

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE

2015

THESE n°24-2015

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 OCTOBRE 2015

PAR

M^{LLE} EMELINE BLANC
NEE LE 02 SEPTEMBRE 1985
A LYON (RHONE)

CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARRETE DU 4 OCTOBRE 1988 TIENT LIEU DE
THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PLACE DE LA RECHERCHE CLINIQUE PUBLIQUE A L'HOPITAL :
Organisation et financement

JURY

Président : Mme BOULIEU Roselyne, PU – PH
Membres : Mme HILLAIRES-BUYS Dominique, MCU-PH
Mme MALBEZIN Muriel, Directeur de la DRCI
Mme BERTRAM Delphine, PH

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université
Vice-Président du Conseil d'Administration
Vice-Président du Conseil Scientifique
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. François-Noël GILLY
M. Hamda BEN HADID
M. Germain GILLET
M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
UFR d'Odontologie
Institut des Techniques de Réadaptation
Département de formation et centre de recherche
en Biologie Humaine

Directeur : M. Jérôme ETIENNE
Directeur : Mme Carole BURILLON
Directeur : Mme Christine VINCIGUERRA
Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Directeur : M. Yves MATILLON
Directeur : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies
UFR de Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)
I.U.T. LYON 1
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)
ESPE

Directeur : M. Fabien DE MARCHI
Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Directeur : M. Pascal FOURNIER
Directeur : M. Christophe VITON
Directeur : M Nicolas LEBOISNE
Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon
Doyen : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr - HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH - HDR)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

BIOPHYSIQUE

Monsieur Richard COHEN (PU - PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU - PH)
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU - PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU - PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU - PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU – PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)
Madame Léa PAYEN (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH)

PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU - PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU - PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU – PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU - PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU°)

HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU - PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU - HDR)

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU – PH - HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU – HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU PAST)

Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Monsieur Benoit BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section
Monsieur Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres de mon jury de thèse,

Madame le Professeur Roselyne BOULIEU, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et d'évaluer ce travail.

Madame le Docteur Dominique HILLAIRE-BUYS, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'attention portée à ce travail.

Madame le Directeur de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Muriel MALBEZIN, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Madame le Docteur Delphine BERTRAM,
Merci Delphine de m'avoir encadré dans ce travail. Merci de m'avoir accueillis dans ton service et ce à trois reprises. Et surtout, merci pour ta franchise et ta disponibilité.

A ma famille, en particulier mes parents qui m'ont soutenue dans des moments difficiles et m'ont permis de faire ces longues études. Merci Mam d'avoir essayé de m'expliquer certains cours de Chimie qui me paraissaient plus qu'abstraits avec tes vieux cours poussiéreux. Merci Pap à qui, il faut expliquer chaque année le parcours de chacune des pharmaciens de la famille. A ma sœur, Lolo avec qui je partage ce beau métier qui nous a permis de nous rapprocher au cours de soirées étudiantes. Au beau-frère, l'ours qui avant d'être le bof est un ami. A mes cousines, Anne-Laure, Elodie, Sandie et Sarah avec qui, il est toujours agréable de refaire le monde. A mes cousins, Bastien, Cédric et Victor qu'on continue à partager des apéros chez les uns chez les autres. Aux oncles et tantes qui m'ouvrent toujours leur porte avec plaisir et qui me chouchoutent à chaque venue, merci pour vos conseils et vos attentions. A ma grand-mère, Mac Gyver qui m'a transmis son esprit pratique. A mamy Flo, papy Louis et papy Marcel, aujourd'hui disparus sans qui je ne serai pas qui je suis.

A chat, chou, de me supporter tous les jours (je te supporte aussi). A Geneviève, Daniel, Gautier et Eloi qui m'ont accueilli naturellement dans leur famille.

A mes amis qui m'ont accompagnée au fil du temps.

Merci Aurél, Bat, Céd, Guigui et François d'être à mes côtés depuis le lycée et pour encore beaucoup d'autres moments à partager.

Merci Chrys, Raph et Steack d'avoir ce parcours qui nous est propre, qui nous a permis de nous rencontrer pour certains et qui nous a rendu plus fort. Merci Steack pour cette super collocation de près de 3 ans qui reste un super souvenir.

Aux amis des années fac. Merci d'avoir été là pour partager les moments de grands stress et de grandes joies, Alice, Caro, Chouchou, Elo, Fanny, Guigui, Ju, Kayvan, Léa, Loïc, Marie, Mel, Pit, Thibo.

Aux amis rencontrés lors de ces quatre années d'Internat, Agathe, Anaïs, Anne, Bapt, Jo, Maeva, Mat, Mélanie, Mylène, Ophélie, Sya, Tiph, Xavier.

A Alex, Anne, Cam, Cha, Chéché, Constance, Eleo, Face d'angoisse, Fred, Gary, Jason, Jeannot, Léa, Lola, Bibou, Marlène, Matt, Maumaud, Max B, Max P, Mel C (dans 5 jours D), MLP, Nico, Nono, Oliv, Oliv, Paulette, Popo, Sand C, Sand B (bientôt M), Steph, Tat, Tata, Wiki. Merci d'avoir partagé avec moi des supers vacances, des supers soirées et que ça continue surtout. A ceux que j'ai pu oublier, oups désolée.

*Aux amis des parents et aux parents des amis qui ont eu à supporter ma présence.
Charlotte, Elise, Françoise et Sylvie, avec qui je partage ma maman.*

Aux différents services qui m'ont accueilli au cours de toutes mes études de l'externat à l'internat. Merci de votre patience pour renouveler vos explications à chaque nouvelle arrivée. Je remercie le service de pharmacie de l'ICLN qui fut mon premier semestre d'interne et avec qui j'ai compris que j'avais bien choisis ma voie. Merci Xavier, Sandrine, Agnès, Fabien et toute l'équipe des préparateurs. Merci à Gabriel de m'avoir permis de m'épanouir lors de mon semestre à la DJDR. Je remercie aussi le service de la stérilisation centrale qui m'a immergé dans un monde inconnu. Un grand merci au service de la DRCl de m'avoir fait découvrir un monde parallèle, celui de la recherche clinique. Merci à Alice pour tes explications.

MEMOIRE	1
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
1. INTRODUCTION	18
2. LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	20
2.1 Cadre réglementaire	20
2.1.1 Historique	20
2.1.2 Cadre réglementaire actuel	21
2.1.2.1 Loi de santé publique du 9 août 2004 [7]	21
2.1.2.2 Bonnes pratiques cliniques [12 ;13]	22
2.1.2.3 Responsabilités de l'investigateur	23
2.1.2.4 Responsabilités du promoteur	24
2.2 Place de la France dans la recherche clinique internationale	25
2.2.1 Recherche clinique à promotion industrielle dans le contexte international [17-18]	25
2.2.2 Recherche clinique à promotion institutionnelle dans le contexte international	29
2.3 Conclusion	30
3. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE HOSPITALIERE EN FRANCE	32
3.1 Structures de soutien à la promotion des projets de recherche	32
3.1.1 Délégations de la recherche clinique et de l'innovation [22]	32
3.1.1.1 Présentation	32
3.1.1.2 Missions des DRCI	33
3.1.1.3 Financement	34
3.1.1.4 Evaluation des DRCI	34
3.1.2 Groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation [22]	34
3.1.2.1 Présentation	34
3.1.2.2 Missions	35
3.1.2.3 Financement	36
3.1.2.4 Evaluation des GIRCI	36
3.2 Structures de soutien à l'investigation clinique	36
3.2.1 Centres d'investigation clinique [22]	36
3.2.1.1 Présentation	36
3.2.1.2 Missions	38
3.2.1.3 Financement	39
3.2.1.4 Evaluation des CIC	39
3.2.2 Centres de recherche clinique [22]	40
3.2.2.1 Présentation	40
3.2.2.2 Missions	41
3.2.2.3 Financement	41
3.2.2.4 Evaluation des CRC	42

3.2.3	Centres de ressources biologiques [30-34]	42
3.2.3.1	Présentation	42
3.2.3.2	Missions	42
3.2.3.3	Financement	43
3.2.3.4	Evaluation des CRB	43
3.3	Autres structures issues d'appels à projets	44
3.3.1	Centres ou réseaux thématiques de recherche et de soins	44
3.3.1.1	Présentation	44
3.3.1.2	Missions [36]	45
3.3.1.3	Financement	46
3.3.1.4	Evaluation des CTRS/RTRS	46
3.3.2	Instituts hospitalo-universitaires	46
3.3.2.1	Présentation	46
3.3.2.2	Missions	47
3.3.2.3	Financement	47
3.3.2.4	Evaluation des IHU	48
3.3.3	Départements hospitalo-universitaires et fédérations hospitalo-universitaires	48
3.3.3.1	Présentation	48
3.3.3.2	Missions	49
3.3.3.3	Financement	50
3.3.3.4	Evaluation des DHU /FHU	50
3.4	Conclusion	50
4.	MODES DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE	52
4.1	Financements publics français	52
4.1.1	Budget de la santé	53
4.1.1.1	Dotation MIGAC via l'enveloppe MERRI	53
4.1.1.2	Financement de recherche par la DGOS: appels à projets[51]	56
4.1.2	Budget du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche	67
4.1.2.1	Appels d'offres de l'agence nationale de la recherche	67
4.1.2.2	Appels d'offres de l'institut national du cancer	72
4.1.3	Appel à projets de l'agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites	80
4.1.3.1	Création de l'ANRS	80
4.1.3.2	Appel à projets	82
4.1.3.3	Essais thérapeutiques : hors procédure d'appel d'offres [84]	87
4.1.4	Appel d'offres de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	88
4.1.4.1	Création	88
4.1.4.2	Objectifs	88
4.1.4.3	Participants	89
4.1.4.4	Axes	89
4.1.4.5	Sélection	89
4.2	Financements de la Commission Européenne [88]	90
4.2.1	Thématique « santé » d'Horizon 2020	90
4.2.2	Participants	90
4.2.3	Axes de recherche	91
4.2.4	Sélection des appels à projets 2014	91
4.3	Autres modes de financement	92
4.3.1	Fondations, Associations	93
4.3.2	Appels d'offres internes	93
4.3.3	Industries pharmaceutiques	93
4.4	Conclusion	94

5. BILAN ET PERSPECTIVES	95
5.1 Financement	95
5.1.1 Importance des financements publics	95
5.1.2 Financement privé	95
5.2 Professionnalisation de la recherche clinique	96
5.2.1 Formation du médecin à la recherche	96
5.2.2 Création de nouveaux métiers	97
5.3 Evaluation de la recherche	97
5.4 Perspectives	98
6. CONCLUSION	100
7. BIBLIOGRAPHIE	102
8. ANNEXES	111
8.1 Annexe 1 : Format de lettre d'intention pour l'appel d'offres de la DGOS	111
8.2 Annexe 2 : Format de lettre d'intention appel à projets PRT-K	119

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Etapes de développement d'un médicament [1]	18
Figure 2: Ratio du nombre de patients recrutés par millions d'habitants	26
Figure 3: Nombre moyen de patients recrutés par étude	27
Figure 4: Répartition des études par phase par zone géographique en 2014	27
Figure 5: Vitesse de recrutement (nombre de patients recrutés par centre par mois) moyenne par zone géographique	28
Figure 6: Perception de la productivité de la recherche clinique en France en 2014	28
Figure 7: Perception de la qualité de l'infrastructure et du système de santé en France en 2014	29
Figure 8: Situation géographique des DRCI en 2011 [27]	33
Figure 9: Situation géographique des DIRC [27]	35
Figure 10: Situation géographique des CIC [27]	38
Figure 11 : Situation géographique des CTRS/RTRS [27]	45
Figure 12: Carte de France des différents appels à projets créant des DHU ou des FHU [43]	49
Figure 13: Schéma récapitulatif de l'organisation de la recherche clinique	50
Figure 14: Fixation de la dotation Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) [47]	52
Figure 15: Evolution du financement de l'hôpital [47]	53
Figure 16: Composition du financement MIGAC [47]	54
Figure 17: Continuum de la recherche [51]	57
Figure 18: Captures d'écran de la plateforme internet INNOVARC pour le dépôt des dossiers pour les appels d'offres de la DGOS [53]	59
Figure 19: Tranches de financement des projets retenus pour les appels d'offres de la DGOS [51]	60
Figure 20: Plan d'action 2015 ANR [67]	69
Figure 21: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission des candidatures au PHRC-K [77]	75
Figure 22: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission pour le PRME-K [78]	77
Figure 23: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission du PRT-K [80]	80
Figure 24: Captures d'écran des différentes étapes de la demande de financement aux appels à projets de l'ANRS sur la plateforme internet APOGEE [83]	87
Figure 25: Guide d'aide au montage de projets européens du CLORA [90]	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Différentes catégories de recherches cliniques	22
Tableau 2: Délai médian dans différentes étapes de la mise en place d'un essai clinique	29
Tableau 3: Récapitulatif de l'organisation de la recherche clinique hospitalière	51
Tableau 4: Répartition des différentes parts des MERRI [49]	56
Tableau 5: Montant alloué aux différents appels d'offres de la DGOS [49].....	67
Tableau 6: Appels à projets de l'année 2014 de l'ANRS [82]	81
Tableau 7: Répartition financière par domaines de recherche de l'ANRS [82]	81
Tableau 8: Répartition du financement de la recherche entre VIH et hépatites de l'ANRS [82]	81

LISTE DES ABREVIATIONS

3F	Foch FEHAP Francilien
7 ^e PCRD	7ème Programme Cadre pour la Recherche et le Développement
ACHN	Accueil de Chercheurs de Haut Niveau
AERES	Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANR	Agence Nationale de la Recherche
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AP-HM	Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Aviesan	Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CIC-BT	CIC BioThérapies
CIC-EC	CIC Epidémiologie Clinique
CIC-IT	CIC Innovations Technologiques
CIC-P	CIC Plurithématique
CIR2C	Comité International de Recherche Clinique en Cancérologie
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CLORA	Club des Organismes de Recherche Associés
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNRC	Comité National de la Recherche Clinique
Cnrs	Centre national de la recherche scientifique
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRB	Centres de Ressources Biologiques
CRC	Centres de Recherche Clinique
CSIRC	Commission Scientifique Interrégionale de la Recherche Clinique
CTRS	Centres Thématiques de Recherche et de Soins
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DHU	Département Hospitalo-Universitaire
DIRC	Délégation Interrégionales à la Recherche Clinique
DM	Dispositifs médicaux
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DRC	Délégation de la Recherche Clinique
DRCI	Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EMA	European MEdicines Agency

EPST	Etablissements Publics à caractère Scientifique et Technologique
ESPIC	Etablissement de Santé Privés d'Intérêt Collectif
FHU	Fédération Hospitalo-Universitaire
GCS	Groupe de Coopération Sanitaire
GIRCI	Groupement Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation
HAS	Haute Autorité de Santé
HCERES	Haut Conseil d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
HCL	Hospices Civils de Lyon
HPS	Hors Produit de Santé
ICH	International Conference on Harmonisation
IHU	Institut Hospital-Universitaire
INCa	Institut National du Cancer
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
JCJC	Jeunes Chercheuses Jeunes Chercheurs
Leem	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MCO	Médecine, Chirurgie et Obstétrique
MERRI	Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
MRSEI	Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux
ODAMCO	Objectif des Dépenses d'Assurance maladie relatif aux activités Médecine Chirurgie et Obstétrique
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PACES	Première Année Commune des Etudes de Santé
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PHRC-K	Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie
PHRC-N	Programme Hospitalier de Recherche Clinique National
PHRC-I	Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional
PHRI	Programme Hospitalier de Recherche Infirmière
PHRIP	Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PRC	Programme de Recherche Collaborative
PRCE	Programme de Recherche Collaborative Entreprise
PRCI	Programme de Recherche Collaborative Internationale
PREQHOS	Programme de REcherche sur la Qualité HOSpitalière
PREPS	Programme de REcherche sur la Performance du Système de soins
PRME	Programme de Recherche Médico-Economique
PRME-K	Programme de Recherche Médico-Economique en cancérologie
PRTS	Programme de Recherche Translationnelle en Santé
PRT-K	Programme de Recherche Translationnelle en cancérologie
PSTIC	Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Couteuses
PSTIC-K	Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Couteuses en cancérologie

RBM	Recherche Bio Médicale
RTRS	Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins
SHS	Sciences Humaines et Sociales
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SIGAPS	Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
SIGREC	Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
UE	Union Européenne
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. INTRODUCTION

Une dizaine d'années s'écoule, en moyenne, entre la découverte scientifique et la mise à disposition d'un produit de santé sur le marché, conséquence d'un long parcours scientifique et réglementaire. Au cœur du processus, il y a bien sûr les études pré-cliniques réalisées chez l'animal mais surtout les essais cliniques qui constituent des étapes incontournables pour évaluer l'efficacité et la sécurité des produits de santé (figure 1).

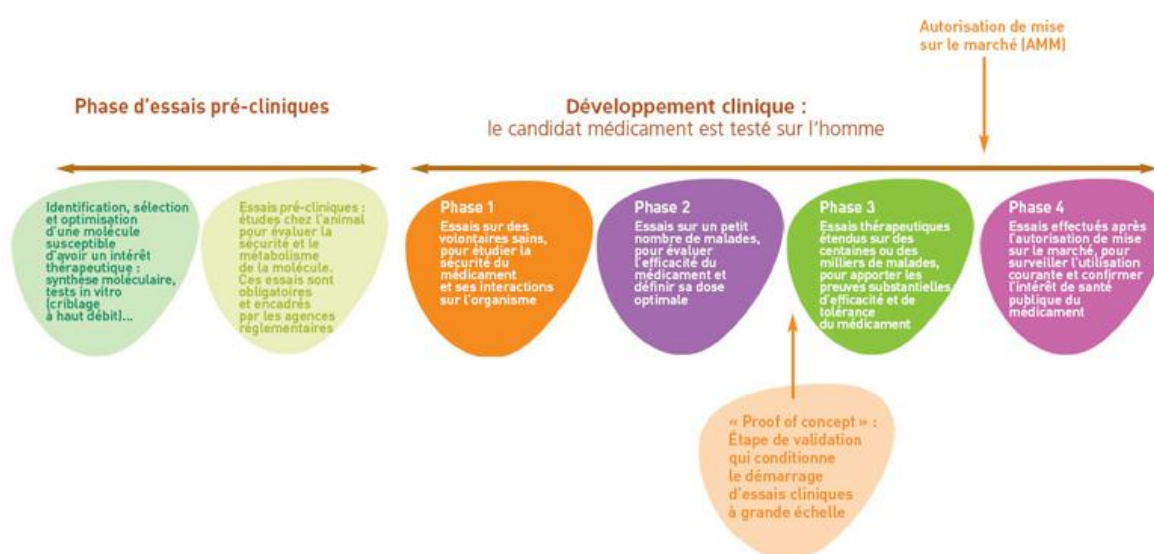


Figure 1: Etapes de développement d'un médicament [1]

La recherche clinique permet de mieux comprendre, prévenir, diagnostiquer ou traiter les maladies. Son sujet est l'être humain, qu'il soit malade ou volontaire sain, et elle bénéficie d'un encadrement législatif strict. La recherche clinique est indispensable à l'évolution de la prise en charge des patients et au progrès médical.

Que l'initiateur de la recherche soit un industriel ou un institutionnel, la recherche clinique se fait très majoritairement en milieu hospitalier, le plus souvent en milieu hospitalo-universitaire, exception faite de quelques unités de phase I.

L'objectif de ce travail est, sans être exhaustif, de rassembler l'ensemble des informations relatives à la recherche clinique pour les aspects :

- réglementaire ;
- organisation et fonctionnement ;
- financement.

Le système de la recherche clinique en France sera donc décrit et analysé. Le cadre réglementaire de la recherche clinique en France sera brièvement rappelé avec une chronologie des différents textes législatifs puis une description du cadre actuel. Sera aussi présentée, la place de la France au sein de la recherche clinique internationale au travers de deux enquêtes de 2014.

Dans un second temps, l'organisation et le fonctionnement de la recherche clinique hospitalière française seront décrits. Chaque structure sera détaillée en précisant ses missions, son financement et son évaluation.

Puis, les différents modes de financement de la recherche clinique publique seront développés avec les financements nationaux comme les budgets des ministères de la santé et de la recherche, les investissements d'avenir, les financements européens et les financements privés.

Enfin, le bilan et les perspectives seront abordés, notamment l'importance des financements publics et les avantages des financements privés ainsi que la professionnalisation de la recherche clinique.

2. LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE

2.1 Cadre réglementaire

2.1.1 Historique

Après les révélations des expériences pratiquées dans les camps de concentration, le code de Nuremberg [2], en 1947 est le premier texte qui encadre l'expérimentation humaine. Ce texte définit dix conditions dont l'obligation du consentement volontaire du sujet afin de protéger les personnes qui se prêtent à la recherche. Puis, en 1964, la déclaration d'Helsinki [3] a été adoptée par l'association médicale mondiale, qui représente les médecins du monde. Elle a été modifiée neuf fois depuis, la dernière modification datant d'Octobre 2013, à Fortaleza (Brésil). Cette déclaration est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Le rôle du médecin au sein de la société, les principes de bienfaisance et de non- malfaisance dans la pratique médicale sont rappelés. Elle définit aussi la recherche médicale et son objet ainsi que le principe du consentement libre et éclairé avec liberté de refus ou de retrait du consentement. Une directive européenne relative aux essais cliniques des médicaments a été rédigée peu de temps après, puisque c'est en 1965 que la directive 65/65/CEE [4] paraît. Elle exige qu'un dossier clinique accompagne la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament. Ce dossier doit contenir les informations et les documents relatifs aux résultats des essais cliniques réalisés sur le médicament. Plus tard en 1975, la directive 75/318/CEE [5] formule des principes généraux afin d'harmoniser la constitution du dossier clinique ainsi que sa présentation.

En France, en décembre 1988, le projet de loi porté par Claude Huriet, destiné à autoriser les recherches de phase I sur les volontaires sains, voit son champ d'application étendu à toute la recherche sur l'homme, lors de la discussion de ce projet devant la commission des affaires sociales du Sénat. C'est donc la première loi, loi Huriet-Sérusclat [6], réglementant la recherche médicale en France en définissant son cadre réglementaire, ses acteurs et leurs responsabilités et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche.

2.1.2 Cadre réglementaire actuel

2.1.2.1 Loi de santé publique du 9 août 2004 [7]

La loi de santé publique du 9 août 2004 [7] et son décret d'application du 26 avril 2006 [8] est issue de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE [9]. Elle vise à harmoniser les bonnes pratiques cliniques au sein des Etats membres. De grands changements sont apportés concernant la définition des recherches cliniques et de la protection des patients.

Types de recherches cliniques

Deux différents types de recherches cliniques sont définis: les recherches non interventionnelles et les recherches interventionnelles (tableau 1).

Dans le cadre d'une recherche non interventionnelle, *«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»* [10]. Tous les actes sont pratiqués et tous les produits sont utilisés de manière habituelle. Ce sont des études épidémiologiques.

