preuve, même «scientifique», ne fait pas tout ».

(source : <http://www.largeur.com/?p=3833>)

Ressources

Alamercery Yves, directeur général de RCTs (interview), « Le marché des CROs (prestataires de services pour des activités de recherche préclinique, clinique et épidémiologique) a complètement changé ces dix dernières années », mars 2013

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/YAlamercery_RCTs.pdf

Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), Groupe d'experts inter-instituts thématiques multi-organismes de recherche clinique, Contribution pour les assises nationales de l'enseignement supérieur et de la recherche, « Financement public de la recherche clinique en France », 2012, www.assises-esr.fr

Bras Pierre-Louis et Duhamel Gilles (membres de l'Inspection générale des affaires sociales), « Le financement de la recherche, de l'enseignement et des missions d'intérêt général dans les établissements de santé », novembre 2009

www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000024/0000.pdf

Coiffier Bertrand, membre fondateur et président du GELA (interview) « Lyon est connu dans le lymphome parce que l'histoire a commencé ici en partie et que notre groupe a participé à de grandes réussites, mais notre territoire de travail est l'Europe, voire le monde », mars 2012, www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/Bertrand_Coiffier_LYSA_2012.pdf

Cozzone Alain, fondateur de l'IBCP, responsable scientifique de l'ARC1 « Santé » (interview) « Il est très important de continuer à donner sa place à la recherche fondamentale et ceci dans tous les domaines », 2005

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/interviews_cozzone.pdf

Eurosfaire (Service français d'accès à l'information sur la recherche en Europe), « Nouvelle directive européenne sur l'amélioration de l'expérimentation animale », 2010

www.eurosfaire.prd.fr/news/consulter.php?id=5074

Gelpi Odile, directrice de la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation des HCL (interview) « La tradition lyonnaise se situe plus dans le champ de l'expérimentation et de l'innovation, que dans le champ de la recherche clinique », 2012

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/Odile_Gelpi_HCL_2012.pdf

Gelpi Odile « La recherche médicale sur l'être humain. Les types d'autorisation et de délais », avril 2012, www.chu-lyon.fr/web/2416

Girard-Ory Frédérique, co-fondatrice et présidente de DermScan (interview) « Le principe de précaution ne doit pas empêcher les acteurs français de participer au développement des molécules de demain », janvier 2013

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/F-Girard-Ory_Dermscan.pdf

GSK, « L'accès au marché d'un médicament »

www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/medicament/pdf/accesau%20marche.pdf

Industrie Pharma Magazine, « Essais cliniques, maintenir sa position mondiale », décembre 2012

www.industrie.com/pharma/essais-cliniques-maintenir-sa-position-mondiale,44799

Januel Caroline et Mauris-Demourieux Sylvie, « L'art médical à Lyon: évolution et constitution des savoirs », 2009

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/savoirfaire_medicaux_01.pdf

Lang Marie, directrice du CeNGSPS, et Duffet Jean-Pierre, adjoint au directeur (interview), « Dans le champ de la recherche clinique, l'inter-région lyonnaise a des potentialités énormes qu'elle n'exploite pas encore totalement », mars 2013

www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/Lang-Duffet_CeNGEPS.pdf

Laville Martine, médecin investigateur, témoignage recueilli par le site notre-recherche-clinique.fr, www.notre-recherche-clinique.fr/accueil/acteurs-de-la-recherche/medecins-investigateurs/diabetologie0.html

Leem-Coe-Rexecode, La contribution de l'industrie du médicament à la réindustrialisation du territoire, 2012, www.leem.org/etude-leem-coe-rexecode-2012

Leem, Place de la France dans la recherche clinique internationale (enquête attractivité 2012) www.leem.org/sites/default/files/Enquete%20Attractivite%202012%20Rapport%20Final%2003%2012%202012.pdf

Leem, Place de la France dans la recherche clinique internationale (enquête attractivité 2010) www.afcros.com/myfiles/file/actualites/LEEM%20RAPPORT%20FINAL%20ENQUETE%202010%2013%2001%202011%201523_0.pdf