Au sein des recherches interventionnelles, sont identifiés :

- les essais de soins courants qui visent à évaluer des actes ou des stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou des traitements qui sont de pratique courante. Les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole [11].
- les recherches biomédicales (RBM) qui ont pour objectif le développement des connaissances biologiques ou médicales [12]. Au cours des RBM, une action sur la personne humaine, malade ou non, modifiant sa prise en charge est réalisée : administration de médicaments, implantation d'un dispositif, chirurgie, investigation physiologique, examens d'imagerie...

Tableau 1: Différentes catégories de recherches cliniques

LES RECHERCHES CLINIQUES		
Recherches interventionnelles		Recherches non interventionnelles
Recherches biomédicales	Recherches soins courants	
<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments • DM • Cosmétiques • Organes, tissus, produits sanguins labiles • HPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Actes/stratégies faisant l'objet d'un consensus professionnel • Modalités particulières de surveillance 	<ul style="list-style-type: none"> • Actes/produits utilisés de manière habituelle • Pas de procédure supplémentaire • DM utilisés selon notice d'instruction <p>⇒ Etudes épidémiologiques</p>

DM : Dispositif Médical. HPS : Hors Produits de Santé

Protection des participants

La présente directive prévoit l'instauration, pour protéger les participants :

- d'un avis favorable obligatoire de la part d'un comité d'éthique et de l'autorité compétente de Santé: l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour la France ;
- d'un contrôle qualité pour vérifier l'application des bonnes pratiques cliniques et la gestion correcte des données ;
- d'un système européen de surveillance des effets indésirables ;
- d'un promoteur unique européen.

De plus, avec cette loi, les «Bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales sur des médicaments à usage humain» sont devenues opposables [13].

2.1.2.2 Bonnes pratiques cliniques [12 ;13]

A l'initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, l'« International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) travaille à l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament. Ses groupes de travail ont produit différentes recommandations, dont les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) «E6: Good Clinical Practice consolidated Guideline » [14] internationalement reconnues. Des résultats de qualité sont assurés par ce standard international éthique et scientifique relatif à la conduite des essais cliniques. En France, la publication au Journal officiel des BPC pour

les essais des médicaments [13], a permis d'inscrire dans la loi les règles à adopter à chaque étape de la mise en œuvre d'une RBM. Les BPC sont l'ensemble des procédures à mettre en place dans les essais cliniques pour assurer l'authenticité et la qualité des données scientifiques ainsi que le respect des règles éthiques. Les BPC s'appliquent à tous les essais cliniques de médicaments, y compris les essais sur volontaires sains. Les laboratoires pharmaceutiques ont souvent rédigé, dans ce contexte, des procédures opératoires standard qui définissent le rôle et les obligations des différents intervenants dans un essai clinique.

Remarque : Les DM ne sont pas inclus.

Selon les BPC, une étude doit répondre à quatre points essentiels :

- le recueil du consentement éclairé des patients ;
- la rédaction d'un protocole ;
- un suivi rigoureux des sujets inclus ;
- une analyse des résultats par des méthodes statistiques adaptées.

Tout comme le décret du 26 avril 2006 [8], les BPC précisent les responsabilités respectives de l'investigateur et du promoteur.

2.1.2.3 Responsabilités de l'investigateur

Conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique [12], « le (ou les) investigateur(s) est (sont) la (ou les) personne(s) physique(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la réalisation de la recherche ».

Avant le début de l'étude, l'investigateur s'engage à :

- justifier d'une compétence appropriée pour respecter les dispositions législatives et réglementaires en vigueur ainsi que les BPC via un curriculum vitae à jour, daté et signé ;
- connaître le ou les médicaments expérimentaux, le protocole, et la brochure pour l'investigateur ou le résumé des caractéristiques du produit ;
- assurer au promoteur ou aux personnes dûment mandatées par lui de réaliser le suivi de la recherche, le contrôle de sa qualité et son audit ;
- former les collaborateurs éventuels (co-investigateurs, médecins, infirmières, secrétaires) ;

- informer et recueillir le consentement des personnes qui se prêtent à la RBM.

Pendant la recherche, il

- est responsable sur le lieu de recherches de la gestion des médicaments expérimentaux ;
- suit les éventuelles procédures de tirage au sort et s'assure que la levée de l'insu n'a lieu que dans les conditions décrites dans le protocole ;
- s'assure que les données, fournies au promoteur dans les cahiers d'observation et les rapports requis, sont exactes, complètes et lisibles ;
- déclare au promoteur les événements indésirables graves et les faits nouveaux de sécurité ;
- respecte la confidentialité des données ne permettant pas une identification directe.

A la fin de la recherche, un rapport final de la recherche est rédigé, signé par le promoteur et l'investigateur acceptant la validité des données. Les documents de l'étude sont archivés pendant 15 ans dans le centre investigateur.

2.1.2.4 Responsabilités du promoteur

Selon l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique [12], « le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une RBM sur l'être humain, en assure la gestion, et vérifie que son financement est prévu ».

Avant de débiter l'étude, le promoteur :

- souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ;
- est responsable de la sélection du ou des investigateurs ainsi que des personnes intervenant dans la recherche de la conception du protocole à l'analyse des résultats ;
- doit avec l'investigateur, réaliser les documents nécessaires pour la bonne conduite de l'étude : protocole, cahier d'observation, consentements... ;
- demande l'autorisation de l'ANSM, et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) concerné ;
- met à disposition gratuitement les médicaments expérimentaux.

Pendant la recherche, le promoteur :

- s'assure que les données sont gérées de façon confidentielle et utilisées par des personnes autorisées.

- évalue de façon continue la sécurité des médicaments expérimentaux : registre détaillé de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs, déclaration des effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux aux CPP et à l'ANSM, rédaction d'un rapport annuel de sécurité pour le CPP et l'ANSM.

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, le promoteur établit et signe, avec le (ou les) investigateur(s) (en cas d'essai multicentrique) un rapport final. Tous les investigateurs sont informés par le promoteur des résultats de la recherche.

Après la fin de l'étude, investigateurs et promoteur doivent conserver l'ensemble des données et archiver tous les documents de l'essai pendant une période de 15 ans.

2.2 Place de la France dans la recherche clinique internationale

En 2011, l'ANSM constate une diminution de 40% des déclarations des essais cliniques sur le médicament par rapport à 1998 [15].

Au sein des Etats membres, la Commission européenne constate une diminution de 13% du nombre d'essais cliniques autorisés entre 2007 et 2011. Cette diminution est plus marquée pour les essais à promotion industrielle (21%) que pour les essais institutionnels (11%) [16]. La situation en France est donc comparable à celle de l'Europe. Ainsi, se pose la question de l'attractivité de la France et de l'Europe pour la recherche clinique internationale.

2.2.1 Recherche clinique à promotion industrielle dans le contexte international [17-18]

En 2014, les entreprises du médicament (Leem) ont lancé une enquête sur la place de la France dans la recherche clinique industrielle internationale. Les objectifs de cette étude sont triples :

- montrer les avantages français en renforçant l'image de compétitivité auprès des maisons mères, comparativement aux autres grands pays européens ;

- comparer les résultats à ceux des enquêtes précédentes, effectuées tous les 2 ans depuis 2002 permettant de maintenir une base de données unique en Europe sur les essais cliniques internationaux incluant la participation de la France ;
- suivre les tendances et les évolutions liées à la mise en place des nouvelles réglementations ;
- contribuer à la réorganisation de la recherche clinique en France.

Pour réaliser cette enquête, portant sur près de 600 essais cliniques, 36 laboratoires dont les 15 plus importants au monde en termes de chiffres d'affaires ont été interrogés. Ces sociétés représentent 67% du marché français.

Cette enquête pointe certaines fragilités.

La France voit son classement diminuer entre l'enquête 2012 et 2014. Ainsi, en 2014, la France recrute en moyenne 140 patients par millions d'habitants ; soit 150 de moins par rapport à 2010 (291) et 100 de moins par rapport à 2012. Ceci peut être vu comme un signe de dégradation de la situation de la France. En 2014, ce chiffre est identique à la moyenne européenne (139.9) mais inférieur à la Scandinavie (298), à l'Espagne (188), à l'Allemagne (147) et, au niveau international, au Canada (262). Les années précédentes, la situation de la France était bien supérieure à la moyenne européenne (246 vs 177 en 2012 et 291 vs 207 en 2010) (figure 2). Par contre, si nous regardons le nombre de patients recrutés par étude, la France conserve sa place entre 2010 et 2012 (7^{ème} place) puis chute en 2014 (12^{ème} place). Dans chaque essai industriel, la France incluait en moyenne 38 patients par étude en 2012 contre 58 en 2010. En 2014, la France inclut 23 patients par étude en moyenne (figure 3).

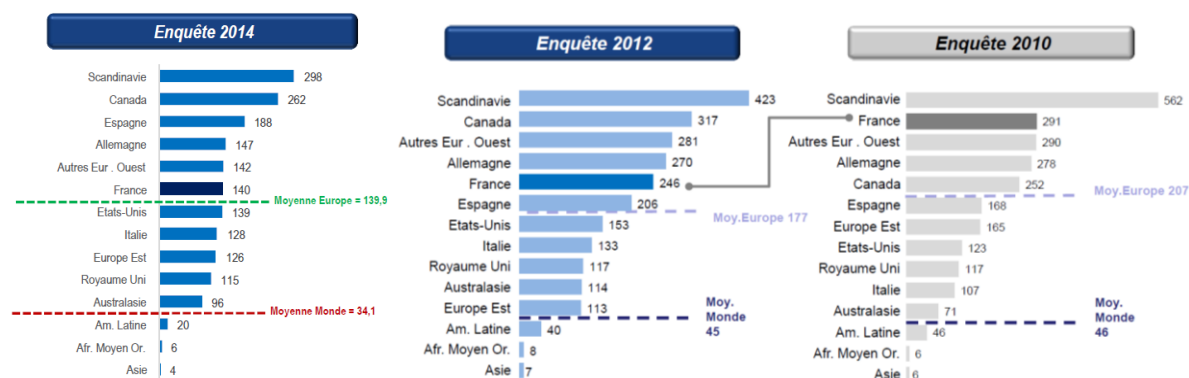


Figure 2: Ratio du nombre de patients recrutés par millions d'habitants

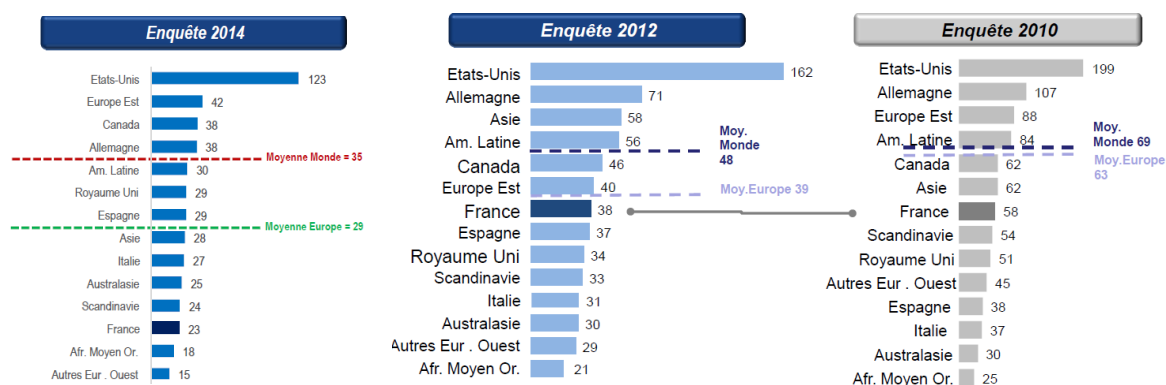


Figure 3: Nombre moyen de patients recrutés par étude

En 2014, en Europe, la France se classe première pour les études de phase I/II tout comme pour le nombre total d'études réalisées (figure 4).

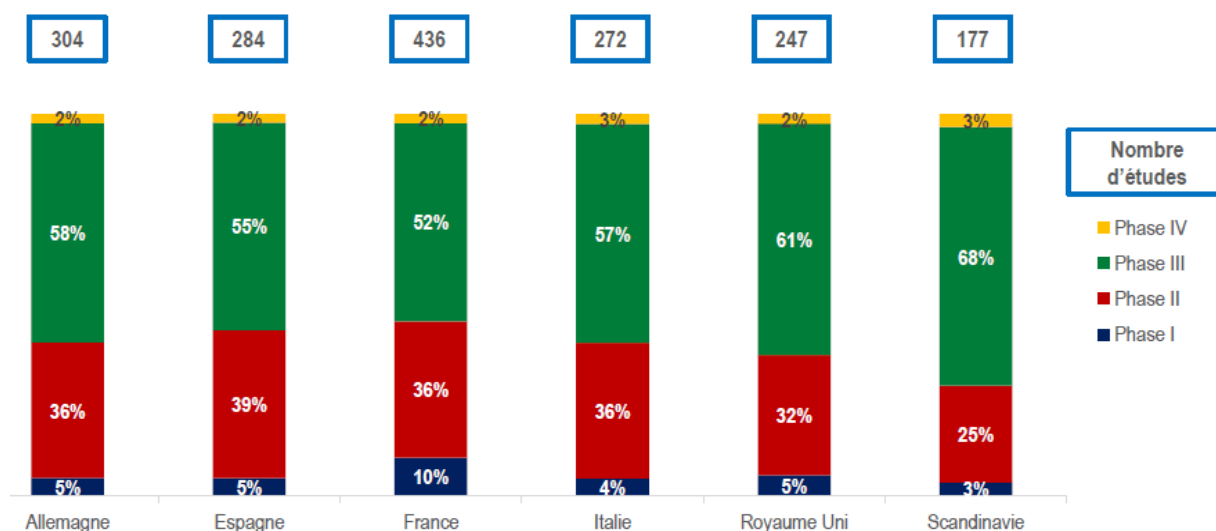


Figure 4: Répartition des études par phase par zone géographique en 2014

Entre 2010 et 2014, la vitesse de recrutement, c'est-à-dire le nombre de patient recrutés par centre et par mois a diminué de 2,6 à 0,9 à l'échelle mondiale, et la France suit la même tendance (figure 5).

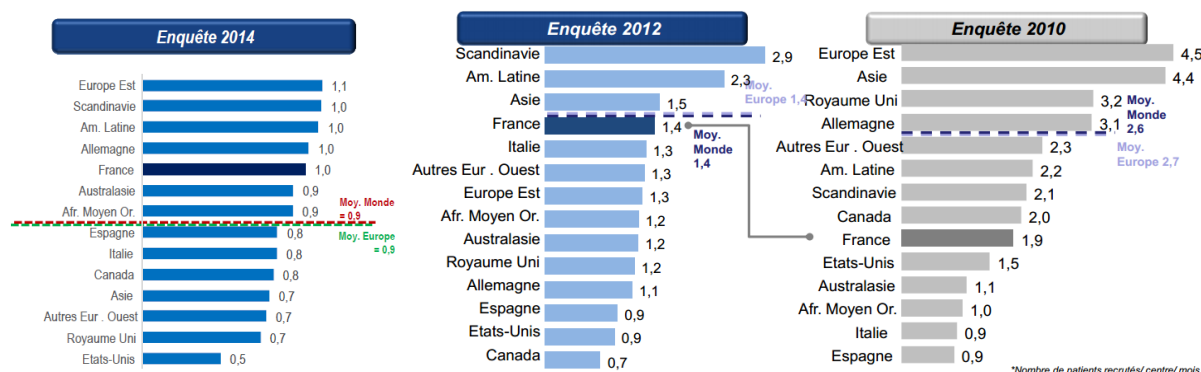


Figure 5: Vitesse de recrutement (nombre de patients recrutés par centre par mois) moyenne par zone géographique

L'enquête du Leem a montré qu'au niveau international, la productivité de la France reste peu visible à l'exception de l'attractivité du coût de développement clinique. En termes de coût, les pays les plus attractifs sont les pays de l'Europe de l'Est et l'Espagne suivi par l'Italie et la France. La France se trouve en retrait en termes de qualité des investigateurs, de vitesse de recrutement et de cohérence avec les objectifs de recrutement (figure 6). Des efforts sont à fournir sur l'organisation en recherche clinique et les démarches administratives. En effet, la France reste pénalisée par la complexité de l'organisation de la recherche: pléthore de structures, de supports contractuels, d'autorisations administratives moins évidentes que dans d'autres pays européens comme l'Allemagne, l'Espagne ou la Scandinavie (figure 7).

En revanche, la France se distingue pour sa qualité de prise en charge médicale.

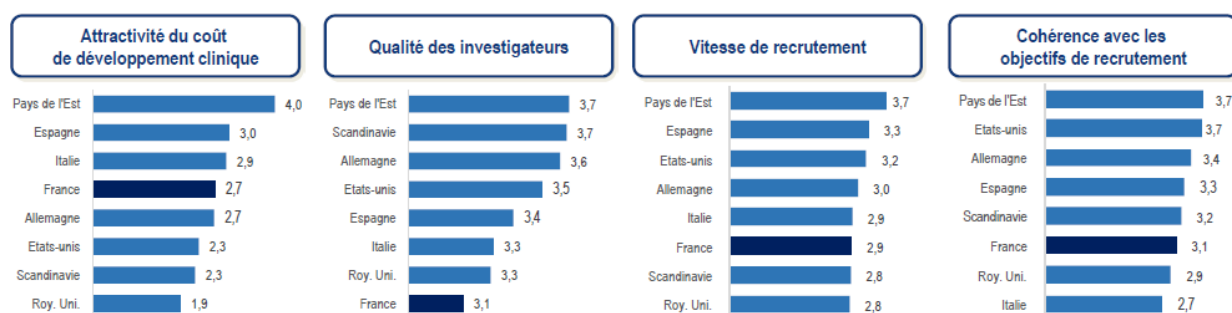


Figure 6: Perception de la productivité de la recherche clinique en France en 2014

Les résultats présentés par région du monde correspondent aux moyennes des scores obtenus par les pays composant cette région, pour chacun des critères considérés.

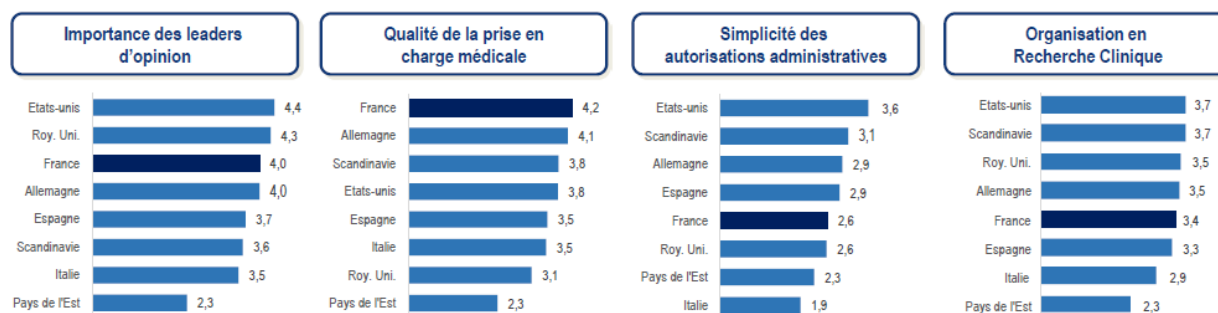


Figure 7: Perception de la qualité de l'infrastructure et du système de santé en France en 2014

Les résultats présentés par région du monde correspondent aux moyennes des scores obtenus par les pays composant cette région, pour chacun des critères considérés.

Les laboratoires pharmaceutiques déplorent également un allongement des délais de l'ANSM pour autoriser un essai clinique (55 jours versus 49 jours) ainsi que des délais d'évaluation par les CPP (62 jours à 54 jours) même si une amélioration a été constatée entre 2010 et 2012 (tableau 2).

Tableau 2: Délai médian dans différentes étapes de la mise en place d'un essai clinique

enquête	2010	2012	2014
Délai médian en jours entre la soumission et l'autorisation par l'ANSM	56	49	55
Délai médian en jours entre la soumission et l'approbation par le CPP	51	54	62

2.2.2 Recherche clinique à promotion institutionnelle dans le contexte international

Suite à une demande de l'ANSM pour évaluer le nombre d'études de médicaments à promotion institutionnelle et ouvertes depuis 2010 comportant au moins un autre pays de l'Union Européenne (UE), une enquête a été réalisée fin 2014 auprès de 40 promoteurs institutionnels [19]. Les résultats sont les suivants : sur 1 231 études, seules 8% sont des études internationales et ces dernières sont réalisées par 40% des promoteurs institutionnels.

L'effort produit reste donc franco-français alors que le même investissement ouvert à l'international serait bénéfique pour l'attractivité de la France. Il reste donc une marge de progression à la France pour développer les projets internationaux.

2.3 Conclusion

Au cours du temps de nombreux textes réglementaires ont été mis en place que ce soit aux niveaux national, européen et mondial. L'objectif principal des lois en matière de recherche clinique est la protection des personnes. Dès 1947, la notion de consentement volontaire apparaît.

Il est primordial que les législations soient équivalentes à travers le monde afin de respecter les personnes qui se prêtent à la recherche. En effet, des inégalités de contraintes dans la mise en place d'une recherche peuvent favoriser la réalisation d'études moins sécuritaires pour les patients.

La réglementation en vigueur en Europe est la directive de 2001 [9] concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des BPC dans la conduite des essais cliniques.

L'harmonisation des processus d'autorisation des essais cliniques dans les différents pays tant attendue, n'a malheureusement pas été effective, comme en témoigne les enquêtes du Leem via un item sur la simplicité des autorisations administratives [17-18].

Suite à un constat alarmant de la Commission européenne [20] sur la baisse des demandes d'autorisation d'essais cliniques en Europe, l'augmentation des coûts de réalisation des essais cliniques et l'augmentation des délais de démarrage des essais cliniques, la directive de 2001 a été révisée et modifiée sous forme de règlement européen. Ce dispositif législatif permet une application uniforme sans interprétation au niveau national de la réglementation des essais cliniques. Un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain est paru en avril 2014 (application en 2016) [21].

Les nouveautés sont :

- l'unicité du dossier de demande d'autorisation en Europe ;
- le principe de l'évaluation partagée entre les autorités compétentes des Etats membres concernés par l'essai ;
- un avis unique par Etat membre.

La réussite de l'application du nouveau règlement européen représente un enjeu majeur d'attractivité pour la France et pour l'Europe en simplifiant l'organisation de la recherche.

Dans la suite de ce travail, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'organisation actuelle de la recherche clinique à l'hôpital, dans la mesure où la recherche clinique se déroule majoritairement au sein du milieu hospitalier.

3. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE HOSPITALIERE EN FRANCE

Nous décrirons dans cette partie les différentes structures qui participent à l'organisation de la recherche clinique.

Il existe des structures dites de soutien à la promotion, de soutien à l'investigation mais également des structures qui font le lien entre l'université et l'hôpital permettant de passer plus facilement de la recherche fondamentale à la recherche clinique, i.e. la recherche translationnelle.

3.1 Structures de soutien à la promotion des projets de recherche

Nous avons vu précédemment dans le paragraphe 2.1.2.4, les responsabilités qui incombent aux promoteurs. Dans cette partie, nous verrons les structures de soutien à la promotion qui permettent le respect et l'application de ces responsabilités.

3.1.1 Délégations de la recherche clinique et de l'innovation [22]

3.1.1.1 Présentation

Au début des années 90, les Délégations de la Recherche Clinique (DRC) ont été créées et sont devenues en 2006 les Délégations de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) [23]. Elles sont identifiées et financées au sein des établissements de santé qui assurent la promotion d'essais cliniques et qui justifient d'un niveau d'activité significatif en recherche clinique.

En 2011, il existait une DRCI par Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) soit 30 DRCI (figure 8). Avec la circulaire ministérielle du 29 juillet 2011 [22], le monopole se termine et le nombre de DRCI labellisées et financées passe à 44 puis à 48 [24]. Ces nouvelles DRCI sont créées au sein des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), des gros Centres Hospitaliers (CH), ou des Etablissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif (ESPIC) et au sein de Groupements de Coopération Sanitaire (GCS) par exemple UNICANCER.

3.1.1.2 Missions des DRCI

- contrôle qualité – vigilance ;
- soutien méthodologique et montage des projets ;
- data management et bio statistiques ;
- coordination des essais mis en place par des promoteurs industriels et académiques ;
- suivi des financements projets ;
- assurance de la cohérence de l'ensemble des structures de recherche et investigation ;
- participation à la politique de recherche en lien avec l'université et les Établissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (EPST) ;
- développement de l'innovation : recensement, évaluation et promotion ;
- mise en place d'unité d'évaluation médico-économique.

3.1.1.3 Financement

Sous réserve de l'atteinte d'un certain seuil (combinaison d'indicateurs de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)), toutes les catégories d'établissements de santé peuvent bénéficier d'un financement de DRCI. Ces crédits (la part variable de la dotation des Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation des établissements de santé (MERRI)) sont essentiellement destinés à financer :

- des ressources humaines de métiers spécifiques à la promotion d'essais cliniques comme les membres des directions de recherche clinique et d'innovation, les datamanagers, les biostatisticiens, les pharmacovigilants, les chefs de projet, les assistants de recherche clinique moniteurs, etc. ;
- des outils comme des logiciels liés à la promotion d'essais cliniques ;
- des frais de fonctionnement (maximum 25% des charges nettes totales).

La dotation doit notamment évoluer sous l'effet d'indicateurs de performance par exemple le nombre et le type d'essais cliniques en cours promus par l'établissement et la réussite aux appels à projets nationaux de la DGOS.

En 2014, au titre de la MERRI « DRCI », 48 établissements sont ainsi financés pour un montant total de 73 281 377€ [25].

3.1.1.4 Evaluation des DRCI

La DGOS assure l'évaluation des DRCI en appréciant l'effet structurant et dynamisant pour l'établissement de ces structures (croissance des essais cliniques, nombre de services cliniques impliqués, niveau d'autofinancement sur projets, etc.).

3.1.2 Groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation [22]

3.1.2.1 Présentation

Les sept Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) initialement identifiées ont été chargées dès 2005 [26] d'assurer des missions spécifiques d'animation et de soutien à la recherche clinique et à l'innovation ne pouvant être efficacement assurées individuellement par chaque établissement de santé (figure 9).

En 2011 [22], les DIRC sont dissoutes et l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation au niveau interrégional est confié aux Groupements Inter- Régionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI).

Une convention entre tous les établissements de l'inter-région ayant une activité de recherche identifiable via les indicateurs utilisés pour les MERRI matérialise les GIRCI.

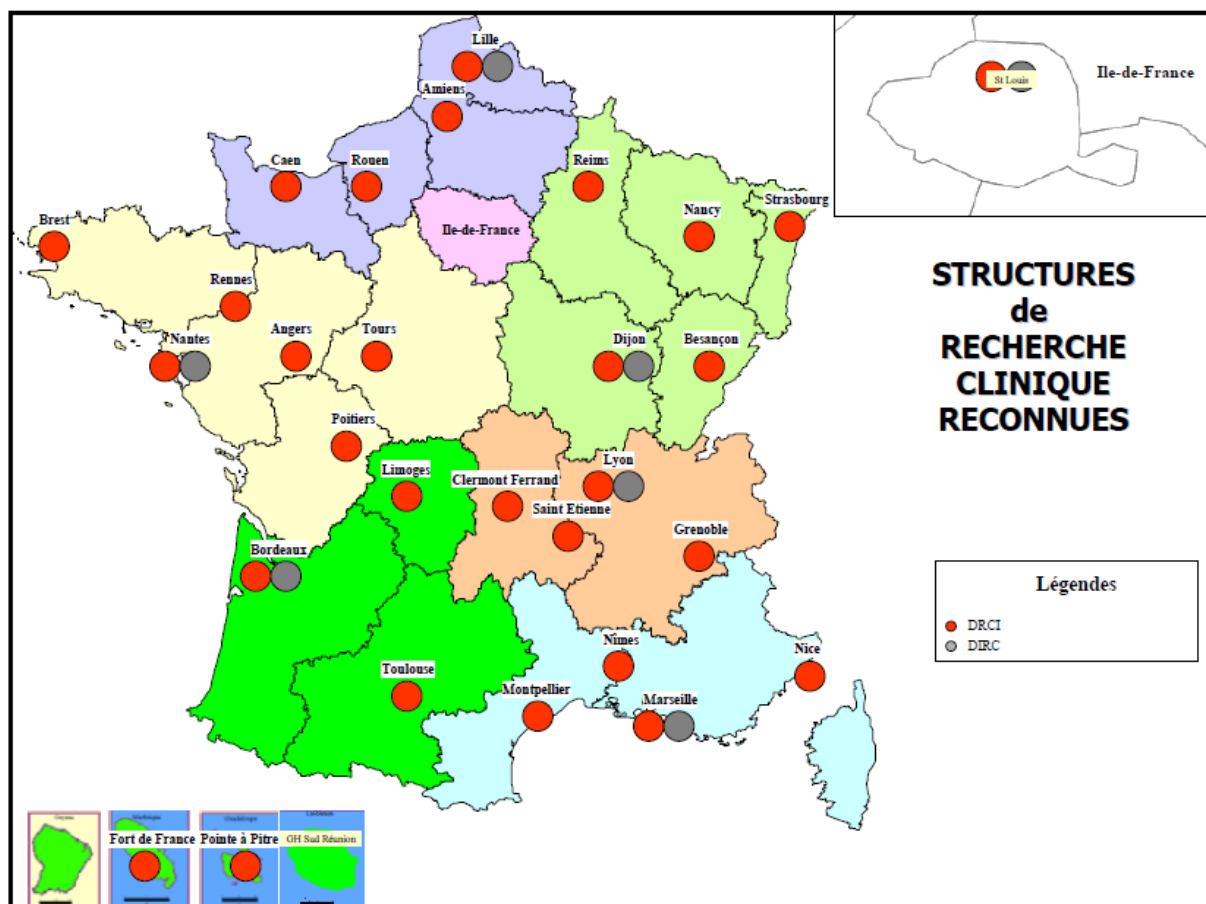


Figure 9: Situation géographique des DIRC [27]

3.1.2.2 Missions

Les GIRCI ont en charge les missions suivantes :

- formation et information des professionnels de recherche clinique ;
- aide à la réponse aux appels d'offres européens ;
- appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur (assurance-qualité, monitoring, vigilance, élaboration et diffusion de grilles communes de coûts/surcoûts) ;
- soutien à la participation des établissements de santé non universitaires aux activités de recherche ;

- gestion de l'appel à projets du Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (PHRC-I).

3.1.2.3 Financement

Dès 2012, la mise en place d'une convention matérialisant les GIRCI conditionne le montant des crédits MERRI délégués au titre de l'inter-région et au titre du PHRC-I (*in fine* un des critères de conventionnement est la mobilisation de personnels dédiés à dimension interrégionale).

Les crédits sont alloués à l'établissement siège du GIRCI indiqué dans la convention constitutive, pour la réalisation des missions précisées dans cette convention.

Les moyens doivent permettre notamment de financer :

- des postes de professionnels mutualisés au sein du GIRCI, au service de tous les établissements de l'inter-région ;
- des projets ou des actions structurelles, en particulier le financement de formations qualifiantes à destination des investigateurs et des personnels de recherche clinique et d'actions d'accompagnement pour de jeunes investigateurs ;
- des frais de fonctionnement (outils, équipements bénéficiant à l'inter-région...).

3.1.2.4 Evaluation des GIRCI

Le bureau PF4 de la DGOS évalue de façon permanente les GIRCI par leur présence lors des groupes de travail.

3.2 Structures de soutien à l'investigation clinique

3.2.1 Centres d'investigation clinique [22]

3.2.1.1 Présentation

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont placés sous la tutelle conjointe de la DGOS et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) qui en assurent la labellisation.

Les CIC sont des infrastructures de recherche prioritairement orientées sur la recherche translationnelle et sont mis à la disposition des investigateurs pour y réaliser leurs projets de

recherche en interface avec les unités de recherche fondamentale du site concerné. Ils constituent des plateformes de recherche professionnalisées. Ces structures comprennent des lits d'hospitalisation et du personnel médical par exemple.

En 2013, cinquante-quatre modules de CIC sont en place et labélisés DGOS et Inserm (figure 10) :

- 10 CIC BioThérapies (CIC-BT) qui conduisent des projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, en immunothérapie et en vaccination ;
- 9 CIC Epidémiologie Clinique (CIC-EC) sont dédiés aux études sur des études de cohortes ;
- 8 CIC Innovations Technologiques (CIC-IT) sont en charge par exemple, de l'évaluation des biomatériaux, des dispositifs médicaux, etc. utilisés pour le diagnostic ou le traitement de certaines maladies ;
- 27 CIC Plurithématiques (CIC-P) qui réalisent des études en lien avec la recherche fondamentale des unités Inserm. Ces CIC mettent à disposition des investigateurs, des compétences pour la réalisation des projets, des moyens humains dédiés (médecins, infirmières, etc.) et des moyens matériels (lits, consultations, laboratoires, etc.) nécessaires à l'investigation.

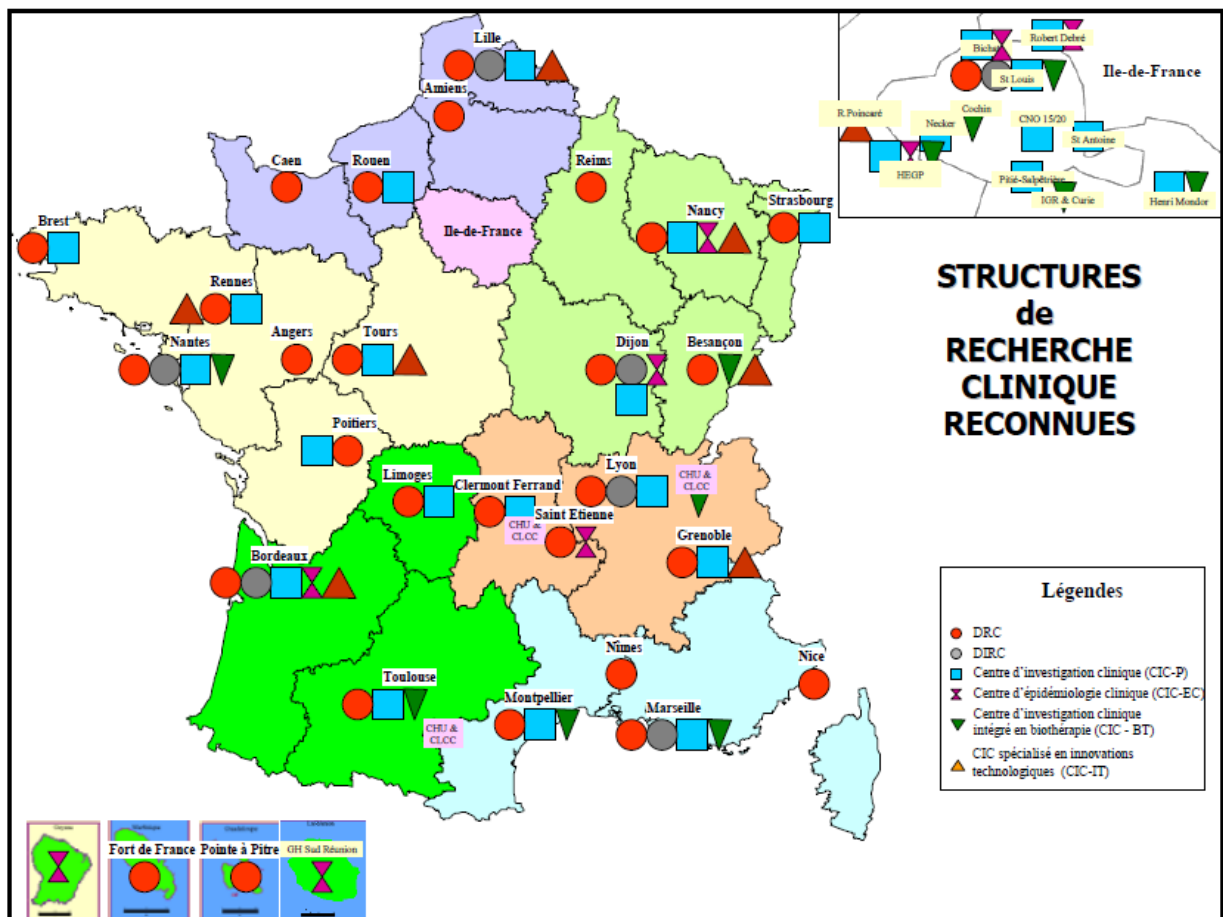


Figure 10: Situation géographique des CIC [27]

3.2.1.2 Missions

Les objectifs des CIC sont de favoriser la production de nouvelles données scientifiques grâce :

- au développement de la recherche clinique au sein de la communauté hospitalo-universitaire et des laboratoires de recherche de l'Inserm et des autres EPST ainsi que des universités ;
- à l'organisation logistique et technique pour concevoir et réaliser des projets ;
- à la formation des médecins, des pharmaciens et des professions paramédicales à la recherche clinique (application des bonnes pratiques et assurance-qualité) [28].

3.2.1.3 Financement

Ces structures sont financées parallèlement par :

- la part variable de la dotation MERRI de la DGOS ;
- des recettes sur projets ;
- parfois des subventions des collectivités territoriales.

Les financements MERRI sont essentiellement destinés à financer :

- des ressources humaines qualifiées pour les métiers de l'investigation clinique (technicien de recherche clinique, infirmiers de recherche clinique, médecins et pharmaciens délégués, etc.) ;
- des équipements et des outils nécessaires à l'investigation clinique (infrastructures telles que des lits d'investigation et leur environnement technique, etc...) ;
- des frais de fonctionnement, environ 15 à 25% des charges nettes totales.

Pour information, ont été versés, par la DGOS, 500k€ par CIC en 2011.

3.2.1.4 Evaluation des CIC

L'évaluation des CIC est confiée à le Haut Conseil d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES), ex-Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (ex-AERES) et se base sur :

- des indicateurs définis dans le cahier des charges de labellisation, notamment le nombre d'essais translationnels, d'inclusions et de publications.
- une appréciation de l'effet structurant et dynamisant du CIC sur l'établissement de santé concerné (niveau de sophistication des études, nombre de services cliniques impliqués, niveau d'autofinancement sur projets, respect du timing des inclusions, adéquation entre nombre d'inclusions prévisionnelles et d'inclusions réalisées, etc.).

Chaque CIC est soumis tous les quatre ans à une évaluation scientifique sur le modèle de l'évaluation des unités de recherche. Le comité d'évaluation est composé d'hospitalo-universitaires et de chercheurs nommés par l'Inserm et la DGOS.

3.2.2 Centres de recherche clinique [22]

3.2.2.1 Présentation

Pour l'ensemble des sites hospitaliers ne comportant pas de CIC, un appel à projets a été lancé par la DGOS [22] pour la création de plateformes de services pluri-thématiques, les Centres de Recherche Clinique (CRC). La mutualisation du personnel de recherche clinique (techniciens de recherche clinique, infirmières de recherche clinique, etc.), doit permettre d'optimiser les moyens humains en fonction du déroulement des protocoles au sein du site hospitalier.

A la différence des CIC, ils ne sont pas systématiquement adossés à des unités de recherche fondamentale.

Les vingt-huit projets de CRC retenus par la DGOS sont portés par :

- le CRC « Foch FEHAP Francilien » (3F) ;
- le regroupement du groupe hospitalier Paris Est de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et du groupe hospitalier Diaconesses-Croix-Saint-Simon à Paris ;
- l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif (Val-de-Marne) ;
- le CHU de Nice, dans une collaboration avec le centre Antoine-Lacassagne ;
- le centre Val-d'Aurelle à Montpellier ;
- le groupe hospitalier Paris Sud (Bicêtre-Béclère-Paul-Brousse) de l'AP-HP ;
- le groupe hospitalier Timone adultes-Conception de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) ;
- le centre Alexis-Vautrin à Nancy ;
- le CH d'Annecy ;
- le centre Georges-François-Leclerc à Dijon ;
- le CH intercommunal de Créteil ;
- le CH départemental de Vendée (La Roche s/Yon-Luçon-Montaigu) ;
- l'Institut Curie à Paris ;
- l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille ;
- l'Institut catholique de Lille ;
- le CHU de Reims ;
- l'hôpital Sainte-Anne à Paris ;
- le groupement hospitalier de gériatrie des Hospices civils de Lyon (HCL) ;
- le groupe hospitalier Avicenne-Jean-Verdier-René-Muret de AP-HP ;

- l'institut Bergonié à Bordeaux ;
- le CHU d'Angers ;
- l'institut de cancérologie de l'Ouest (ex-centre René-Gauducheau) à Nantes ;
- le CH du Mans ;
- le GCS Lyon cancérologie universitaire (HCL et centre Léon-Bérard) ;
- le CH régional de Metz-Thionville ;
- le groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal de AP-HP ;
- le CHU de Caen ;
- le groupement hospitalier Nord-Croix-Rousse des HCL [29].

3.2.2.2 Missions

Les missions confiées aux CRC sont les suivantes :

- d'accélérer le déroulement des essais notamment en améliorant les rythmes d'inclusion ;
- de sécuriser la prise en charge des patients dans les protocoles.

3.2.2.3 Financement

Conformément à la circulaire du 29 juillet 2011 [22], seuls les CRC labélisés sont financés par la DGOS pour une durée de 5 ans sous réserve des résultats du suivi annuel. A noter que cette dotation de 500 k€ par an sur 5 ans en part variable des MERRI de la DGOS correspond à la durée de labellisation, avec toutefois une possible remise en cause de la dotation au regard des résultats de l'évaluation annuelle.

Parallèlement à la dotation MERRI fléchée sur les CRC, les établissements perçoivent des recettes sur projets de par leur participation à des essais tant institutionnels qu'industriels, qui entrent dans le plan de financement de ces structures.

Il est possible que ces structures bénéficient de soutiens divers comme des subventions de collectivités territoriales.

3.2.2.4 Evaluation des CRC

L'évaluation se fait à cinq ans et est confiée au HCERES par la DGOS. L'évaluation porte sur :

- des indicateurs définis dans le cahier des charges de labellisation de ces structures (nombre et types d'essais, nombre d'inclusions, niveau de publication) ;
- l'appréciation de l'effet structurant et dynamisant du CRC sur l'environnement hospitalier.

3.2.3 Centres de ressources biologiques [30-34]

3.2.3.1 Présentation

Les Centres de Ressources Biologiques (CRB), également appelés "bio banques" ou "biothèques", conservent des collections d'échantillons biologiques (cellules, sang, urine, acides nucléiques, protéines, etc.) et des données cliniques associées (nature de l'échantillon, conditions de prélèvement et de conservation, informations relatives à l'état de santé du donneur, voire aux traitements réalisés, etc.), utilisées dans le cadre de programmes de recherche.

Ces centres sont constitués d'équipes scientifiques, d'équipes de soutien administratif et de matériel spécifique permettant la conservation des échantillons ainsi que le traitement informatique des données liées aux échantillons. Ils sont hébergés dans des hôpitaux ou des structures dédiées.

Les CRB et leurs collections peuvent être spécialisées (tumorothèques, neurothèques) ou encore avoir une vocation plus généraliste et concentrer des collections d'échantillons de nature variée.

3.2.3.2 Missions

Ses objectifs sont de :

- faciliter l'accès des chercheurs aux collections biologiques d'échantillons d'origine humaine et aux collections de micro-organismes ;
- valoriser les progrès scientifiques et techniques issus de recherches qui s'appuient sur les collections et favoriser le transfert des résultats de la recherche vers l'application clinique ;
- garantir l'exploitabilité des échantillons en assurant la qualité de la conservation des échantillons et la parfaite traçabilité des données associées ;

- satisfaire à la réglementation spécifique qui s'applique au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques du corps humain, aux autorisations d'import / export à des fins scientifiques et également aux modalités de consentement ou au recueil de non opposition du patient selon le cas et d'anonymat des donneurs [32].

3.2.3.3 Financement

Les CRB sont financés par la dotation MERRI pour les CRB.

Une réflexion est engagée en vue de revoir les critères de financement des CRB. Par exemple, l'obtention d'une certification pourrait devenir obligatoire pour l'éligibilité aux financements MERRI.

Les financements sont limités :

- à la prise en charge des coûts de conservation et de gestion des collections conservées en excluant celles portant sur le fonctionnement courant (activité d'examens et d'analyses...) des laboratoires gérant des collections ;
- aux charges en personnel technique pour la gestion des échantillons (technicien de laboratoire, technicien d'études cliniques) ;
- aux infrastructures de conservation ;
- aux outils de gestion (outils informatiques) ;
- aux frais de fonctionnement comme représentant 15 à 25% des charges nettes totales.

3.2.3.4 Evaluation des CRB

Le suivi des CRB est assuré par la DGOS. Pour les tumorothèques, le suivi est assuré par la DGOS et l'Institut National du Cancer (INCa).

A titre non exhaustif, les indicateurs d'évaluation des CRB peuvent être les suivants :

- mise en place d'une démarche qualité (procédures de gestion des échantillons) ;
- nombre et nature d'échantillons et de collections biologiques conservés ;
- nombre et nature d'échantillons et de collections biologiques utilisés dans des programmes de recherche ;
- nombre et nature des partenariats (conventions, contrats de cession et de mise à disposition d'échantillons biologiques) ;
- présence d'une démarche de certification.

3.3 Autres structures issues d'appels à projets

3.3.1 Centres ou réseaux thématiques de recherche et de soins

3.3.1.1 Présentation

En concertation avec le ministère de la santé, le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche a créé, le 18 avril 2006, dans le cadre de la loi de programme n°2006-450 [35] les Centres ou Réseaux Thématiques de Recherche et de Soins (CTRS ou RTRS). Ces structures ont vocation à associer des équipes scientifiques et médicales du meilleur niveau pour développer des projets instaurant une collaboration plus étroite entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et les soins innovants, pour un domaine donné. Ces CTRS ou RTRS sont le « pendant médical » des réseaux thématiques de recherche avancée qui ont vocation à associer des équipes d'excellence dans un même domaine scientifique pour les faire travailler sur un projet commun. Ces nouvelles structures ont le statut de fondation de coopération scientifique.