Leem, 100 questions que l'on nous pose, « faut-il obligatoirement tester les candidats médicaments sur l'animal ? », juin 2012

www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-45.pdf

Leem, « les essentiels du médicament – essais cliniques », décembre 2012

<http://fr.scribd.com/doc/115459451/Les-Essentiels-Essais-Cliniques>

Leem, « Place de la France dans la recherche clinique internationale. Enquête 2010 », janvier 2011

www.leem.org/sites/default/files/13-01-2011-leem-enquete-attractivite-2010-rapport.pdf

Llau Marie-Elise (Cellule Recherche et promotion, CHU Toulouse), « L'organisation de la recherche clinique en France », 20 janvier 2012

Martin Amaury, secrétaire général du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (interview), « Le Cancer est aujourd'hui une pathologie pouvant servir de modèle, en termes d'organisation de la recherche clinique et de la recherche translationnelle », avril 2013
www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/Amaury_Martin_canceropole.pdf

Observatoire national des emplois et des métiers de la fonction publique hospitalière, « Projet de monographie des métiers de la recherche clinique », 2008
www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/monographie_recherche_clinique.pdf

Pella Dominique, délégué régional de l'Inserm, et Belin Marie-Françoise, directeur de recherche à l'Inserm, (interview) « Les collectivités doivent savoir qu'il y a dans les laboratoires des « pépites d'or », inexploitées, qui dorment sur les étagères », 2012,
www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/Pella-Belin-recherche_clinique_translationnelle.pdf

Pharmaceutiques, « Pas de crise pour les CROs », janvier 2009
www.pharmaceutiques.com/phg/mag/pdf/phg163_58_industrie.pdf

Roche Thomas, « Le rapport Marescaux et la recherche biomédicale dans les CHU », 13 mai 2009, http://avocats.fr/space/thomas.roche/content/le-rapport-marescaux-et-la-recherche-biomedicale-dans-les-chu_6F759BBD-51CE-423B-B4D0-F17D8B12A08C

Rousseau-Tsangaris Marina, secrétaire général de la recherche, chargée de valorisation au Centre Léon Bérard, et Pérol David, responsable de la recherche clinique et coordonnateur médical et scientifique de la Direction de la recherche clinique et de l'innovation du Centre Léon Bérard (interview) « Environ 15 % de nos patients participent à des essais cliniques, ce qui place le Centre Léon Bérard au-delà de l'objectif de l'Institut National du Cancer », juin 2012, www.millenaire3.com/uploads/tx_reesm3/MRousseauTsangaris-DPerol2012.pdf

Tonic n°136 (journal interne des HCL), dossier « La recherche aux HCL : un pilier qui dynamise le CHU »

Vellas Bruno, médecin investigateur, témoignage recueilli par la site notre-recherche-clinique.fr, www.notre-recherche-clinique.fr/accueil/acteurs-de-la-recherche/medecins-investigateurs/bruno-vellas.html

Viévard Ludovic, « Sciences de la vie, biotechnologies et disciplines connexes : quelles recherches dans la métropole lyonnaise ? » (note pour la Direction de la Prospective et du Dialogue Public), 2013, www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr

Annexe

Entreprises rhônalpines intervenant dans le champ des études précliniques et/ou cliniques

Ces structures développent ces activités pour leurs propres produits de santé ou en tant que prestataires de services (CRO).

(source : annuaire de Lyon Biopôle, consulté le 26/02/2013)

Nom	Localisation	Chiffre d'affaires	Effectif	Activités
AENOVA FRANCE S.A.S.	Saint Quentin Fallavier	15 M euros (2012)	102	fabrication et conditionnement en sous-traitance de formes orales (comprimés, capsules moles...)
Alizé Pharma	Ecully	-	-	développement de médicaments biopharmaceutiques innovants, protéines et peptides thérapeutiques, pour le traitement de maladies métaboliques et de maladies rares.
ANIMASCOPE	Archamps	450 k euros (2013)	7	services en imagerie préclinique et développement de ses propres projets de R&D.
AXO Science	Villeurbanne	-	6	Conception, développement et commercialisation de solutions de diagnostic haut-débit sur mesure (outils de type biopuce)
BD	Le Pont de Claix	< 800 M euros	1704	développe, fabrique et commercialise des fournitures et du matériel pour le secteur médical, des instruments de laboratoire, des anticorps, des réactifs et des produits de diagnostic par l'intermédiaire de ses trois segments: BD Medical, BD Diagnostics et BD Biosciences.
Bio Elpida	Dardilly	1 M euros (2010)	11	développement de la culture cellulaire, des thérapies cellulaires innovantes et des approches immunologiques. Les services proposés couvrent : la R&D et la faisabilité, le développement pharmaceutique, la fabrication et le contrôle de lots d'essais cliniques et commerciaux, les tests immunologiques
BIOMNIS	Lyon	180 M euros (2011)	980	laboratoire d'analyse de biologie médicale spécialisée, couvrant de larges domaines d'expertise dont la recherche clinique
CapEval Pharma SARL	Archamps	-	3	services de consulting depuis le développement préclinique précoce jusqu'à la clinique, en particulier dans les secteurs de sécurité du médicament, toxicologie, pharmacologie, ophtalmologie, ADME/métabolisme/pharmacocinétique, développement analytique, Assurance