En 2015, on compte 9 RTRS ou CTRS (figure 11) :

- Centaure : transplantation (CHU de Nantes, HCL, AP-HP) ;
- FondaMental : réseau national de santé mentale (AP-HP) ;
- Imagine : maladies génétiques (AP-HP) ;
- Infectiopôle Sud : maladies infectieuses émergentes (AP-HM, CHU de Montpellier, CHU de Nice) ;
- NeuroDis : handicap neurologique (HCL, CHU de Grenoble, CHU de Clermont Ferrand, CHU de Saint Etienne) ;
- PremUp : grossesse et prématurité (AP-HP) ;
- Recherche et Innovation thérapeutique en cancérologie (CHU de Toulouse, CLCC Institut C. Regaud) ;
- Synergie Lyon Cancer (HCL-CLCC Léon Bérard) ;
- Voir et Entendre: handicap sensoriel (CH National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts).

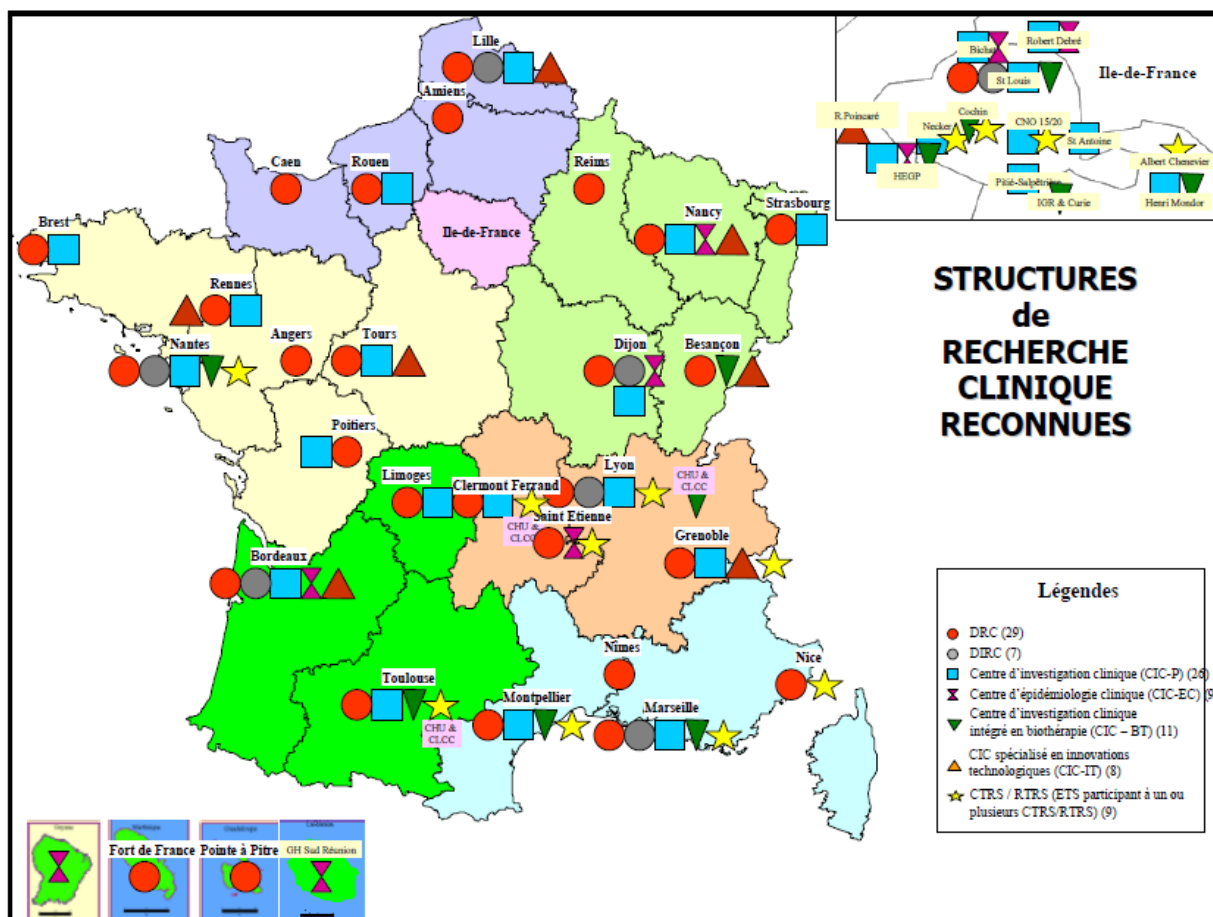


Figure 11 : Situation géographique des CTRS/RTRS [27]

3.3.1.2 Missions [36]

Les missions des CTRS/ RTRS sont de:

- réunir et fédérer les chercheurs, les enseignants, les cliniciens, tous reconnus pour l'excellence de leurs équipes, de leur exceptionnelle capacité d'innovation et pour leurs expertises complémentaires, de différents centres français, autour de projets collaboratifs ;
- accroître, au niveau international, leur visibilité et leur attractivité grâce à des collaborations inter-centres fortes et pérennes ;
- affirmer son « leadership » Européen par sa taille, son excellence, la cohérence de ses axes de recherche et par sa capacité à générer des projets structurants ;
- être un vecteur de diffusion des nouvelles connaissances ;
- mutualiser les ressources des différents centres autour d'un projet de recherche ;
- mettre en commun des moyens logistiques : par exemple des cohortes de patients.

3.3.1.3 Financement

La dotation initiale des 9 RTRS/CTRS était de 48 millions d'euros, dont environ 62 % financés par l'Etat [37].

3.3.1.4 Evaluation des CTRS/RTRS

L'évaluation de ces structures est faite par l'HCERES.

3.3.2 Instituts hospitalo-universitaires

3.3.2.1 Présentation

Les Instituts Hospital-Universitaires (IHU) sont des pôles d'excellence sur une thématique de RBM, de soins, de formation et de transfert de technologies dans le domaine de la santé. Ils rassemblent les compétences de la recherche publique et de l'industrie, dans une logique de co-investissement public-privé et de collaboration étroite entre tous les acteurs. Ces créations ont permis de mettre en œuvre les recommandations du rapport de la commission sur l'avenir des CHU du Pr. Marescaux [38].

L'IHU associe une université, un CHU et des structures de recherche publique. Il inclut un centre de recherche clinique et translationnelle ouvert aux projets émanant de partenaires publics ou privés, aboutissant à de nouveaux produits, des procédés préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques et des transferts de ces innovations dans les pratiques de soins [39].

Les six IHU retenus dans le cadre du programme Investissements d'Avenir sont les suivants:

- institut de Neurosciences Translationnelles de Paris (A-ICM), porté par l'université Pierre et Marie Curie, l'Inserm et le CHU Pitié-Salpêtrière (AP-HP) et basé à Paris (maladies du système nerveux / neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie) ;
- institut de Cardiométabolisme et de Nutrition (ICAN), porté par l'université Pierre et Marie Curie, l'Inserm et le CHU Pitié-Salpêtrière (AP-HP) et basé à Paris (maladies cardiométaboliques / nutrition, métabolisme et cardiovasculaire) ;
- institut Imagine, porté par l'université René Descartes, l'Inserm et le CHU Necker (AP-HP) et basé à Paris (maladies rares / diagnostiques, soins et santé publique, technologies pour la santé) ;

- institut de RYthmologie et modelisation Cardiaque (LIRYC), porté par l'université de Bordeaux, l'Inserm et le CHU de Bordeaux et basé à Bordeaux (maladies cardiaques / diagnostiques, soins et santé publique, technologies pour la santé) ;
- institut de Chirurgie Mini Invasive Guidée par l'Image (MIX-Surg), porté par l'université de Strasbourg, l'Inserm et le CHU de Strasbourg et basé à Strasbourg, (chirurgie personnalisée /diagnostics, soins et santé publique, technologies pour la santé) ;
- institut en maladies infectieuses (POLMIT), porté par l'université de la Méditerranée, l'Inserm et le CHU de la Timone (AP-HM) et basé à Marseille (maladies infectieuses/microbiologie, infectiologie et épidémiologie).

Outre les IHU, de nombreuses structures d'excellence ont été créées lors de cet appel à projets comme les LABEX (laboratoires d'excellence), la SATT (société d'accélération de transfert de technologie)...

3.3.2.2 Missions

Les missions des IHU sont de :

- développer la recherche translationnelle ;
- renforcer le transfert des connaissances vers la pratique médicale ;
- valoriser économiquement les découvertes et l'innovation scientifique ;
- attirer des partenariats industriels ;
- stimuler la compétitivité de la recherche en France [40].

3.3.2.3 Financement

Six projets ont été retenus en 2011 lors de l'appel à projets lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le cadre du programme « investissement d'avenir », financé par le grand emprunt national pour une enveloppe globale de 850 millions d'euros [40-41].

3.3.2.4 Evaluation des IHU

Une évaluation scientifique et économique quadriennale de la performance de l'IHU sera effectuée par l'HCERES selon une méthodologie et des critères transparents, couvrant l'ensemble des activités de l'IHU.

3.3.3 Départements hospitalo-universitaires et fédérations hospitalo-universitaires

3.3.3.1 Présentation

Complémentairement à la création des IHU, deux nouveaux types de structures hospitalo-universitaires ont vu le jour, les Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) et les Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU).

La fonction des DHU et des FHU permet à des équipes de différentes spécialités médicales de développer ensemble des projets de recherche en partant d'une problématique clinique. Ce qui est supposé avoir des conséquences favorables pour les soins et l'enseignement [42].

Le premier appel à projets, initié par l'AP-HP a permis la labellisation en 2012 de 8 projets de DHU puis, en 2013, de 8 nouveaux projets. En 2013 à Nantes, deux autres DHU ont été créés. Devant l'émergence de ces structures d'excellence, d'autres appels à projets ont été lancés dans différentes régions et ont créé des FHU (figure 12). (Le qualificatif DHU est réservé à l'APHP avec Nantes pour exception.)

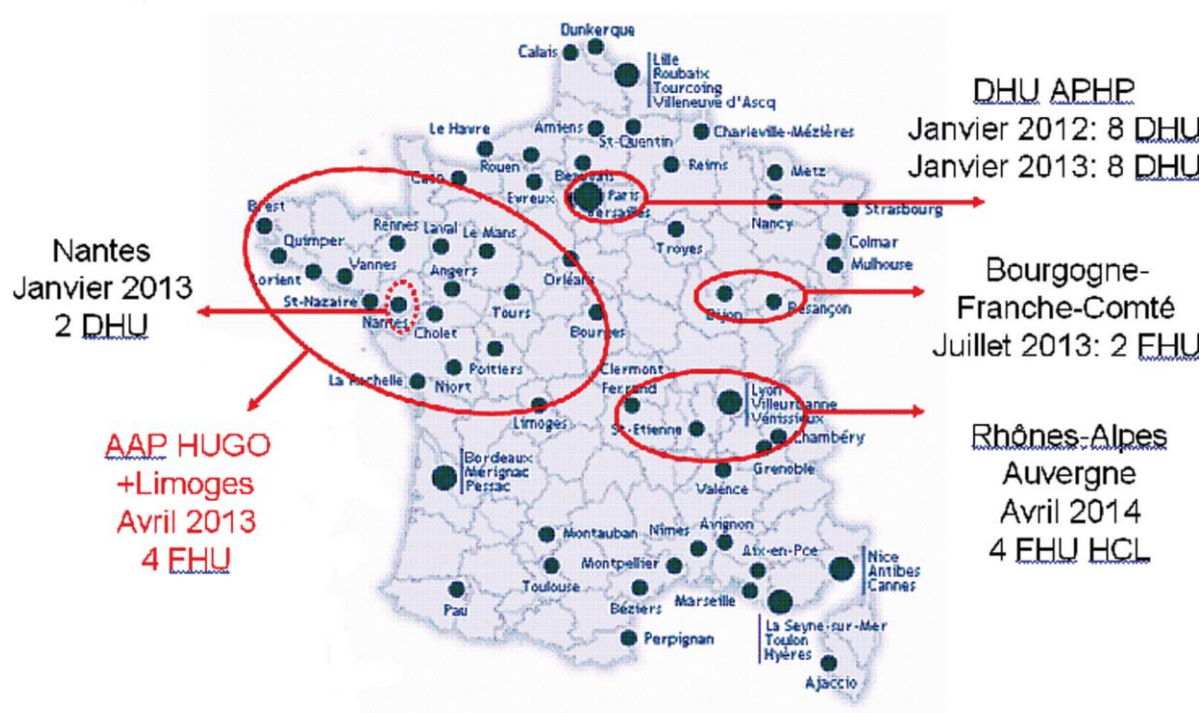


Figure 12: Carte de France des différents appels à projets créant des DHU ou des FHU [43]

Un DHU ou un FHU est l'association, au sein d'un périmètre hospitalo-universitaire donné, et autour d'une thématique de recherche, d'enseignement et de soins:

- de pôles cliniques ou médico-techniques ;
- d'universités associées à ce CHU ;
- d'unités d'organismes de recherche, membres de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan).

Un DHU ou un FHU:

- identifie une thématique précise ;
- apporte de la valeur ajoutée dans le domaine des soins, de l'enseignement et de la recherche ;
- se caractérise par son caractère innovant et structurant ;
- révèle une excellence scientifique.

3.3.3.2 Missions

Les objectifs sont:

- de renforcer l'attractivité hospitalo-universitaire des thématiques portées par le CHU et les universités, tant vis-à-vis des cliniciens que des chercheurs ;

- de favoriser le continuum recherche fondamentale – recherche clinique – soins ;
- de renforcer la continuité culturelle entre les activités de recherche, de clinique et de soins ;
- de contribuer à un regroupement géographique efficient des multiples structures [44].

3.3.3.3 Financement

Les DHU et les FHU sont financés sur appel à projets.

3.3.3.4 Evaluation des DHU /FHU

Le label DHU/FHU est attribué pour une durée de cinq ans, renouvelable à l'issue d'un processus d'évaluation qui est conduit par l'HCERES.

3.4 Conclusion

De nombreuses structures ont été mises en place afin de promouvoir la recherche clinique. Des structures permettent le respect du cadre législatif de la promotion de la recherche clinique. D'autres favorisent l'investigation. Enfin, certaines créent des pôles d'excellence entre différentes structures telles que l'hôpital et l'université afin d'être compétitives au niveau international (figure 13) (tableau 3). La multitude de structures rend le paysage de la recherche clinique complexe.

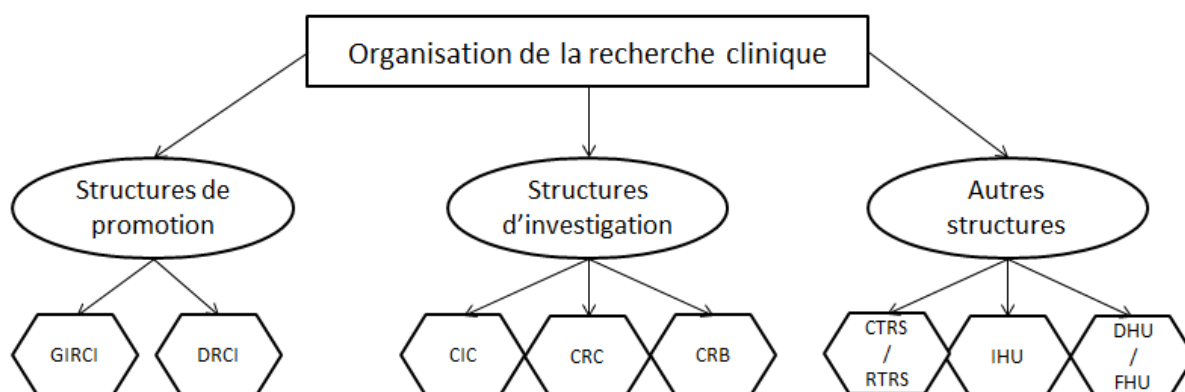


Figure 13: Schéma récapitulatif de l'organisation de la recherche clinique

Tableau 3: Récapitulatif de l'organisation de la recherche clinique hospitalière

Structures	Structures de promotion		Structures investigation			Autres structures		
	DRCI	GIRCI	CIC	CRC	CRB	CTRS/RTRS	IHU	DHU/FHU
Missions	*contrôle qualité *vigilance *data management *biostatistique *coordination *suivi de financement *cohérence des structures *innovation *médico-économie *lien avec l'université	*formation *aide pour répondre aux appels d'offres européens *appui pour mission spécifique de promotion *gestion PHRC-I	*développement de la recherche clinique *aide à la conception d'un projet *aide à la réalisation d'un projet *formation	*optimisation du déroulement des études *sécurisation de la prise en charge des patients	*accès facile aux collections biologiques *valorisation des progrès *qualité de conservation des échantillons *traçabilité des données *transfert des résultats de la recherche à la clinique	*fédération de chercheurs, d'enseignants, de cliniciens multisites, autour de projets collaboratifs *attractivité internationale * « leadership » Européen par sa taille, son excellence, la cohérence de ses axes de recherche et par sa capacité à générer des projets structurants *diffusion des connaissances nouvelles *mutualisation de ressources des différents centres autour d'un projet *mettre en commun des moyens logistiques	*recherche translationnelle *transfert de connaissances vers la pratique médicale *valorisation des découvertes et des innovations *attraction des partenaires industriels *compétitivité de la recherche française	*continuum recherche fondamentale / recherche clinique / soins *continuité culturelle *regroupement géographique efficient *attractivité hospitalo-universitaire
Financement	MERRI	MERRI	*MERRI *appels à projets *subventions territoriales	*MERRI *apels à projets *subventions territoriales	MERRI	Etat	appels à projets	appels à projets
Evaluation	DGOS	DGOS	HCERES	HCERES	DGOS	HCERES	HCERES	HCERES

4. MODES DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Les financements d'une recherche clinique sont de la responsabilité du promoteur. Lorsque la recherche est à promotion industrielle, tous les coûts sont à la charge de l'industrie pharmaceutique. Lorsqu'il s'agit d'une recherche à promotion académique (hôpital, université, EPST, associations type Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites (ANRS)...), les projets sont soumis à des appels d'offres avec éventuellement un soutien d'un laboratoire comme la fourniture de produits à titre gracieux [45].

Les contraintes techniques importantes pour une recherche de qualité et la nécessité de séparer l'activité de soins et celle de recherche imposent de trouver un financement à tout projet de recherche. La qualité de la recherche ainsi que l'adéquation des financements sont particulièrement étudiées lors des analyses aux appels d'offres [46].

4.1 Financements publics français

Le financement de la recherche institutionnelle dans les établissements de santé relève en majorité de crédits publics issus de l'assurance maladie et gérés par la DGOS. Ces crédits font partie de l'enveloppe votée chaque année dans l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) (figure 14).

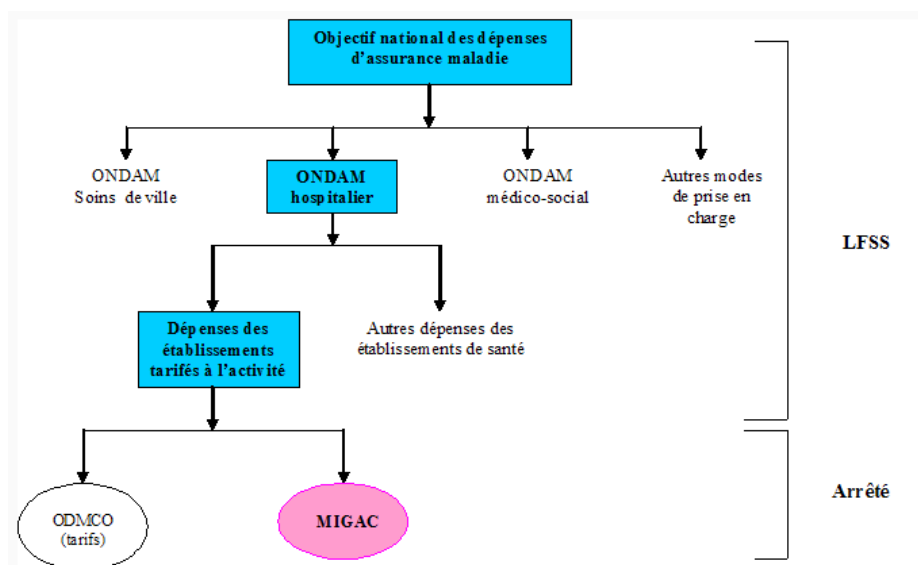


Figure 14: Fixation de la dotation Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC) [47]

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

ODMCO : Objectif des Dépenses d'Assurance maladie relatif aux activités Médecine Chirurgie et Obstétrique

Ces crédits sont issus de la dotation hospitalière destinée à financer les Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation (MIGAC), comprenant une enveloppe pour les MERRI.

D'autres types de crédits publics venant de l'Etat, des collectivités locales et de l'UE permettent aussi le financement de la recherche.

4.1.1 Budget de la santé

4.1.1.1 Dotation MIGAC via l'enveloppe MERRI

En 2004, la rémunération des établissements de santé est passée de la dotation globale à la tarification à l'activité pour les services de Médecine, de Chirurgie et d'Obstétrique (MCO). La recherche clinique ne pouvant être cotée à l'acte comme de nombreuses autres missions, c'est pourquoi la dotation MIGAC a été créée (figure 15).

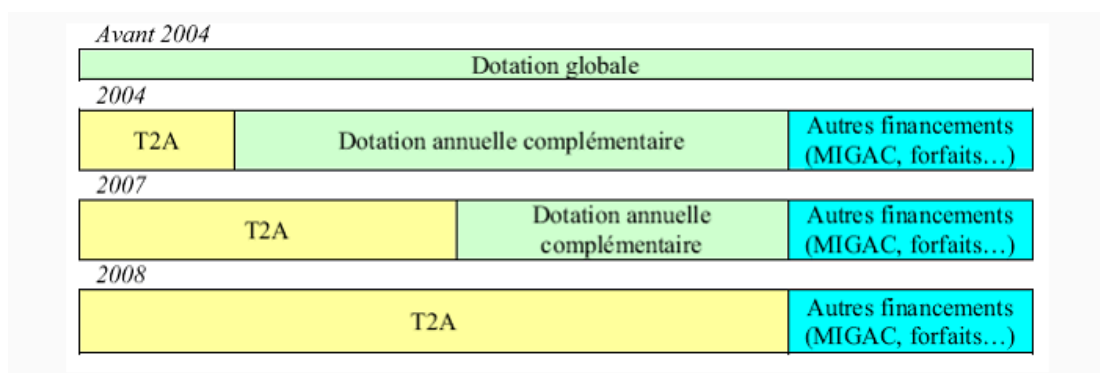


Figure 15: Evolution du financement de l'hôpital [47]

La dotation MIGAC se compose de trois parties dont l'enveloppe MERRI (figure 16).