				Qualité, CMC-Affaires Réglementaires et Conformité
CAVISKILLS	Vaulx en velin	-	5	Conception et commercialisation des dispositifs médicaux destinés à améliorer le rapport efficacité/toxicité dans la délivrance de médicaments
cirma	Marcy l'Etoile	88 k euros (2011)	3	Valorisation de nouveaux dispositifs instrumentaux et méthodologiques pour pouvoir utiliser l'IRM à bas champ comme outil de diagnostic dans les pathologies animales
CLININFO SA	Lyon	750 k euros (2010)	15	Gestion informatique des études cliniques (gestion technique de grands essais multicentriques, réalisation de logiciels spécifiques...)
CREABIO RHONE ALPES	Lyon	nc	6	Conception et exécution d'études cliniques (sous la marque CreaBio Clinical Researc)
CTI-BIOTECH	Meyzieu	320 k euros (2012)	4	recherche sur les cellules souches adultes (moelle osseuse, graisse) et issues du cordon ombilical, pour la régénération et la reconstruction des tissus.
CYNBIOSE	Marcy l'Etoile	576 k euros (2010)	5	Plateforme d'évaluations précliniques dédiée à l'utilisation des modèles primates et destinée aux besoins de l'industrie pharmaceutique, des sociétés de biotechnologie et des instituts de recherche privé et public.
DERMSCAN	Villeurbanne	7,948 M euros (2011)	70	Centre d'essais cliniques / CRO. Evaluation de l'efficacité et la tolérance ainsi que de l'analyse sensorielle des produits cosmétiques et dermopharmaceutiques, compléments alimentaires, cosmétotextiles, dispositifs médicaux externes, et appareils électriques et mécaniques.
EBV Biotech	(incubé chez Créalys)	-	-	Développement d'un outil diagnostic couplé à une immunothérapie préventive et curative pour les cancers associés au virus Epstein-Barr (EBV)
Ecrins Therapeutics	La Tronche	50 k euros (2011)	7	découverte et le développement de nouvelles petites molécules pour la thérapie contre le cancer (développement de ses candidats médicaments de la phase préclinique jusqu'aux essais cliniques de phase II)
EDAP TMS France	Vaulx-en-velin	17 M euros (2010)	90	Développement, fabrication et commercialisation d'équipements médicaux de haute technologie. Spécialiste des ultrasons thérapeutiques
ERYtech Pharma	Lyon	-	39	Activité de R&D préclinique et clinique pour ses propres projets Partenariats avec des entreprises pharmaceutiques pour co-développer de nouveaux