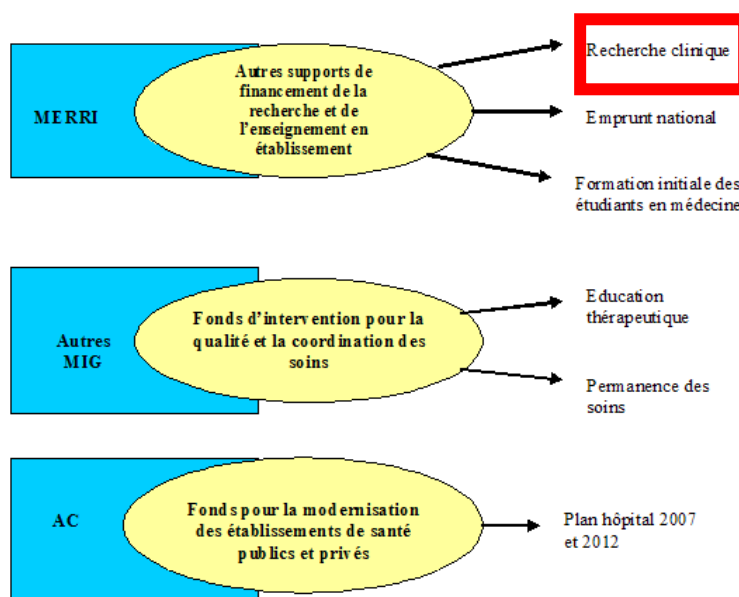


Figure 16: Composition du financement MIGAC [47]

Pour les CHU, jusqu'en 2007, l'enveloppe MERRI est répartie en deux parties : une part fixe et une part variable.

La part fixe était forfaitaire, calculée sur une base historique de 13 %, modulée en fonction de la catégorie de l'établissement. La part variable correspondait aux financements obtenus par les établissements lors d'appels d'offres.

Concernant la part fixe, des catégories ont été définies suivant un rapport IGAS "L'évaluation des conventions constitutives des centres hospitaliers et universitaires" [48] en juillet 2004, en fonction de différents indicateurs tels que, le nombre d'essai clinique, le nombre de PHRC...

Ont été distinguées trois catégories d'établissement :

- les CHU "forts chercheurs" : Paris, Lyon, Marseille, Lille, Montpellier, Strasbourg, Bordeaux, Toulouse ;
- les CHU "intermédiaires" : Nantes, Grenoble, Nice, Rennes, Nancy ;
- et les CHU "à activité émergente" : Clermont-Ferrand, Brest, Dijon, Amiens, Caen, Rouen, Tours, Angers, Poitiers, Limoges, Nîmes, Saint-Etienne, Besançon, Reims, Fort de France, Pointe à Pitre.

Les taux de 13,5%, 12% et 10,5% ont été appliqués pour chacune des catégories sur le budget MCO hors médicament et DM dont le financement fait partie de l'inscription à la liste en sus.

Le même raisonnement a été appliqué aux CLCC :

- groupe des CLCC "forts chercheurs" : Institut Gustave-Roussy, Institut Curie, Lyon, Marseille ;
- groupe des CLCC "intermédiaires" : Nice, Toulouse, Bordeaux, Nantes, Nancy, Lille, Clermont-Ferrand ;
- groupe des CLCC "à activité émergente" : Saint-Cloud, Rouen, Caen, Strasbourg, Reims, Angers, Rennes, Montpellier, Dijon.

En 2008, l'enveloppe MERRI se compose non plus de deux parties mais de trois parties: le socle fixe, la part modulable et la part variable. Le but est de stimuler le développement de la recherche, en incluant un financement en fonction de l'activité de recherche.

Le socle fixe, basé sur les charges de personnels médicaux et des services médico-techniques, garantit aux établissements un fonctionnement minimal pour développer leurs missions de recherche, d'enseignement, de référence et d'innovation.

La part modulable dépend d'indicateurs et est donc proportionnelle à l'activité de recherche.

Les indicateurs sont basés sur :

- le nombre et la qualité des publications référencées à partir du logiciel SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) qui prend en compte l' « impact factor » des revues et de l'ordre des auteurs ;
- le nombre d'étudiants hospitaliers ;
- le nombre et le type de recherche basés sur le nombre d'essais cliniques institutionnels et d'inclusions dans ces essais, calculés à partir du logiciel SIGREC (Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques).

La part variable recouvre des financements attribués à des appels à projets ministériels, le financement de structures labélisées (CIC, CRB, etc.), le financement des missions d'enseignement et de formation des personnels médicaux et paramédicaux (stages des internes) et le financement d'actes de soins non couverts par la nomenclature.

Le socle fixe tend à disparaître au profit de la part modulable et de la part variable (tableau 4) [49-50].

Tableau 4: Répartition des différentes parts des MERRI [49]

MERRI	Socle fixe	Part modulable	Part variable
2014	10,61%	57,61%	31,77%
2013	15,62%	51,50%	32,88%
2012	17,46%	38,69%	43,85%
2011	21,76%	33,45%	44,79%
2010	39,70%	45,30%	15,00%
2009	40,20%	47,60%	12,20%
2008	40,80%	48,10%	11,10%
2007	84,90%	/	15,10%
2006	87,40%	/	12,60%

En conclusion, ce modèle de financement de la recherche se base sur une logique de résultats. L'évolution du modèle de financement engendre une dispersion des crédits MERRI au détriment des gros établissements et à l'avantage des petites structures qui peuvent bénéficier d'un financement sur leur activité de recherche. Les MERRI varient chaque année, ce qui rend difficile toute anticipation sur les ressources à long terme. Un déficit d'activité de recherche a aujourd'hui une conséquence directe sur le budget de l'établissement. Il est donc nécessaire de stabiliser les modalités de financement pour que les établissements trouvent leur équilibre entre le financement des structures dites de support et la recherche médicale.

4.1.1.2 Financement de recherche par la DGOS: appels à projets[51]

Introduction

Les financements de la DGOS s'adressent aux établissements de santé, aux GCS, aux maisons de santé et aux centres de santé. Il n'y a pas de financement direct aux industriels, néanmoins, la DGOS peut financer des études pouvant avoir un impact majeur sur la décision de prise en charge par la collectivité. A noter que les recherches financées concernent l'hôpital et/ou la ville.

Les programmes de recherche de la DGOS s'inscrivent particulièrement dans la recherche appliquée aux soins ou à l'offre de soins.

Pour assurer le continuum, plusieurs appels d'offres ont été créés (figure 17) :

- les Programmes Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N), en cancérologie (PHRC-K) et au niveau inter-régional (PHRC-I) couvrent la recherche clinique ;

- Le Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP) s'intéresse à la recherche infirmière et paramédicale ;
- les Programmes de Recherche Médico-Economique national, (PRME) et en cancérologie, (PRME-K) concernent la recherche médico-économique ;
- le Programme de REcherche sur la Performance du Système de soins (PREPS) englobe la recherche sur les organisations, les soins et la qualité des pratiques ;
- les Programmes de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS) et en cancérologie (PRT-K) ciblent le domaine de la recherche translationnelle (préclinique, clinique avec risque nul pour le patient, physiopathologie).

Cinq de ces programmes sont en partenariat avec d'autres organismes comme par exemple les trois appels à projets en cancérologie qui se font avec l'INCa [52].

Nous décrirons par la suite tous les appels à projets de la DGOS. L'organisation des appels à projets en partenariat sera décrite dans les paragraphes des appels à projets du partenaire.

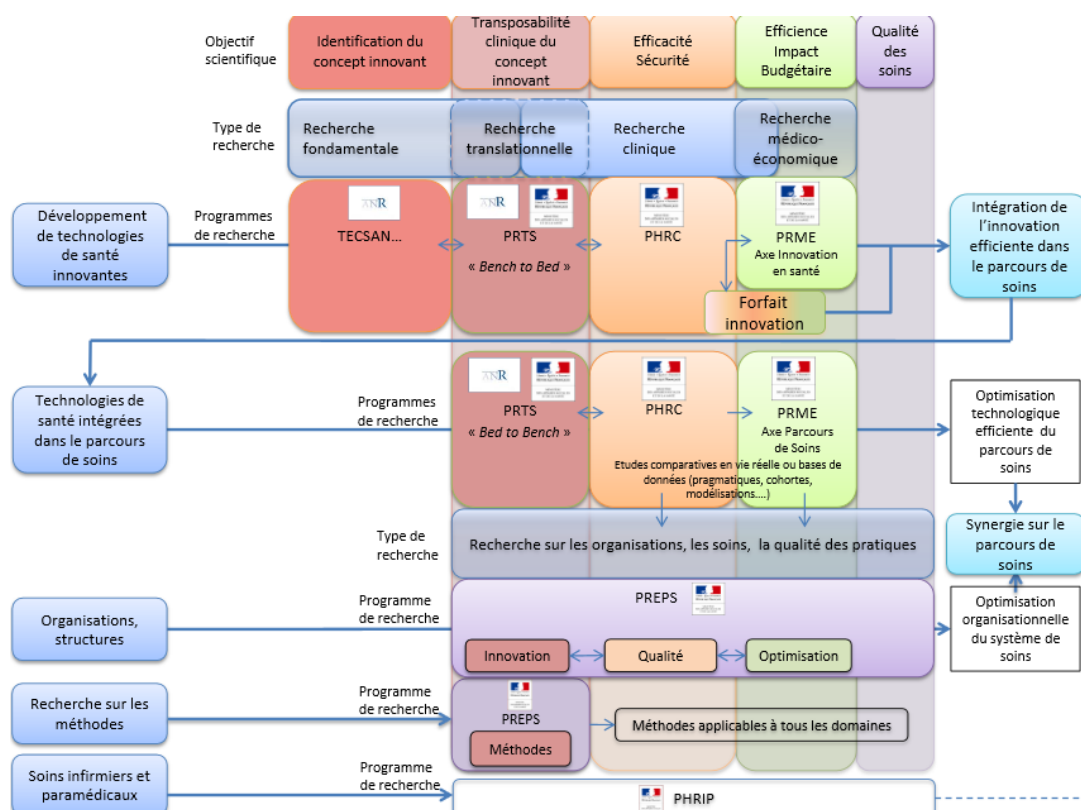


Figure 17: Continuum de la recherche [51]

Fonctionnement [51]

Le processus d'appel à projets de la DGOS est sélectif : la pré-sélection se fait sur lettre d'intention puis dans un second temps, un dossier complet est demandé.

Les lettres d'intention doivent être déposées sur la plateforme INNOVARC (figure 18) avant une date définie sauf pour les appels d'offres en partenariat, PHRC-I, PRTS, PRT-K, PHRC-K et PRME-K. Un format de lettre d'intention est imposé (annexe 1). Cette soumission commune permet la redirection éventuelle des projets vers un autre appel d'offres de la DGOS si nécessaire.

Les modalités de sélection et de financement du PHRC-I sont gérées par les GIRCI. La sélection des projets se fait aussi en deux étapes comme pour les projets financés par la DGOS. Les lettres d'intention doivent utiliser le même modèle que pour les appels à projets financés par la DGOS. Les projets sélectionnés sont ensuite soumis par les GIRCI à la DGOS pour validation du mode de sélection et de la conformité au champ du PHRC-I.

Les projets sont évalués par des experts non francophones et sont donc rédigés en anglais.

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

DGOS Innovarc - Connexion x DGOS Innovarc - Accueil x +

https://www.innovarc.fr/login/login.aspx?ReturnUrl=%2facueil.aspx

▼ ☐

☐ Débuter avec Firefox ☐ Les plus visités ☐ Galerie de composants... ☐ Safety-Easy 3.119.174.0... ☐ Safety easy DM ☐ Safety Easy HPS ☐ MITRA-FR ☐ Clincase ☐ Google

Ministère des Affaires sociales et de la Santé

Liberté • Égalité • Fraternité

REPUBLIQUE FRANÇAISE

APPELS A PROJETS PHRC PRME PHRI PREPS INNOVARC

intellia

Bienvenue...

...sur la Plateforme Innovarc de la Direction Générale de l'Offre de Soins du Ministère de la Santé.

- Déposez vos dossiers de candidatures aux appels à projets de recherche.
- Suivez l'avancement du traitement de vos dossiers

>>> Inscrivez-vous et rejoignez la plateforme Innovarc.

Pour accéder à la plateforme Innovarc et aux services proposés, vous devez dans un premier temps vous identifier.

- Si vous n'êtes pas inscrit(e) : suivez la procédure accessible à partir du bouton [S'inscrire].
- Si vous êtes déjà inscrit(e) : identifiez-vous en utilisant votre adresse de messagerie et le mot de passe associé.

Inscription

Je ne dispose pas encore d'un accès...

[S'inscrire](#)

Connexion

Je suis déjà inscrit(e) auprès d'Innovarc et dispose d'un accès...

Adresse de messagerie :

Mot de passe :

[Se connecter](#)

[Mot de passe oublié...](#)

Le formulaire [Nous contacter] disponible en bas de page est à votre disposition pour toute demande.

[Nous contacter](#) • [Mentions légales](#) • © 2011 - 2015 DGOS

Bienvenue sur la plateforme Innovarc

La plateforme Innovarc est l'application de gestion des appels à projets proposés par la Direction Générale de l'Offre de Soins.

Tous les intervenants doivent créer un profil et le compléter selon leur rôle (porteur de projet, expert, rapporteur) en fonction des informations demandées.

Cliquer dans l'onglet **Profil** pour compléter votre profil.

Pour déposer le dossier complet, cliquer dans l'onglet **Dossiers** puis **Listes** puis sélectionner le dossier souhaité. Compléter au minimum l'ensemble des champs obligatoires puis déposer formellement le dossier complet via le menu **Dépôt**. Il est possible de compléter progressivement un dossier. Il est également possible de modifier la lettre d'intention.

Attention :

- * Les dossiers non déposés ne seront pas traités.
- * Il n'est pas possible de déposer un dossier, même complet, après la date limite de dépôt.

Pour expertiser un dossier, cliquer dans l'onglet **Expertises**.

Pour accéder aux résultats de sélection d'un dossier, cliquer dans l'onglet **Dossiers** puis **Listes** puis sélectionner le dossier souhaité.

Appel en cours...

L'appel à projets ci-dessous est ouvert à candidature jusqu'à la date limite indiquée.

Vous pouvez ouvrir et déposer un dossier en cliquant sur le bouton [**Accéder >**] en bout de ligne de l'appel souhaité.

- Appel PRME-2015 - Date limite de Publication phase 2: 03/09/2015 23:59 [Accéder >](#)
- Appel PHRC-2015 - Date limite de Publication phase 2: 03/09/2015 23:59 [Accéder >](#)
- Appel PHRIP-2015 - Date limite de Publication phase 2: 03/09/2015 23:59 [Accéder >](#)
- Appel PREPS-2015 - Date limite de Publication phase 2: 03/09/2015 23:59 [Accéder >](#)

[Nous contacter](#) • [Mentions légales](#) • © 2011 - 2015 DGOS

Appels à candidatures en cours

Cette page présente les détails de l'appel à projets sélectionné. [\[Plus...\]](#)

Appel PRME-2015

PRME 2015

Documents et instructions disponibles concernant l'appel

Titre du document	Commentaire
Circulaire relative aux appels à projets DGOS pour 2015	>

DATE LIMITE DE DÉPÔT DU DOSSIER : **03/09/2015 23:59** [📅 > Enregistrer dans mon calendrier](#)

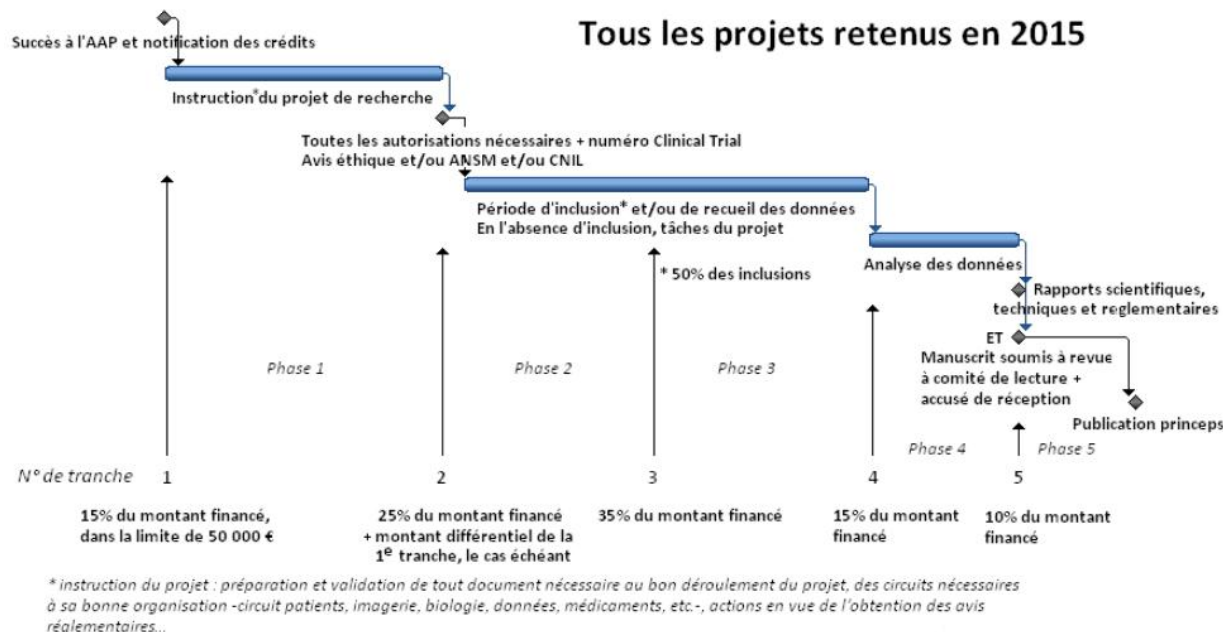
[Ouvrir un nouveau dossier de candidature >](#)

L'ouverture d'un nouveau dossier n'est plus disponible

Figure 18: Captures d'écran de la plateforme internet INNOVARC pour le dépôt des dossiers pour les appels d'offres de la DGOS [53]

Depuis la circulaire budgétaire N°DGOS/R1/2012/131 du 16 mars 2012 [54], le versement des financements est découpé en fonction du niveau d'avancement du projet. La première tranche du projet (15% du montant total dans la limite de 50 k€) est versée lorsque le projet est finalisé. Le deuxième versement (25% du montant total) intervient lorsque toutes autorisations sont obtenues et que le projet est publié sur un registre public répertoriant les essais cliniques. La troisième tranche est versée lorsque l'essai clinique a inclus la moitié des

patients prévus (35% du montant total). L'avant dernière tranche (15%) est versée lorsque tous les patients sont inclus. Enfin, après rédaction des rapports scientifiques, techniques et réglementaires et soumission d'un manuscrit à une revue avec comité de lecture, la cinquième et dernière tranche est soldée (10% du montant financé) (figure 19).



DGOS PF4 v1-0

Figure 19: Tranches de financement des projets retenus pour les appels d'offres de la DGOS [51]

Programme hospitalier de recherche clinique [51]

Création

Depuis sa création en 1992 [55], le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) n'a jamais été remis en cause. Il a permis un réel progrès médical en France.

« 5 000 projets soutenus, 4 000 investigateurs différents, 870 millions d'euros de financement, et 3 500 publications médicales. Voici le bilan des 20 ans du [...] PHRC » a déclaré la ministre des affaires sociales et de la santé, Marisol Touraine le 14 mars 2014 lors de l'anniversaire des 20 ans.

Les PHRC sont financés, de façon pérenne, par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et les fonds gérés par la DGOS. Il se subdivise en trois appels à projets :

- une partie nationale (PHRC-N) ;

- une partie interrégionale (PHRC-I) ;
- une partie dédiée à la cancérologie (PHRC-K).

Objectifs du programme

Les objectifs principaux de ce programme sont de :

- dynamiser la recherche clinique hospitalière ;
- participer à l'amélioration de la qualité des soins ;
- valider scientifiquement les nouvelles connaissances médicales.

Champ d'application des projets

Les projets qui sont retenus ont pour cible l'efficacité et la sécurité : ce sont des études de phase I, I/II et IV, ayant un impact direct sur le patient.

Les projets du PHRC-N sont sélectionnés par le Comité National de la Recherche Clinique (CNRC).

Le PHRC-N finance des projets de recherche dont les objectifs sont d'évaluer l'impact de stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques lors d'essais cliniques comparatifs multicentriques pouvant aboutir à des recommandations. Par exemple en 2014, les HCL ont eu un financement de 437 863€ pour l'étude intitulé, « Étude des effets de la tDCS (stimulation électrique transcrânienne en courant continu) délivrée en complément d'un traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes présentant des symptômes persistants STIMZO » du Dr Poulet [56].

Pour le PHRC-I, la Commission Scientifique Interrégionale de la Recherche Clinique (CSIRC) sélectionne les projets éligibles mais la validation finale reste à la DGOS. Les projets privilégiés sont des essais multicentriques impliquant au minimum deux établissements de l'interrégion, contractant environ 50% des inclusions, portant sur les thématiques définies par le CSIRC. Pour favoriser l'émergence de nouvelles équipes, l'investigateur coordonnateur ne doit pas avoir obtenu de financement PHRC.

La procédure de sélection pour le PHRC-K sera vue lors de la partie sur l'appel à projets de l'INCa (cf. § 4.1.2.2).

Les projets peuvent concerner toutes les thématiques à l'exception des thématiques Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), Virus de l'Hépatite B (VHB) et Virus de l'Hépatite C (VHC)

qui ont un appel d'offres spécifique, géré par l'ANRS, traité dans un paragraphe suivant (cf. § 4.1.3).

Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale

Création

Créé en 2009 [57], le Programme Hospitalier de Recherche Infirmier (PHRI) a été étendu aux autres personnels paramédicaux dès 2011 [58] et se nomme PHRIIP.

Le nombre de projets déposés a été de 112 en 2012 (contre 76 en 2010), dont 75 par la profession infirmière et 37 par les autres professions paramédicales.

Dix-neuf projets ont été retenus par le jury pluridisciplinaire : 12 pour la profession infirmière et 7 pour les autres professions paramédicales. Ces projets sont financés sur 36 mois pour un montant global de plus de 1M€ au titre des MERRI, feront l'objet d'un suivi par la DGOS [59].

Objectif du programme

Le PHRIIP a pour objectif de soutenir le développement de la recherche en soins réalisés par les professionnels des professions de santé figurant au Code de la Santé Publique sous l'appellation : « auxiliaires médicaux » (livre III : Titres I, II, III, IV, V, VI et VII).

Le programme s'adresse exclusivement aux professions suivantes: infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, manipulateurs d'électroradiologie médicale, techniciens de laboratoire médical, audioprothésistes, opticiens-lunettiers, prothésistes et orthésistes pour l'appareillage des personnes handicapées et diététiciens.

Champ d'application des projets

Les projets soumis doivent permettre de :

- fournir des connaissances fondées sur des bases scientifiques pour améliorer les soins dispensés par les auxiliaires médicaux ;
- valider et comparer des actes innovants ou des stratégies de soins mis en œuvre par les auxiliaires médicaux ;

- favoriser le développement du potentiel de recherche français dans le domaine des soins paramédicaux et promouvoir l'excellence dans ce domaine.