				thérapeutiques
EUROFINS OPTIMED	Gières	-	-	CRO proposant son expérience et ses services dans la gestion globale d'études cliniques, en Europe, Inde et Pays Emergents, pour les sociétés de biotechnologies, l'industrie pharmaceutique, les sociétés de matériel médical et les sociétés de l'agro-alimentaire.
EVEON	Montbonnot Saint-Martin	1,3 M euros (2012)	23	conception et le développement de solutions innovantes pour la préparation et/ou l'administration automatique de médicaments par voie parentérale. partenariats sous la forme d'études de faisabilité et de co-développement qui intègrent la définition du produit, le développement des prototypes et pré-séries, la réalisation d'une maquette, jusqu'à la commercialisation des produits.
FLAMEL Technologies	Vénissieux	32,6 M dollars (2011)	250	formulation et la libération contrôlée de principes actifs pharmaceutiques (petites molécules, peptides, protéines)
GCS-ETOILE	Lyon	1 M euros (2011)	6	Objectif de traitement de plus de 2000 patients par an Accueil d'équipes résidentes de recherche en hadronthérapie notamment dans les domaines de la radiobiologie, la dosimétrie et l'instrumentation. (ouverture en 2016)
Geneuro	Lyon	2,5 M euros (2012)	7	développement d'un traitement basé sur des anticorps monoclonaux qui ont la capacité de neutraliser les protéines pathogènes du rétrovirus (études pré-cliniques et cliniques)
IMACTIS	La Tronche	-	-	Développement et commercialisation des produits innovants pour assister le radiologue interventionnel
ImmunID Technologies	Grenoble	-	20	Développement de solutions d'immunomonitoring innovantes pour mesurer l'impact des immunothérapies sur le système immunitaire
INDICIA BIOTECHNOLOGY	Oullins	1,5 M euros (2011)	8	Accompagnement des industriels pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie dans leurs programmes de développement en proposant des solutions technologiques innovantes et de véritables outils d'aide à la décision. Évaluation du risque immunogène de candidats médicaments dans les phases précoces de développement et participation à l'évaluation de l'efficacité et la toxicité de leurs molécules
InfYnity	Ecully	125 k euros (2012)	4	Identification de nouveaux biomarqueurs d'intérêt clinique dans les maladies infectieuses et

Biomarkers				inflammatoires... Développement de tests de laboratoire utilisant ces biomarqueurs à des fins diagnostiques, pronostiques ou théranostiques
Innate Pharma	Marseille (membre de Lyonbiopôle)	-	80	Développement des médicaments d'immunothérapie innovants pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires. Développement de nouveaux anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs et les voies d'activation des cellules de l'immunité innée.
INSTITUT MERIEUX	Lyon	1400 M euros (2010)	23	Holding contrôlant les sociétés bioindustrielles bioMérieux (diagnostic in vitro), Transgene (immunothérapie) et Mérieux NutriSciences (contrôle de sécurité et de qualité des aliments, nutrition), et également ABL, société de R&D en virologie, Mérieux Développement société d'investissement dans le domaine de la santé, IMAccess au diagnostic dans les pays en développement
KENDLE	Lyon	-	21	Société de services spécialisée en recherche clinique
KHORIONYX	La Tour de Salvagny	-	1	Développement des applications médicales de la globine humaine. Implant autologue injectable pour le comblement des rides. Autres formulations pour la régénération osseuse et la cicatrisation cutanée.
Kitware	Villeurbanne	600 k euros (2012)	5	Editeur de logiciels spécialisés dans le domaine de la visualisation 3D, de l'imagerie médicale, de la vision par ordinateur et de la publication de données.
Laboratoire BIODERMA	Lyon	186 M euros (2012)	850	Développement et commercialisation, en collaboration avec les dermatologues et les centres de recherche institutionnels (CNRS, INSERM, CHU, Universités, ...) des produits dermo-cosmétiques destinés à la prescription médicale et au conseil officinal
LABORATOIRES CYCLOPHARMA	Saint Beauzire	20 M euros (2011)	100	Activité de recherche, développement, fabrication et exploitation de radiopharmaceutiques activité de recherche, développement, et commerce de matériel médical
LC2	Lentilly	2800 k euros (2012)	32	Prestations « sur mesure » dans le cadre d'essais cliniques : expertise pharmaceutique : (certification de lots (dont EU QP Release), audit pour le compte de tiers, gestion des stupéfiants & psychotropes, gestion du processus d'importation, formation) ; conditionnement primaire & externe

				(masquage, développement d'unités placebo, mise sous blisters, étiquetage, façonnage spécifique, randomisation, retraitement de lots) ; laboratoire d'analyses (contrôle qualité, développement & validation de méthodes, études de stabilité) ; logistique (achat de produits & comparateurs, stockage & expéditions Internationales, maîtrise de la chaîne du froid (positif et négatif), retours & destruction)
LXRepair	Incubé par Grain	-	-	Mise au point de tests de mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN dans la perspective de deux applications : l'évaluation de molécules pharmaceutiques censées précisément perturber ces activités de réparation et la détermination de profils de patients au cours d'une chimiothérapie ou une radiothérapie
MELLITECH SAS	Grenoble	-	6	Développement de produits à visée d'orientation, de traitement et de suivi thérapeutique dans le domaine du diabète
METABOLYS	Lyon	35 k euros (2009)	5	CRO qui prédit de façon précoce au cours du développement préclinique la sécurité et l'efficacité de candidats médicaments/produits chimiques ou biologiques en utilisant la métabolomique cellulaire
NAMSA BIOMATECH	Chasse sur rhône	11 Meuros (2011)	102	CRO proposant des services de conseil sur la qualité et la réglementaire des systèmes, d'assistance R & D, de tests non-cliniques, de recherche clinique et d'assistance post-marketing
Nano-H S.A.S.	Saint Quentin Fallavier	0,5 M euros (2010)	6	Développement d'une technologie innovante de fabrication de nouveaux matériaux, à base de nanoparticules hybrides Services de fabrication et de commercialisation de produits à base de nanoparticules.
Ninapharm	Annecy	-	75	Recherche sur les antioxydants
Olympus Biotech Europe SAS	Lyon	-	60	Développement de produits favorisant la régénération des tissus, comme des substituts osseux, du derme artificiel ou des produits dentaires.
ONCODESIGN	Dijon	-	56	Expérimentation de nouvelles thérapies anticancéreuses et réalisation de programmes de découverte en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.
PHATOPHY	Tassin la demi-lune	1 M euros	15	CRO proposant 4 types de services : des études sur animaux pour tester des produits vétérinaires avec ou sans AMM ainsi que des produits en développement pour l'homme ; le développement

				et la validation de méthodes analytiques pour le dosage de molécules dans des matrices biologiques à des fins d'études de pharmacocinétique, d'efficacité, de résidus, ... ; des contrôles de qualité sur les produits finis (médicaments ou autres), avec développement et validation de méthodes analytiques et études de stabilité et l'expertise et la rédaction de dossiers réglementaires.
PLATINE PHARMA SERVICES	Lyon	-	22	Services d'immunomonitoring à destination de l'industrie de la santé (phases précliniques et cliniques de développement des candidats médicaments, notamment la catégorie des immuno-modulateurs tels que les vaccins et les anticorps monoclonaux)
Poxel	Lyon	-	10	Développement des programmes de R&D prometteurs pour le traitement du diabète de type 2, jusqu'à la preuve du concept clinique de phase 2, étape à partir de laquelle, des accords de partenariat avec des entreprises pharmaceutiques seront envisagés.
RCTs	Lyon	2,9 M euros (2009)	30	Etudes cliniques, enquêtes pharmaco-épidémiologiques, études post-inscription.
Ricerca Biosciences SAS	Saint Germain sur l'Arbresle	-	350	CRO spécialisée dans le développement réglementaire préclinique des médicaments.
STRAGEN SERVICES SAS	Lyon	-	-	Société de services en pharmacovigilance et stratégies de développement clinique. Domaines d'expertise : maladies orphelines, médicaments génériques et dispositifs médicaux.
SynapCell	La Tronche	-	8	Développement pour l'industrie biotech et pharma de programmes de drug discovery translationnels pour évaluer le potentiel thérapeutique de candidats-médicaments pour les pathologies du SNC (épilepsie, neuroprotection et plasticité synaptique).
Tolerys Biolabs SAS	Archamps	-	3	Développement pharmaceutique de produits biologiques dérivés de préparations mycobactériennes dans le domaine des maladies inflammatoires chroniques et en oncologie.
Transgene SA	Illkirch-Graffenstaden	14,4 M euros (2011)	287	Conception et développement de produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses (recherche, production des lots cliniques, conduite des essais cliniques).
	Marcy l'Etoile	60 k euros	3	Recherche, développement et commercialisations

VETBIOBANK		(2012)		d'outils de thérapie cellulaire et tissulaire pour le marché vétérinaire
VOXCAN	Marcy l'Etoile	1 M euros (2011)	8	CRO réalisant des études précliniques en utilisant principalement l'imagerie médicale.