Des compétences méthodologiques et une expérience confirmée sont des atouts à la sélection de ces projets.

En 2014, les HCL ont eu un financement de 97 176€ pour l'étude intitulée, « Etude de l'impact d'une prise en charge ostéopathique, thérapie complémentaire au traitement habituel sur la douleur des patientes opérées d'un cancer du sein. IPOD » du Dr Piazzon par exemple [60].

Programme de recherche médico-économique

Création

Créé en 2000, le Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Couteuses (PSTIC) a favorisé l'émergence de l'innovation médicale. Ces projets étaient validés sur deux critères : la place de l'innovation dans la stratégie de prise en charge et son impact en termes médico-économique. En 2013, l'évaluation de l'efficacité et de l'impact budgétaire des technologies de santé est renforcée grâce à des études médico-économiques, par la création du Programme de Recherche Médico-Economique (PRME). Le périmètre de cet appel à projets est élargi, des technologies innovantes à l'ensemble des technologies de santé. De plus, l'introduction des technologies de santé innovantes mais aussi la comparaison de stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins sont étudiées dans les recherches médico-économiques. La finalité permet de participer à la structuration efficiente du système de santé autour de la notion de parcours de soins, conformément à la stratégie nationale de santé.

Le PRME se décline en deux appels à projets :

- un dédié à la cancérologie, le PRME-K dont la sélection est faite par l'INCa ;
- un national, le PRME qui concerne toutes les pathologies sauf les cancers et les infections liées à VIH, VHB et VHC, concernées par un appel à projets spécifique de l'ANRS (cf. § 4.1.3).

Objectifs du programme

Les finalités du PRME sont :

- d'améliorer la prise en charge des patients lorsque le financement d'innovations coûteuses est impliqué ;
- de favoriser la diffusion harmonieuse des innovations ;
- d'évaluer des innovations sélectionnées sur les plans médical et économique ;
- d'aider à préciser la place, les conditions d'utilisation, d'organisation et de diffusion de ces innovations dans le système de soins hospitaliers et d'apporter une aide à la décision pour l'organisation des soins ;
- de contribuer à promouvoir la structuration et l'organisation en réseaux des professionnels concernés en vue de permettre l'émergence de consensus et de règles de qualité des pratiques.

Champ d'application des projets

Les projets de recherche sélectionnés sont des études médico-économiques respectant les standards méthodologiques définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) [61]. La mesure de l'efficience doit privilégier l'analyse coût-efficacité ou coût-utilité. Le critère de jugement principal est médico-économique, comme un ratio coût/résultats. Les résultats de ces études doivent influencer les décisions publiques à terme.

Le PRME comprend deux axes distincts, l'innovation en santé et le parcours de soins.

Les projets dépendant de l'axe innovation en santé ont pour objectif la démonstration de l'utilité médico-économique d'innovations à l'efficacité clinique préalablement validée, médicament ayant une AMM et DM avec un marquage CE. Les projets priorisés sont des essais contrôlés, randomisés versus les recommandations en vigueur, multicentriques (entre 5 et 15 centres).

Les projets de l'axe parcours de soins ont pour objectif l'identification des stratégies de prise en charge les plus efficaces au moyen d'études médico-économiques comparatives. Les projets recherchés comportent une analyse des coûts de production ainsi qu'une analyse de l'utilité clinique dans la vie réelle. Si les données de la littérature le permettent, seront priorisées les méta-analyses d'études avec un critère principal de jugement clinique robuste. Sinon, les études cliniques multicentriques en vie réelle ainsi que le recours aux bases de

données médico-administratives seront envisagées. Une analyse d'impact budgétaire doit être réalisée.

Par exemple en 2014, les HCL ont eu un financement de 2 302 620€ « Évaluation coût-utilité du test AlloMap® pour le suivi des patients après transplantation cardiaque CUPIDON » du Dr Sebbag [62].

Programme de recherche sur la performance du système de soins

Création

En 2012, le PREPS [63], Programme de REcherche sur la Performance du Système des soins s'inscrit dans le prolongement de l'ancien PREQHOS (Programme de REcherche sur la Qualité HOSpitalière), créé en 2007 [64] mais avec une dimension plus large liée à la performance de l'offre de soins.

Objectifs de ce programme

Les principaux objectifs du PREPS sont :

- d'identifier la manière la plus efficace et efficiente d'organiser, de gérer, de financer et de dispenser des soins de haute qualité ;
- d'améliorer la performance du système de soins ;
- d'améliorer la sécurité des patients.

Champ d'application des projets

Les études pluridisciplinaires, organisationnelles, interventionnelles, ou non-interventionnelles garantissant un haut niveau de preuve, originales avec une revue de la littérature nationale et internationale sont concernées.

Les thèmes prioritaires sont :

- la qualité des soins ;
- l'impact des évolutions de l'organisation des établissements de santé et des établissements médico-sociaux, et plus généralement sur l'organisation de l'offre de soins ;
- les innovations organisationnelles ;
- les systèmes d'information et l'organisation des soins ;

- la recherche sur la recherche.

Par exemple, en 2014, les HCL sont financés pour l'étude intitulée « Evaluation de l'impact d'une intervention d'optimisation PHARMaceutique et d'une intervention psychosociale sur le fardeau des AIDants naturels de patients âgés atteints de maladies neurodégénératives PHARMAID » du Dr Mouchoux [65].

Financement

Le montant des financements alloués aux différents appels d'offres de la DGOS sont résumés dans le tableau 5. Entre 2011 et 2014, le total affecté aux différents appels d'offres a été divisé par trois passant de 95 à 33 millions d'euros. Cette diminution est le reflet du financement par tranche où la totalité des montants ne sont pas versés. Le PHRC reçoit le financement le plus important. En 2011, sa part représentait environ 90% du budget total des appels d'offres financés par la DGOS. En 2014, il représente plus que 70% du budget total. En 2011 et 2012, le PHRC-N avait un financement deux fois plus élevé que le PHRC-K. En 2013 et 2014, il représentait respectivement 5 à 3 fois le PHRC-K. De façon globale, les appels d'offres spécifiques à la cancérologie ont vu leur part diminuée. Ils représentaient environ 30% du total des appels d'offres DGOS en 2011 et 2012 et près de 15% pour 2013 et 2014. En revanche, le PREPS et le PHRIIP sont une priorité au niveau national. Le PREPS a vu son financement doublé entre 2011 et 2014 et le financement du PHRIIP est resté stable dans la même période. Le gouvernement veut donc développer la recherche sur le système de santé ainsi que sur le patient via le PREPS et celle initiée par le personnel paramédical avec le PHRIIP.

Tableau 5: Montant alloué aux différents appels d'offres de la DGOS [49]

	2014		2013		2012		2011	
	en €	en %	en €	en %	en €	en %	en €	en %
PHRC-N	13 686 167	41%	9 076 529	38%	27 998 522	43%	43 922 000	47%
PHRC-I	4 655 605	14%	2 252 091	9%	10 070 473	15%	15 172 238	16%
PHRC-K	4 552 286	14%	1 858 286	8%	15 362 043	23%	22 663 800	24%
Sous-total	22 894 058	69%	13 186 906	55%	53 431 038	81%	81 758 038	87%
PRTS	1 410 386	4%	1 621 818	7%	729 000	1%	1 026 000	1%
PRT-K	48 125	0%	1 074 345	4%	3 003 996	5%	926 000	1%
Sous-total	1 458 511	4%	2 696 163	11%	3 732 996	6%	1 952 000	2%
PSTIC	3 454 541	10%		0%	3 129 184	5%	6 584 990	7%
PRME	1 530 109	5%	5 590 590	23%		0%		0%
PSTIC-K	292 500	1%		0%	1 189 500	2%	2 000 000	2%
PRME-K	227 207	1%	100 000	0,42%		0%		0%
Sous-total	5 504 357	17%	5 690 590	24%	4 318 684	7%	8 584 990	9%
PREPS (PREQHO S)	2 647 774	8%	1 710 756	7%	3 087 656	5%	1 367 500	1%
PHRIP	862 488	3%	684 796	3%	1 162 428	2%	758 100	1%
Total	33 367 188	100%	23 969 211	100%	65 732 802	100%	94 420 628	100%

4.1.2 Budget du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

4.1.2.1 Appels d'offres de l'agence nationale de la recherche

Présentation de l'agence [66]

Créée en 2007, l'ANR finance la recherche sur projets. Son objectif principal est de produire de nouvelles connaissances et de développer les partenariats entre laboratoires publics et laboratoires d'entreprise.

Depuis 2010, principal opérateur des « Investissements d'Avenir » dans le domaine de l'enseignement supérieur et de la recherche, elle assure la sélection, le financement et le suivi des projets.

L'ANR est aujourd'hui la première source de financement sur projets pour la recherche en biologie et pour les disciplines biomédicales. Les appels à projets publiés par l'ANR couvrent la totalité des thèmes de recherche dans ces domaines, à l'exception des recherches sur le cancer, qui sont du ressort de l'INCa (cf § 4.1.2.2), sur le Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA) et les hépatites virales, qui sont du ressort de l'ANRS (cf. § 4.1.3), et des études cliniques éligibles pour un financement par le PHRC (cf. § 4.1.1.2).

Depuis la création de l'agence, plus de 12 000 projets de recherche ont été financés. Le budget alloué aux appels à projets est de 557 M€ dont 177 M€ pour la biologie-santé en 2011. Environ 40 appels à projets ont été soumis dont 14 ouverts à des accords de coopération internationale. Le taux de sélection est de 21.3% : 6 319 projets soumis et 1 296 projets financés [67].

L'ANR est en charge de la mise en place principalement de trois programmes d'investissements : l'appel à projets générique, le PRTS et le programme d' « Investissement d'avenir ».

Appel à projets générique : DEFI 4 – Vie, Santé et Bien-être [68]

Création

Le 18 juin 2015 [69], le conseil d'administration de l'ANR a adopté le plan d'action 2016 qui lance pour la troisième année consécutive un appel à projets générique. Il s'agit du principal appel à projets de l'exercice budgétaire 2016 qui se substitue à l'ensemble des appels à projets thématiques et non thématiques de l'ANR des années précédant 2013. Il est ouvert à toutes les disciplines scientifiques et à tous types de recherche, depuis les projets les plus académiques jusqu'aux recherches appliquées menées dans le cadre de partenariats avec des entreprises.

Il se structure en quatre composantes transversales ayant chacune un budget spécifique :

- «Grands défis sociétaux» ;
- «Aux frontières de la recherche» ;
- «Construction de l'Espace européen de la recherche et attractivité internationale de la France» ;
- «Impact économique de la recherche et compétitivité».

Dans la composante «Grands défis sociétaux», neuf grands défis sociétaux ont été identifiés dans le document stratégie nationale de recherche dont le défi 4 « Vie, santé et bien-être » (figure 20).

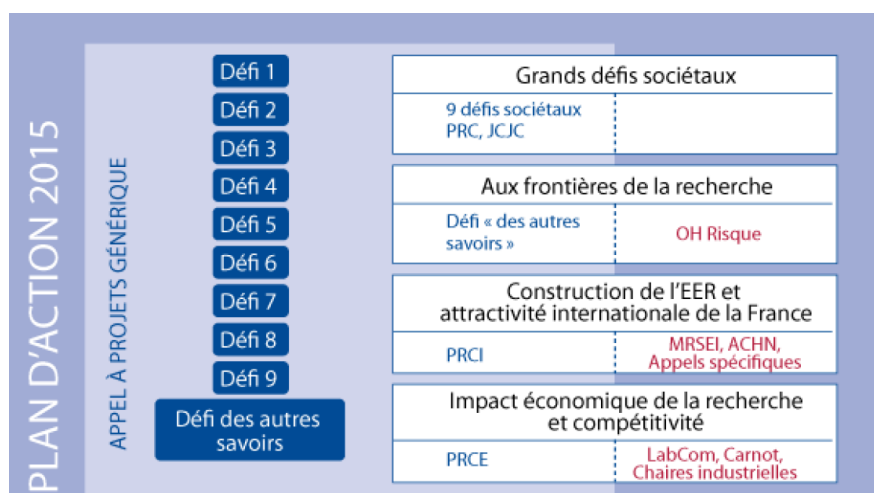


Figure 20: Plan d'action 2015 ANR [67]

PRC : Programme de Recherche Collaborative ; JCJC : Jeunes Chercheuses Jeunes Chercheurs ; PRCI : Programme de Recherche Collaborative Internationale ; MRSEI : Montage de Réseaux Scientifiques Européens ou Internationaux ; ACHN : Accueil de Chercheurs de Haut Niveau ; PRCE : Programme de Recherche Collaborative Entreprise

Objectifs du programme du défi 4

Les objectifs de ce défi sont de:

- décrypter les mécanismes multi-échelles de la cellule vivante, de la physiologie, du développement et du vieillissement mis en œuvre dans les formes du vivant ;
- connaître les processus pathologiques et les approches de soustraction au risque, de prise en compte au niveau de l'individu comme de la communauté, ou de la mise en place de stratégies de compensation ;
- développer la santé publique et les sciences sociales de la santé.

Champ d'application des projets

Treize axes couvrent les projets de recherche :

- étude des systèmes biologiques, de leur dynamique, des interactions et des inter-conversions au niveau moléculaire ;
- décryptage des fonctions biologiques élémentaires et de leur intégration ;
- exploration des systèmes et des organes, de leur fonctionnement normal et pathologique (physiologie, physiopathologie, vieillissement) ;

- systèmes informatiques et numériques, phénotypage, organismes et pathologies virtuelles, et recherche méthodologique, informatique et statistique pour répondre aux défis conceptuels et technologiques du développement de la recherche en santé ;
- génétique et génomique : relation génotype-phénotype, interactions génome-environnement, épigénétique ;
- microbiome et relations microbiotes-hôte ;
- exploration du système nerveux dans son fonctionnement normal et pathologique ;
- approche intégrée des réponses immunitaires ;
- santé publique : inégalités sociales de santé en France (santé et prévention, soins primaires et services sociaux) (axe conjoint avec le Défi 8);
- recherche translationnelle en santé ;
- innovation médicale, nanotechnologies, médecine régénérative, thérapies et vaccins innovants ;
- technologies pour la santé ;
- santé-environnement fondé sur le concept de « One Health » (axe conjoint avec les Défi 1 et 5).

Programme de recherche translationnelle en santé [70]

Création

Le concept de recherche translationnelle est apparu au cours des vingt dernières années et s'est imposé comme un continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique.

Ainsi, le Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS) proposé par la DGOS et l'ANR, entend répondre aux besoins de financement spécifique des études qui se situent en aval des projets exploratoires soutenus par l'ANR et en amont des projets soutenus par le PHRC de la DGOS. De même, en décembre 2011, la DGOS et l'INCa lancent conjointement l'appel à projets, le programme de Recherche Translationnelle en cancérologie (PRT-K) pour contribuer au renforcement d'une recherche translationnelle de haut niveau dans tous les domaines de la cancérologie (cf. § 4.1.2.2).

Ces programmes s'adressent aux recherches conduites par des investigateurs associant une équipe issue d'un organisme de recherche et une équipe appartenant à un établissement de santé français.

Objectifs du programme

L'objectif premier du PRTS est de soutenir des projets collaboratifs concernant des questions scientifiques situées à l'interface entre la recherche exploratoire et la recherche clinique. Les résultats de la mise en œuvre de ces projets doivent permettre la formulation de nouvelles hypothèses susceptibles d'être testées dans le cadre d'une recherche clinique.

Les autres objectifs du PRTS sont :

- d'accroître les transferts des connaissances des laboratoires de recherche vers les établissements de santé (« *bench to bed* ») ;
- d'accélérer les transferts des connaissances des établissements de santé vers les laboratoires de recherche (« *bed to bench* ») ;
- de prévoir les contraintes imposées par les investigations chez l'homme (éthiques, réglementaires, d'assurance qualité, de logistique, etc.) afin de diminuer les risques d'échec aux étapes ultérieures ;
- de promouvoir l'activité de recherche ;
- de favoriser la communication des résultats dans une publication scientifique internationale avec comité de lecture.

Champ des appels à projets de la recherche translationnelle [71]

Il couvre :

- l'évaluation et la validation d'outils pédagogiques, le pronostiques et le suivi du patient ;
- la validation de cibles médicamenteuses et de marqueurs biologiques contribuant à la prévention, au diagnostic précoce et au traitement ;
- le développement de dispositifs biomédicaux ou d'approches thérapeutiques issus de la recherche fondamentale ;
- le développement d'alternatives expérimentales aux différentes étapes des essais cliniques chez l'homme et la mise au point de nouveaux modèles pré-cliniques dédiés aux nouvelles thérapies.

Par exemple, lors de cet appel à projets, les HCL ont été financé pour l'étude du Dr Ducray, intitulée « Mécanismes des encéphalites auto-immunes MECANO » à la hauteur de 245 796€ [70].

Programme d' « Investissement d'Avenir » [72]

Pour stimuler la compétitivité, la croissance et l'emploi sur le territoire français, un effort d'investissement massif et ciblé dans la recherche et l'innovation a été lancé. L'idée d'un « Grand Emprunt » en 2009, qui a été nommé peu après « programme d'investissements d'avenir » dans la loi du 9 mars 2010 a été proposée par deux anciens Premiers ministres, Alain Juppé et Michel Rocard [73].

La vocation de ces investissements est de promouvoir l'excellence française en matière d'enseignement supérieur et de recherche. Ils financent un continuum d'action allant de la recherche fondamentale à l'innovation industrielle, en passant par la formation, le transfert de technologie, la maturation etc.

Un premier programme Investissement d'Avenir en 2011-2012 à l'action « Instituts Hospitalo-Universitaires » a conduit à la création de six projets (IHU) (cf § 3.3.2).

Cette structuration s'est continuée avec la création de nouvelles entités, les DHU et les FHU. Elles concerneront à terme l'ensemble du territoire national (cf § 3.3.3).

4.1.2.2 Appels d'offres de l'institut national du cancer

L'INCa en bref

L'INCa est l'institut d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004 [7], il est sous la tutelle du ministère des affaires sociales et de la santé et du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

L'INCa est constitué sous la forme d'un groupement d'intérêt public qui rassemble en son sein l'Etat, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les organismes de recherche et les fédérations hospitalières [74].

Une de ces missions est d'initier et de soutenir l'innovation scientifique, médicale, technologique et organisationnelle [74]. Dans ce cadre, l'INCa organise, chaque année, une douzaine d'appels à projets compétitifs menés dans tous les champs de la recherche, de l'organisation des soins et de la santé publique. Il assure le suivi des projets ainsi sélectionnés et financés.

Il lance aussi des appels à projets pour le compte de la DGOS, le PHRC-K, le PRME-K et le PRT-K.

Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie

Création [75]

Dès la création de l'INCa en 2005, le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie (PHRC-K) a été géré par l'institut.

Objectifs du programme

Les objectifs des projets de recherche sont :

- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance ou de la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'Homme ;
- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. Dans cet objectif, les recherches prioritairement financées sont celles qui, au moyen de méthodes comparatives contrôlées, randomisées ou non, contribueront à l'obtention de recommandations de fort grade.

Champ d'application des projets

Les résultats des projets devront permettre de modifier directement la prise en charge des patients.

Les orientations du PHRC-K 2015 ont été définies dans le contexte des préconisations du Plan cancer 2014-2019 [76] et imposent :

- d'inclure 50 000 patients par an dans les essais thérapeutiques en 2019 ;
- de mettre à disposition des fiches d'information sur les essais ;
- d'obtenir l'avis des comités de patients sur les protocoles de recherche clinique.

Les champs de l'appel à projets PHRC-K sont :

- les domaines touchant aux formes avancées des maladies tumorales, l'oncogériatrie et l'oncopédiatrie ;
- les projets de recherche portant sur des modifications de comportement individuel ou collectif, ou explorant des approches médicamenteuses dans la prévention des risques de cancer ;
- les travaux intégrant l'évaluation de la qualité de la vie (pendant et/ou après la maladie).
- les associations médicamenteuses entre plusieurs molécules ciblées ou entre molécules ciblées et chimiothérapie et/ou radiothérapie ;

- la validité clinique de l'efficacité des technologies de santé innovantes dans les domaines thérapeutiques ou diagnostiques ;
- l'augmentation de la survie des patients ;
- la réduction de la toxicité des traitements à moyen et long terme, son évaluation, en particulier chez les enfants et les adultes jeunes ;
- l'évaluation des séquelles dues aux traitements ou à la maladie, et les moyens de les réduire ;
- les soins palliatifs ;
- les méta-analyses portant sur des domaines où des questions concernant l'efficacité de choix thérapeutiques sont controversés.

En 2014, le Dr Walter travaillant aux HCL a obtenu un financement de 494 376€ pour son étude intitulée : « Evaluation de l'efficacité du bevacizumab associé à du Folfiri en deuxième ligne après échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) – étoposide chez des patients atteints d'un carcinome neuroendocrine peu différencié avancé inopérable. Etude de phase 2 randomisée. BEVANEK » [56].

Organisation

Lors de la première étape, une lettre d'intention sous un format donné (annexe 1) rédigée en anglais est soumise en ligne sur une plateforme (figure 21). Après avoir été sélectionnée, les équipes seront invitées à adresser leur projet définitif et complet rédigé en anglais (le comité d'évaluation étant international, une version en français est facultative).

Une évaluation scientifique indépendante par des experts internationaux, le CIR2C (Comité International de Recherche Clinique en Cancérologie, commun au PHRC-K et au PRME-K), classe les projets. Un examen de la liste des projets à financer proposée par l'INCa est ensuite réalisé par la DGOS pour validation finale.

Les experts s'engagent à respecter les dispositions de la charte de déontologie de l'INCa, ils s'engagent à déclarer tout conflit d'intérêt.



Figure 21: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission des candidatures au PHRC-K [77]

Programme de recherche médico-économique en cancérologie [51]

Création

Depuis 2005, en complément du PSTIC national, un appel à projets spécifique à la thématique cancer (PSTIC-K) a été instauré. Celui-ci, également financé par la DGOS, a vu sa gestion opérationnelle confiée à l'INCa. Comme pour le PRME, en 2013, l'évaluation de l'efficacité et de l'impact budgétaire des technologies de santé est renforcée grâce à des études médico-économiques, par la création du PRME-K.

Objectifs du programme

La DGOS et l'INCa souhaitent :

- renforcer la validation de l'efficacité des technologies de santé innovantes en cancérologie grâce à des études médico-économiques en vue d'une évaluation par la HAS [61] ;
- comparer en vie réelle l'efficacité des stratégies de prise en charge alternatives impliquant des technologies de santé afin d'optimiser les soins en cancérologie.

Champs d'application des projets

Les champs d'application des projets pour le PRME-K sont les mêmes que pour le PRME (cf. § 4.1.1.2). Il existe deux axes pour le PRME-K, pendant cancérologique des axes du PRME : un axe «Innovation en cancérologie» et un axe «Parcours de soins en cancérologie».

L'étude « Optimisation du parcours de soins dans la prise en charge initiale des cancers épithéliaux ovariens en France OVAIRE01 » du Dr Ray-Coquard au centre Léon Bérard a obtenu un financement en 2014 de 101 421€, par exemple [62].

Organisation

Afin de permettre une évaluation par des experts non francophones, et pour être éligibles, les projets devront être obligatoirement rédigés en anglais aux stades de la lettre d'intention et du dépôt du projet complet.

Les modalités de soumission sont les mêmes que pour les autres appels à projets de la DGOS : une lettre d'intention (annexe 1) puis un dossier complet dans le respect des délais mentionnés par l'INCa seront à soumettre en ligne (figure 22).

Les modalités de suivi des projets du PRME sont communes à celles de l'ensemble des appels à projets, définies dans l'Instruction n°DGOS/PF4/ 2014/349 [51].

Deux points sont spécifiques du PRME-K :

- Un point d'étape sera réalisé par l'investigateur coordonnateur auprès du département de la recherche clinique de l'INCa six mois avant la date de fin de projet, pour s'assurer du respect du calendrier prévisionnel et de la bonne finalisation de l'étude. Ce point d'étape est particulièrement important pour l'axe innovation, puisqu'il permettra de synchroniser la prise en compte des résultats du projet au sein de l'évaluation subséquente de l'innovation réalisée par la HAS. La DGOS et l'INCa peuvent diffuser le rapport final de l'étude sur leur site internet. Par ailleurs, chaque investigateur principal s'engage à participer aux réunions organisées par l'INCa pour présenter l'état d'avancement des projets.
- L'évaluation qualitative des études réalisées dans le cadre du PRME sera effectuée *a posteriori* et de manière indépendante par la HAS et le processus de publication.

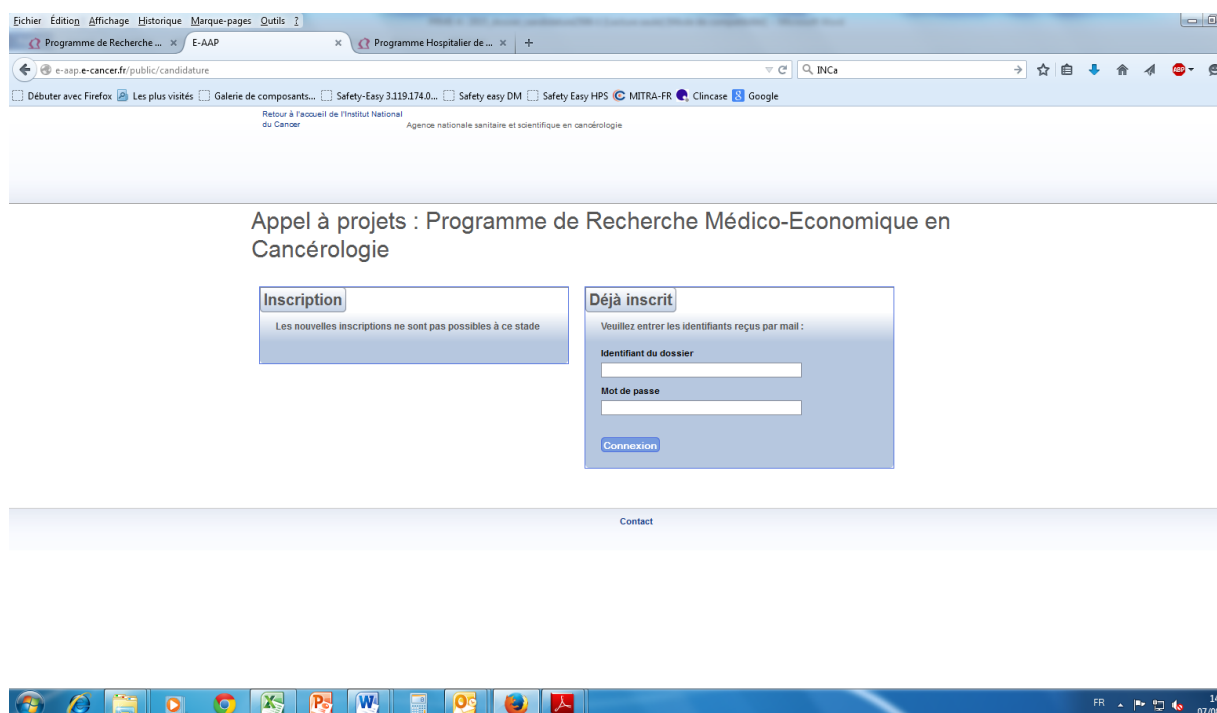


Figure 22: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission pour le PRME-K [78]

Programme de recherche translationnelle en cancérologie

Création

En décembre 2011, le programme de Recherche Translationnelle en cancérologie (PRT-K) est conjointement lancé par la DGOS et l'INCa pour renforcer la recherche translationnelle de haut niveau dans tous les domaines de la cancérologie. Les projets associant des équipes des laboratoires d'un organisme de recherche et des équipes cliniques des établissements de santé français sont essentiellement concernés.

En 2013, 162 lettres d'intention ont été déposées et 20 projets sélectionnés pour un cofinancement INCa - DGOS sur 3 ans de 8,8 M€ (4,5M€ INCa et 4,3M€ DGOS sous condition de suivi). Les objectifs de la recherche translationnelle ont été respectés dans le choix des projets sélectionnés en 2013. Parmi les 20 projets sélectionnés :

- 13 comportent au moins un objectif visant à améliorer le diagnostic, à mieux évaluer le pronostic et la prédiction de la réponse/toxicité aux traitements.
- 9 projets comportent au moins un objectif visant l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et l'amélioration des traitements [71].

Objectifs du programme

L'objectif premier est de répondre aux besoins de financement spécifiques des recherches situées en aval des programmes de recherche fondamentale et en amont du PHRC-K.

Les autres objectifs du PRT-K, identiques au PRTS sont :

- d'accroître les transferts des connaissances des laboratoires de recherche vers les établissements de santé (« *bench to bed* ») ;
- d'accélérer les transferts des connaissances des établissements de santé vers les laboratoires de recherche (« *bed to bench* ») ;
- de prévoir les contraintes imposées par les investigations chez l'homme (éthiques, réglementaires, d'assurance qualité, de logistique, etc.) afin de diminuer les risques d'échec aux étapes ultérieures ;
- de promouvoir l'activité de recherche ;
- de favoriser la communication des résultats dans une publication scientifique internationale avec comité de lecture.

Champ d'application des projets

Appliqués au domaine de la cancérologie, les projets peuvent couvrir les thématiques de recherche suivantes :

- les recherches visant à la compréhension des mécanismes biologiques à partir d'observations cliniques et épidémiologiques (*bed to bench*) :
 - o mise en évidence de mécanismes intervenant au sein de la cellule cancéreuse ;
 - o mise en évidence de l'influence du microenvironnement cancéreux ;
- les recherches aidant à l'amélioration de la prévention :
 - o étude d'épidémiologie moléculaire visant la compréhension des associations de facteurs de risque comportementaux/environnementaux et biologiques dans l'initiation et la progression des tumeurs ;
 - o développement des thérapies préventives comme les vaccins ;
- les recherches visant au dépistage, à la détection précoce, au diagnostic et au pronostic :
 - o développement et validation de tests biologiques non invasifs comme des tests fécaux par exemple ;
 - o développement d'études intégrant les analyses histologiques et la biologie moléculaire ;
- les recherches permettant la décision et le suivi thérapeutique :

- o développement et évaluation d'outils d'aide à la décision thérapeutique ;
- o développement et évaluation d'outils d'aide au suivi de la réponse ;
- les recherches aidant au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques :
 - o développement et optimisation des traitements anti-cancéreux ;
 - o développement et optimisation des thérapies ciblées ;
 - o repositionnement de molécules existantes sur de nouvelles indications thérapeutiques ;
 - o étude et sélection des meilleures combinaisons de traitement ;

Pour illustrer, en 2013, le Dr TREDAN a bénéficié d'un financement de 178 152€ pour son étude « Caractérisation des Anomalies Moléculaires de la tumeur et de l'hôte Expliquant la Lympho-(div)pénie (CAMEL) » [71].

Organisation

La DGOS confie la gestion du PRT-K à l'INCa. La DGOS valide les projets retenus sous réserve de leur conformité aux orientations définies dans l'instruction N° DGOS/PF4/2015/38 [79].

La sélection des projets en deux étapes s'applique au PRT-K. Pour la présélection, les candidats devront soumettre les lettres d'intention selon un modèle (annexe 2) sur une plateforme en ligne (figure 23). Pour les candidats dont la lettre d'intention aura été présélectionnée, un dossier complet présentant le projet devra être déposé dans un second temps.

Le classement des projets se fera selon les principes de l'évaluation par les pairs et de l'examen par un jury indépendant.

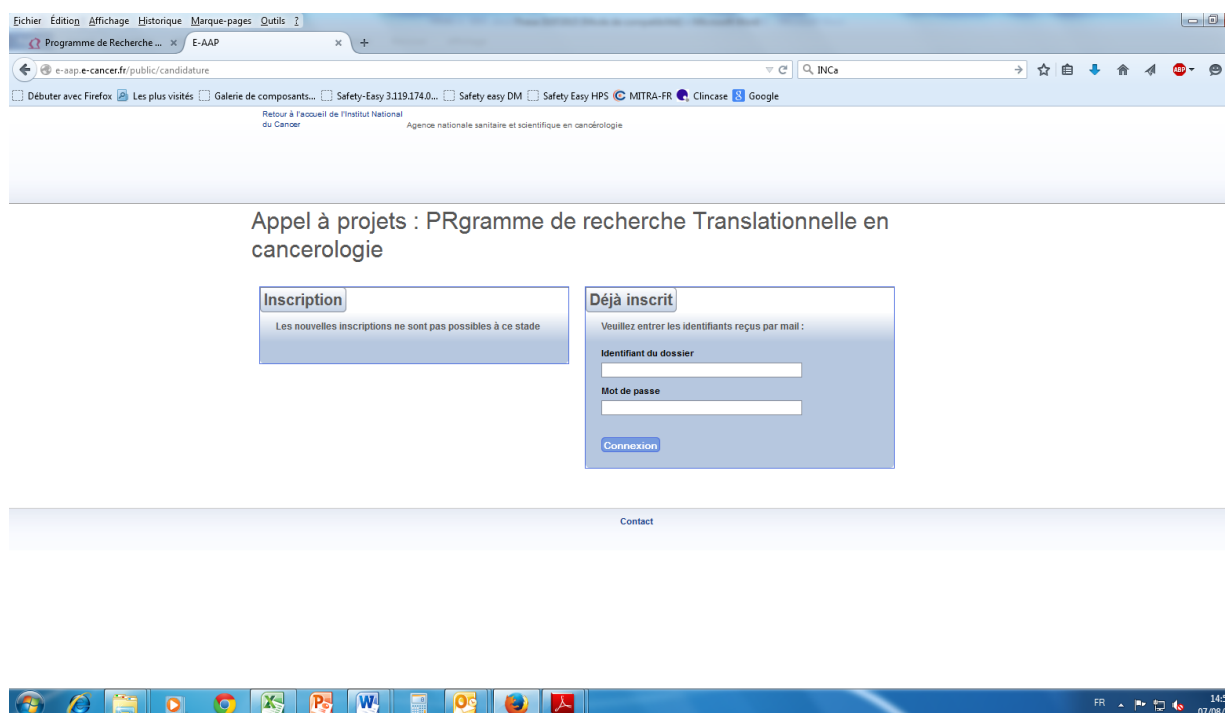


Figure 23: Capture d'écran de la plateforme internet de soumission du PRT-K [80]

4.1.3 Appel à projets de l'agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites

4.1.3.1 Création de l'ANRS

Créée en 1988, l'ANRS a eu, dès le début, les missions de fédérer, coordonner, animer et financer la recherche publique sur le SIDA (recherche fondamentale, recherche clinique, recherche vaccinale ou recherche en sciences sociales). Sa mission s'élargit aussi aux recherches dans les pays en développement particulièrement touchés par la maladie.

En 1999, devant l'ampleur de l'épidémie d'hépatites virales, la mission de l'ANRS a été étendue à la recherche clinique sur les hépatites virales en France et dans les pays en développement.

En 2005, l'ANRS se voit charger de coordonner et financer tous les secteurs scientifiques concernés par l'étude des hépatites virales, principalement les hépatites B et C [81].

En 2014, un budget de 50 000 millions d'euros a été alloué dont 94% du budget est dédié au financement de la recherche. Plus de 16 millions d'euros de soutien en personnel dont 340 postes de doctorants et de post-doctorants, de moniteurs d'études cliniques, biologiques, en sciences sociales, et de personnels dédiés à la réalisation des projets ANRS.

Lors de l'appel à projets, 223 projets de recherche ont été déposés dont 91 projets retenus (tableau 6).

Tableau 6: Appels à projets de l'année 2014 de l'ANRS [82]

Appels à projets de l'année 2014												
THÉMATIQUES DE RECHERCHE	PROJETS DE RECHERCHE ET CONTRATS D'INITIATION									ALLOCATIONS DE RECHERCHE		
	Déposés			Retenus			% sélection			Déposées	Retenues	% sélection
	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total			
Recherches fondamentales sur le VIH	70	11	81	26	7	33	37 %	64 %	41 %	68	24	35 %
Recherches en santé publique, sciences humaines et sociales	14	1	15	9	1	10	64 %	100 %	67 %	14	4	29 %
Recherches cliniques sur le VIH	21	4	25	5	3	8	24 %	75 %	32 %	6	3	50 %
Recherches dans les Pays à ressources limitées	38	4	42	13	2	15	34 %	50 %	36 %	19	8	42 %
Recherches sur les hépatites virales	51	9	60	19	6	25	37 %	67 %	42 %	42	20	48 %
Total des appels à projets 2014	194	29	223	72	19	91	37 %	66 %	41 %	149	59	40 %

La recherche clinique reste le domaine phare en 2014 de l'ANRS avec près de 60% des financements (tableau 7).

Tableau 7: Répartition financière par domaines de recherche de l'ANRS [82]

DOMAINES DE RECHERCHES	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Recherches fondamentales	35,00 %	26,73 %	31,14 %	23,62 %	23,35 %	24,68 %	24,49 %
Recherches cliniques	51,00 %	64,77 %	58,20 %	63,45 %	63,13 %	64,00 %	61,63 %
Recherches en santé publique, SHS ¹	14,00 %	8,50 %	10,65 %	12,93 %	13,52 %	11,31 %	13,89 %
Total des soutiens versés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

SHS : Sciences Humaines et Sociales

A noter, la part financière croissante prise par les recherches sur les hépatites par rapport aux recherches sur le VIH ces dernières années (tableau 8).

Tableau 8: Répartition du financement de la recherche entre VIH et hépatites de l'ANRS [82]

PATHOLOGIES	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Recherches sur le VIH-sida	78,23 %	75,94 %	81,20 %	79,45 %	79,59 %	73,74 %	69,70 %
Recherches sur les hépatites	21,77 %	24,06 %	18,80 %	20,55 %	20,41 %	26,26 %	30,30 %
Total des soutiens versés	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

L'ANRS est promoteur de 60 études cliniques multicentriques, dont 28 essais cliniques, 19 cohortes, 13 études physiopathologiques. Près de 28 000 patients sont inclus, dont 14 000

dans la cohorte ANRS HEPATHER. Un réseau global de plus de 300 services hospitaliers, dont 40 assurent 70% de l'activité. Six centres de méthodologie et de gestion, une bibliothèque centralisée conservant les prélèvements et une bibliothèque spécifique dédiée à ANRS HEPATHER sont des aides à la promotion et à l'investigation de la recherche.

Quatre cent quatre-vingt-huit articles scientifiques ont été publiés dont plus de la moitié a un « Impact Factor » supérieur à 5 [82].

4.1.3.2 Appel à projets

L'ANRS soutient des projets de recherche sur l'ensemble des recherches sur le VIH/SIDA, les hépatites et les co-infections VIH/hépatites, les pathologies associées. Tout laboratoire de recherche, public ou privé est concerné par ces appels à projets. Les allocations de recherche « Bourses » de chercheurs doctorants et post-doctorants associées à un projet doivent faire l'objet d'une demande de financement séparée auprès de l'ANRS avec un dossier spécifique. La demande de financement pour les deux appels à projets annuels se fait sur une plateforme électronique sécurisée, APOGEE, qui permet de saisir toutes les informations du dossier (figure 24).

Environ cinq mois après la clôture de l'appel à projets, les financements sont mis en place pour une durée initiale de 12-24 mois ou voire 36 mois.

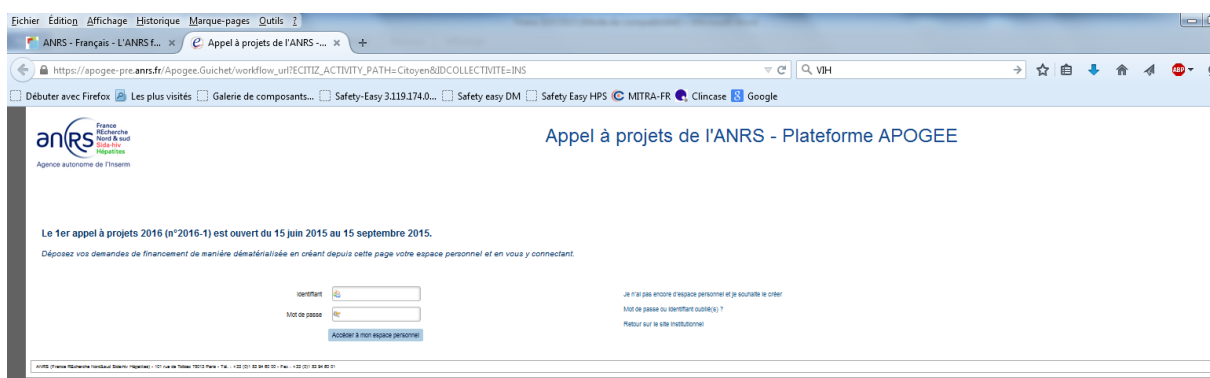
NB : Trois points conditionnent le financement sur 36 mois :

- *la validation par le comité scientifique sectoriel d'évaluation de la pertinence scientifique du déroulement du projet sur 36 mois,*
- *la remise dans un délai de 18 mois à compter de la mise en place du financement initial d'un rapport scientifique intermédiaire détaillé et à sa validation par l'ANRS,*
- *les possibilités financières de l'ANRS.*

Pour soumettre un projet à l'ANRS, il faut obligatoirement utiliser la plateforme internet APOGEE :



La connection est sécurisée:



Le dépôt d'un projet comporte trois parties : une partie administrative, une partie scientifique et une partie budgétaire. La partie administrative contient une fiche de présentation :

The screenshot shows the APOGEE platform interface for the 'Appel à projets de l'ANRS'. The user is logged in as 'Débuter avec Firefox'. The page title is 'Appel à projets de l'ANRS - Plateforme APOGEE'. The main heading is 'Projet de recherche / Contrat d'initiation'. The navigation bar includes '1 Données personnelles', '2 Saisie de la demande', and '3 Récapitulatif'. The left sidebar shows 'Partie Administrative', 'Partie Scientifique', and 'Partie Budgétaire'. The 'Fiche de présentation' tab is active, showing fields for 'Type de demande' (radio buttons for 'Non renseigné', 'Projet de recherche', 'Contrat d'initiation'), 'Recherche dans les pays à ressources limitées' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'Recherche sur la personne et/ou sur le matériel biologique humain' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'Durée' (dropdown menu), 'CSS souhaité' (dropdown menu), 'Titre du projet en français' (text input), 'Titre du projet en anglais' (text input), and 'Une demande d'allocation de recherche est-elle associée à ce projet dans le cadre de cet appel à projets ?' (radio buttons for 'oui', 'non'). The bottom navigation bar includes 'Enregistrer et Quitter', 'Précédent', 'Enregistrer', and 'Terminer et récapitulatif'.

Une fiche à laquelle il est possible de rajouter des informations complémentaires :

The screenshot shows the APOGEE platform interface for the 'Appel à projets de l'ANRS'. The user is logged in as 'Débuter avec Firefox'. The page title is 'Appel à projets de l'ANRS - Plateforme APOGEE'. The main heading is 'Projet de recherche / Contrat d'initiation'. The navigation bar includes '1 Données personnelles', '2 Saisie de la demande', and '3 Récapitulatif'. The left sidebar shows 'Partie Administrative', 'Partie Scientifique', and 'Partie Budgétaire'. The 'Informations complémentaires' tab is active, showing fields for 'S'agit-il d'une re-soumission ?' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'Ce projet est-il associé à une allocation de recherche financée dans le cadre d'un précédent appel à projets ?' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'Une demande de financement pour ce projet est-elle déposée auprès d'autres organismes (publics ou privés) ou d'entreprises ?' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'S'agit-il d'une recherche utilisant les animaux ?' (radio buttons for 'oui', 'non'), 'Expert non souhaité en raison d'un éventuel conflit d'intérêt' (text input), and 'Prévoyez la nature de l'éventuel conflit d'intérêt' (text input). The bottom navigation bar includes 'Enregistrer et Quitter', 'Précédent', 'Enregistrer', and 'Terminer et récapitulatif'.

La liste des équipes du projet :



Appel à projets de l'ANRS - Plateforme APOGEE

Projet de recherche / Contrat d'initiation

1 Données personnelles 2 Saisie de la demande 3 Récapitulatif

Partie Administrative Partie Scientifique Partie Budgétaire

Fiche de présentation Informations complémentaires **Liste des équipes** Informations sur les équipes

Liste des équipes

Equipe(s)	Nom et prénom du responsable	Intitulé Laboratoire	Saisir
Equipe A			Saisir

+ Ajouter

Enregistrer et Quitter Précédent Enregistrer Terminer et récapitulatif

Et enfin des informations sur les équipes du projet clotent la partie administrative :



Appel à projets de l'ANRS - Plateforme APOGEE

Projet de recherche / Contrat d'initiation

1 Données personnelles 2 Saisie de la demande 3 Récapitulatif

Partie Administrative Partie Scientifique Partie Budgétaire

Fiche de présentation Informations complémentaires **Liste des équipes** Informations sur les équipes

Informations sur les équipes

Equipe	Nom et prénom du responsable	Etat de la saisie	Saisir
Equipe A		Aucun laboratoire sélectionné	Saisir

Enregistrer et Quitter Précédent Enregistrer Terminer et récapitulatif

La partie scientifique est constitué d'un résumé du projet :

1 Données personnelles 2 Saisie de la demande 3 Récapitulatif

Partie Administrative **Partie Scientifique** Partie Budgétaire

Résumés du projet Présentation détaillée du projet Présentation détaillée du projet (suite)

Titre du projet en français
Titre du projet en anglais

Mots clés en français

Mot clé 1 * Mot clé 2 * Mot clé 3 * Mot clé 4 * Mot clé 5 *

Mots clés en anglais

Mot clé 1 * Mot clé 2 * Mot clé 3 * Mot clé 4 * Mot clé 5 *

Résumé en français Résumé vulgarisé en français Résumé en anglais

Fichier Editer Insérer Voir Format Tableau Outils

Formats Paragraphe Police Taille de police A B /

Nombre de caractères restants: 4200

D'une présentation détaillée du projet :

Projet de recherche / Contrat d'initiation

1 Données personnelles 2 Saisie de la demande 3 Récapitulatif

Partie Administrative Partie Scientifique **Partie Budgétaire**

Résumés du projet **Présentation détaillée du projet** Présentation détaillée du projet (suite)

Plans à télécharger

Description	Fichier
Choix du plan scientifique	plan scientifique-VF.pdf (127,17 Ko)
Projet de recherche hors recherche fondamentale	Projet de recherche hors recherche fondamentale.docx (20,2 Ko)
Projet de recherche fondamentale utilisant ou non du matériel biologique humain	Projet de recherche fondamentale utilisant ou non du matériel biologique humain.docx (20,37 Ko)
Contrat d'initiation	Contrat d'initiation.docx (19,82 Ko)

La présentation détaillée du projet hors "Bibliographie" et "Annexes" est limitée à 52600 caractères images incluses.

Les documents suivants sont à votre disposition :

- Pour les projets de recherche et afin de vous aider dans le choix du plan, vous pouvez télécharger le document pdf "comparaison des plans"
- Les documents Word vous permettent de rédiger le projet sous Word avant de l'intégrer par copié/collé dans les champs ci-dessous.

Plan Choisi * ☒ Non renseigné

☐ Contrat d'initiation

☐ Projet de recherche fondamentale utilisant ou non du matériel biologique humain

☐ Projet de recherche hors recherche fondamentale

✕ Enregistrer et Quitter ◀ Précédent ✔ Enregistrer Terminer et récapitulatif ▶

La dernière partie à compléter pour déposer un projet est la partie budgétaire :

1 Données personnelles 2 Saisie de la demande 3 Récapitulatif

Partie Administrative Partie Scientifique **Partie Budgétaire**

Les équipes

Nom	Nom et prénom du responsable	Editer le budget
Equipe A		Editer le budget

✕ Enregistrer et Quitter ◀ Précédent ✔ Enregistrer Terminer et récapitulatif ▶

Cette partie budgétaire est extrêmement détaillée et comprend des informations sur le personnel :

Equipe

Equipe A

Personnel Fonctionnement Equipement

Personnel impliqué dans le projet hors financement ANRS

Personnel statutaire

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur

Personnel contractuel

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur

Personnel sur financement ANRS déjà acquis

Allocataires de recherche ANRS

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Financement déjà acquis

Postes de moniteurs ANRS et postes assimilés

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Financement déjà acquis

Autres personnels ANRS

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Financement déjà acquis

Personnel sur financement ANRS demandé parallèlement au présent dossier

Allocataires de recherche ANRS

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Co-financement demandé

Postes de moniteur ANRS

Nom	Prénom	Qualification	Organisme	Temps consacré au projet en %	Durée (Mois)	Co-financement demandé

Total Demandé à l'ANRS

✕ Fermer Calculer Récapitulatif du Budget Enregistrer Valider

Le fonctionnement de chaque équipe :

Personnel Fonctionnement **Equipe**

L'aide demandée doit correspondre au montant hors taxes (HT), augmenté le cas échéant du montant de la TVA non récupérable. Prenez l'attache des services compétents de votre organisme afin de déterminer s'il peut ou non récupérer la TVA et, le cas échéant, dans quelles proportions.

▼ Achats

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur
+ Ajouter	Supprimer				

▼ Prestations de service

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur
+ Ajouter	Supprimer				

▼ Frais de déplacement et missions

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur
+ Ajouter	Supprimer				

▼ Dépenses liées à la promotion de l'étude (si applicable)

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur
<input type="checkbox"/> Montage	0		Remplir		Remplir
<input type="checkbox"/> Surcoûts hospitaliers	0		Remplir		Remplir
<input type="checkbox"/> Assurance(s)	0		Remplir		Remplir
+ Ajouter	Supprimer				

▼ Autres dépenses

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur
+ Ajouter	Supprimer				

Total Demandé à l'ANRS

Fermer Calculer Récapitulatif du Budget Enregistrer Valider

Sans oublier les équipements :

Personnel Fonctionnement **Equipe**

L'aide demandée doit correspondre au montant hors taxes (HT), augmenté le cas échéant du montant de la TVA non récupérable. Prenez l'attache des services compétents de votre organisme afin de déterminer s'il peut ou non récupérer la TVA et, le cas échéant, dans quelles proportions.

Le montant maximal des crédits d'équipement qu'il est possible d'allouer à une équipe financée dans le cadre d'un projet de recherche est fixé à 20 000 € imputables uniquement sur la 1ère année du projet. Au dessus de ce montant vous devez effectuer une demande spécifique de soutien logistique indépendamment du présent appel à projets.

Equipements d'un coût unitaire supérieur à 1 000€ HT et inférieur à 16 000€ HT

Détail	Coût pour toute la durée du projet	Financement déjà acquis	Organisme financeur	Co-financement demandé	Organisme financeur	Devis
+ Ajouter	Supprimer					

Total Demandé à l'ANRS

Fermer Calculer Récapitulatif du Budget Enregistrer Valider

Figure 24: Captures d'écran des différentes étapes de la demande de financement aux appels à projets de l'ANRS sur la plateforme internet APOGEE [83]

4.1.3.3 Essais thérapeutiques : hors procédure d'appel d'offres [84]

L'ANRS est un des principaux financeurs de la recherche clinique en France. Elle est promoteur des essais thérapeutiques qu'elle soutient dans le domaine du VIH/SIDA et des hépatites virales B et C.

Pour accélérer la mise en place des essais et l'application clinique de leurs résultats, les projets d'essais thérapeutiques sur le VIH et les hépatites virales sont recevables en permanence auprès de l'AC 5 et de l'AC 24 sans nécessité de passer par la procédure d'appel d'offres biannuelle.

Les essais thérapeutiques sur le VIH et les essais thérapeutiques sur les hépatites virales sont examinés par l'AC 5 et l'AC 24 respectivement. Le plan scientifique, logistique et financier sont particulièrement analysés. Le directeur de l'ANRS donne son accord final pour les essais retenus par les AC et valide leurs budgets prévisionnels, après étude financière par le service scientifique concerné à l'ANRS.

4.1.4 Appel d'offres de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

4.1.4.1 Création

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [85] donne la possibilité à l'ANSM, « d'encourager la recherche ».

Le premier appel à projets de l'ANSM a été lancé en 2012 pour la réalisation de recherches scientifiques de haut niveau totalement indépendants de l'industrie, sur la sécurité d'emploi des produits de santé. Tous les produits de santé sont concernés qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique.

En 2014, sur les 74 dossiers de candidatures éligibles. Sur proposition d'un jury d'experts indépendants, l'ANSM a accordé un financement à 11 projets pour un engagement total de 2,5 millions d'euros. Par ailleurs, 6 projets ont été classés par ordre de priorité sur une liste complémentaire. L'analyse de chaque candidature a porté sur des éléments précis tels que la qualité scientifique du projet et des équipes participantes, la méthodologie et la faisabilité du projet mais aussi l'impact potentiel en termes de santé publique [86].

4.1.4.2 Objectifs

Le but de cet appel à projets, annuel et compétitif est :

- de mobiliser la recherche académique française sur la sécurité des produits de santé ;
- de renforcer le système de surveillance des produits dont elle a la charge et notamment des médicaments.

4.1.4.3 Participants

Les équipes des organismes suivants, susceptibles de participer sont :

- les organismes publics de recherche (université, EPST,...) ;
- les organismes privés de recherche à but non lucratif (fondations ...) ;
- les établissements de santé.

Les industriels ne sont pas concernés par cet appel à projets.

Pour conserver l'indépendance des données scientifiques, une description des liens d'intérêt potentiels avec l'industrie est demandée.

4.1.4.4 Axes

Des thématiques prioritaires et assez spécifiques sont choisies chaque année. En 2015, les axes auxquels les équipes de recherche peuvent candidater sont :

- estimation et comparaison des taux de transplantation hépatique associée à une exposition médicamenteuse à partir du registre national Crystal ;
- impact des nouvelles technologies dans le secteur de la santé ;
- validation d'une méthode de congélation des selles dans le cadre de la transplantation de microbiote fécal ;
- réalisation d'une investigation ancillaire de PK/PD dans le cadre de l'étude épidémiologique menée sur l'utilisation d'Avastin® par voie intra-vitréenne dans les indications d'atteintes rétinienne dégénératives ;
- étude d'utilisation sur les antalgiques ;
- suivi prospectif national post-AMM des patients traités par les nouveaux médicaments anti-obésités (Mysimba® et Saxenda®) [87].

4.1.4.5 Sélection

La sélection s'effectue en trois phases :

- une évaluation par des experts indépendants de l'ANSM (au moins deux évaluations indépendantes par dossier) ;
- une sélection des projets, sur la base des évaluations réalisées par un jury international d'experts ;

- la décision du directeur général de l'ANSM des projets à financer.

4.2 Financements de la Commission Européenne [88]

4.2.1 Thématique « santé » d'Horizon 2020

La Commission européenne a mis en œuvre le 11 décembre 2013 [89] les premiers appels à projets concernant la thématique « Santé » d'Horizon 2020. Le nouveau programme-cadre de financement de la recherche et de l'innovation organise le subventionnement de ces activités entre 2014 et 2020. Les appels à projets font partie du défi sociétal « Santé, évolution démographique et bien-être » de l'initiative phare « Une Union pour l'innovation », et bénéficieront d'un budget à venir d'environ 7 milliards d'euros sur six ans.

Horizon 2020 fait suite au 7ème Programme Cadre pour la Recherche et le Développement (7e PCRD) qui a subventionné la recherche européenne sur la période 2007-2013.

L'approche stratégique du défi « Santé » est celle du lien entre recherche fondamentale, clinique, épidémiologique et socio-économique, et le versant clinique se voit attribuer une place privilégiée.

4.2.2 Participants

L'appel à projets est ouvert à tous les types d'organisations de recherche (académiques, associations de patients, industries, Petites et Moyennes Entreprises (PME), etc.). La multidisciplinarité et la collaboration multiculturelle sont au cœur des conditions de participation. Un équilibre dans la répartition des compétences, des rôles et des responsabilités, du budget, des types d'organisations est apprécié.

Les projets sont évalués sur leur qualité scientifique et technique, leur mise en œuvre et leur impact. Les projets doivent viser le progrès au-delà de l'état de l'art et témoigner d'une excellente qualité de la méthode scientifique et technique, ainsi que du plan de travail associé. La gouvernance et la qualité du consortium doivent aussi remplir cette condition d'excellence. L'impact au niveau européen et/ou international du programme de travail ainsi que le choix des mesures proposées pour la dissémination et l'exploitation des résultats du projet sont décisifs.

4.2.3 Axes de recherche

Les grandes thématiques transversales seront les suivantes :

- les maladies liées au vieillissement, la compréhension des processus de vieillissement et de la fragilité ;
- les maladies infectieuses ;
- les technologies de l'information et de la communication au service de la santé ;
- le partage de données, données existantes, bases de données et suivi de cohortes ;
- la recherche clinique ;
- l'innovation et soutien aux PME ;
- la coopération internationale.

4.2.4 Sélection des appels à projets 2014

Les appels à projets de 2014 -2015 sont de deux types : « à une étape » et « à deux étapes ».

Pour le premier type, le dossier de candidature se dépose en une seule fois, et il contient tous les éléments administratifs, financiers et scientifiques demandés dans l'appel à projets.

Pour le deuxième type d'appel à projets, la candidature du dossier se fait en deux phases. Lors d'une première étape, le porteur de projet doit soumettre une lettre d'intention d'environ six pages décrivant le projet, et donnant les informations financières et administratives relatives à la composition du consortium. Si la candidature est retenue, la Commission européenne demandera, dans un second temps, le dossier complet du projet contenant la description détaillée des aspects administratifs, financiers, techniques et scientifiques (120 pages environ). Un guide d'aide au montage de projets européens a été créé par le CLORA (Club des Organismes de Recherche Associés) (figure 25).

Guide d'aide au montage de projets européens

Quelques conseils pour HORIZON 2020



Première édition : Mars 2014

Corentin Chaboud (Inserm) et Jo Prieur (INRA)

Figure 25: Guide d'aide au montage de projets européens du CLORA [90]

4.3 Autres modes de financement

En dehors des appels à projets pérennes, lancés par des organismes publics, il existe d'autres types de financement souvent spécifiques et uniques lancé par exemple par les associations, les fondations, les CHU eux même sur budget propre, les industries pharmaceutiques etc.

4.3.1 Fondations, Associations

De nombreux organismes privés financent des projets de recherche médicale. Ils peuvent être généralistes ou spécialisés dans un domaine de recherche particulier. Parmi les plus connus, nous pouvons citer la fondation de France, l'association française contre les myopathies (qui récupère les dons du téléthon), la ligue contre le cancer, les sociétés savantes [45-91].

Cependant, ces financements restent mineurs.

4.3.2 Appels d'offres internes

Dans de nombreux établissements de santé, des appels d'offres internes sont mis en place par les DRCI locales. Le financement provient des bénéfices issus des essais cliniques promus par les laboratoires. Ce sont souvent des projets mono-centriques de 1 à 2 ans avec un budget limité (25 à 50 k€), destinés aux plus jeunes avec des thématiques ciblées ou ouvertes.

4.3.3 Industries pharmaceutiques

En parallèle de leurs recherches propres, les industries pharmaceutiques participent à des projets de recherche clinique publique. La forme de mécénat qu'elles apportent est soit sous forme financière soit sous forme de fourniture par exemple de médicaments. D'autres participations comme le financement des réunions d'investigateurs ou l'impression des protocoles et des CRF sont envisageables [91].

Lorsque les industries sont promoteurs d'essais, un contrat de surcoûts est établi entre l'hôpital et l'industrie pour rendre compte de la prestation spécifique fournie par l'hôpital. Cette prestation prend en compte la valorisation du temps supplémentaire passé à réaliser des actes supplémentaires. Le surcoût n'est pas un bénéfice mais un remboursement, une compensation des dépenses hospitalières. Du temps « Attaché de Recherche Clinique » peut être demandé et donner lieu à des recrutements.

4.4 Conclusion

De nombreuses sources de financement viennent d'être décrites. Les financements en France proviennent principalement de quatre sources :

- le ministère de la santé via la DGOS avec plusieurs programmes bien définis ;
- le ministère de la recherche via les appels d'offres de l'ANR peu spécifiques ;
- l'ANRS, qui gère la recherche fondamentale, la recherche en santé publique, sciences humaines et sociales et la recherche clinique sur le SIDA et les hépatites ;
- l'ANSM, dont les appels d'offres sont tournés vers la sécurité d'emploi des produits de santé avec des axes assez ciblés.

Les mécanismes d'obtention de ses financements reposent principalement sur l'évaluation par des pairs en deux étapes, une pré-sélection avec lettre d'intention puis un dossier complet. Les dossiers sont de plus en plus à rédiger en anglais car les experts sont non-francophones. Cette obligation peut aussi motiver les chercheurs à aller chercher des financements européens, bien que ce ne fût pas la seule barrière, la principale barrière étant une sélection beaucoup plus drastique.

Ces financements sont nécessaires devant les coûts, qu'engendre un projet de recherche. Deux types de coûts sont distingués :

- une partie fixe, les coûts de promotion (droits de consultation du CPP, souscription d'un contrat d'assurance, frais administratifs et frais de gestion par la DRCI) ;
- une partie variable, les surcoûts liés à la recherche qui incluent tous les frais qui se rajoutent à une prise en charge normale (consultations, examens complémentaires, pharmacie, transport de patients, vacations de personnel médical et paramédical...), les coûts de fonctionnement (par exemple, recueil et analyse des données, développement d'une base de données, traitement statistique...), l'achat de matériels nécessaires à la recherche, les vacations d'ARC et de TRC [45].

5. BILAN ET PERSPECTIVES

5.1 Financement

5.1.1 Importance des financements publics

Les financements publics permettent d'initier des études épidémiologiques, de stratégie thérapeutique, de prévention, de dépistage qui intéressent peu les firmes pharmaceutiques. En effet, la majorité de ce type d'études est conduite par les promoteurs institutionnelles, les industries de santé initiant des études évaluant leurs médicaments et / ou leurs DM [92]. Les financements publics permettent aussi de faire des études dont les résultats pressentis peuvent ne pas avantager les industries pharmaceutiques. Par exemple, à la demande de l'assurance maladie, les HCL ont conduit l'étude comparative entre l'Avastin® et Lucentis® dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Les résultats de cette étude ont abouti à une recommandation temporaire d'utilisation pour l'Avastin® dans la DMLA [93]. Jagsi et Lesser constatent que les résultats des essais cliniques et les analyses de coût/efficacité financés par l'industrie sont souvent plus significativement positifs [94]. Dans une autre étude, Chopra constate également que les études menées par les industries sont plus fréquemment comparées à un placebo qu'à un traitement de référence [95].

Les financements publics peuvent également financer des recherches cliniques portant sur des pathologies rares ou affectant majoritairement les pays pauvres. Ce type d'études intéresse peu les entreprises privées car le retour sur investissement est estimé moindre. Cependant, certaines industries peuvent avoir une approche un peu plus philanthropique comme par exemple, Sanofi Aventis qui dans un partenariat public-privé avec la fondation Drugs for Neglected Diseases, soutient le développement d'un traitement contre le paludisme bon marché et exempt de brevet.

5.1.2 Financement privé

Il est difficile de connaître la part du financement privé destinée à la recherche clinique institutionnelle car les chiffres publiés par les industriels ne sont pas détaillés. Cependant, le financement des activités de recherche clinique institutionnelle par des fonds privés a un grand intérêt car il se caractérise par la souplesse et la fluidité d'utilisation des fonds

permettant par exemple l'acquisition rapide d'équipements. Des mesures incitatives comme une fiscalité attrayante pourraient accroître ce financement [96].

5.2 Professionnalisation de la recherche clinique

5.2.1 Formation du médecin à la recherche

Dans l'enquête du Leem 2014 [18], la France est très mal classée par rapport à la qualité de formation de ses investigateurs. Les structures, comme les centres d'investigation clinique, à elles seules, ne permettent pas de former tous les investigateurs, car seulement 10 à 15% des protocoles font appel à ces structures [24].

En 2009, l'European Science Fondation recommande la création d'un « driver's licence » [97] pour les investigateurs. En 2012, dix big pharmas (Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Pfizer, Genentech (Roche) et Sanofi) ont créé un projet non lucratif commun nommé, TransCelerate qui permet une reconnaissance mutuelle de la formation aux BPC des investigateurs. Cette démarche évite les formations répétées et permet un gain de temps et d'argent.

Du côté universitaire, une sensibilisation des étudiants lors des études de santé est mise en place. Dès la Première Année Commune des Etudes de Santé, « PACES », un module obligatoire « initiation à la connaissance du médicament » aborde la conception d'un médicament de sa mise sur le marché à son utilisation. Depuis 2008, une épreuve de lecture critique d'article a été rajoutée aux épreuves classantes nationales afin de développer la critique des publications scientifiques des futurs médecins.

L'académie nationale de médecine recommande la possibilité d'immersion dans une structure de recherche labélisée des jeunes étudiants en médecine afin de faciliter le développement de compétences pluridisciplinaires [96]. De même, l'accueil de médecins titulaires dans des structures de recherche institutionnelle ou des centres de recherche privés et le détachement de chercheurs statutaires (Inserm, Centre national de la recherche scientifique, Cnrs) dans des structures hospitalières devraient être encouragés et facilités.

5.2.2 Création de nouveaux métiers

Nous avons vu que l'aspect méthodologique d'un projet revêt une importance particulière pour la réussite aux appels à projets. Il est primordial, lors de la rédaction du protocole, de mettre en avant une hypothèse de recherche et un critère principal d'évaluation solides et robustes. De même, les tests statistiques doivent être définis à l'origine du projet afin de déterminer le nombre de patients à inclure dans l'essai pour avoir des résultats de haute qualité. De nouveaux métiers sont nécessaires dans la recherche clinique pour satisfaire les contraintes réglementaires mais aussi pour assurer le meilleur taux de réussite aux appels à projets. Il convient donc de recruter des économistes en santé, des biostatisticiens et des méthodologistes en recherche clinique. Les industries pharmaceutiques emploient depuis longtemps des scientifiques ayant un savoir-faire spécifique en matière d'efficacité, de sécurité et d'évaluation du rapport coût/efficacité que les CHU ne possèdent pas nécessairement : « La plupart *[des centres universitaires]* manquent d'infrastructures intégrées, de personnels possédant une expertise en statistique, en gestion des essais cliniques, en qualité de la vie et en économie, nécessaires pour remplir ces rôles» [98].

5.3 Evaluation de la recherche

Créée en 2007, l'AERES, qui se nomme HCERES depuis la loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche est la structure principale qui évalue la recherche en France bénéficiant de fonds publics [99].

Les résultats de l'évaluation, anciennement des notes chiffrées, sont devenus des appréciations synthétiques, qui condensent le jugement évaluatif sous une forme textuelle pour chaque critère d'évaluation [100]. A la suite des évaluations, des recommandations sont émises par les experts. Le porteur du projet, par une réponse au comité d'évaluation de l'HCERES, peut commenter ces recommandations. Le résultat des évaluations de l'HCERES peut avoir un impact financier.

5.4 Perspectives

Pour promouvoir la recherche clinique en France, il serait intéressant de privilégier les essais internationaux. Une structure européenne de recherche clinique dont l'objectif est de promouvoir et faciliter les études cliniques multinationales à l'échelle européenne a été créée en 2005 grâce au programme cadre européen PF7, ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network).

Ces essais multicentriques multinationaux permettraient d'inclure plus de patients, de faciliter la détection des effets indésirables et des contre-indications en veillant, bien évidemment, à surveiller les biais qui pourraient être introduits (ex. mode de vie des patients différents). Pour augmenter l'attractivité de la recherche clinique, plusieurs pistes sont possibles, notamment :

- impliquer les patients en tant qu'acteur avec l'e-santé par exemple améliorerait le recrutement des patients dans les essais cliniques.
- porter à la connaissance des patients les essais cliniques qui existent via une application, pourrait les inciter à participer. Dans ce sens, Apple a lancé le 9 mars 2015 une application, nommée ResearchKits®, pour iPhone destinée à collecter des données sur la santé de ses utilisateurs. Le but premier est de donner l'accès aux médecins ou aux chercheurs, après autorisation, aux informations concernant la santé (poids, glycémie sanguine...) qu'un propriétaire d'iPhone a rentré sur des applications santé [101].

Pour faciliter les partenariats public-privé, il serait bon de standardiser les procédures administratives et réglementaires que ce soit entre les Etats membres de l'UE ou entre les établissements de santé français et les industries pharmaceutiques. En effet, pour ce qui concerne les contrats, l'enquête du Leem de 2012 a démontré que le délai moyen de signature du contrat entre l'industrie et l'hôpital est de 111 jours. Dans d'autres pays européens, ce délai est réduit à une semaine, voire 2 jours [102-103]. Pour répondre à cette difficulté, le ministère de la santé via la DGOS a mis en place depuis le 17 juin 2014 un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé publics. Ce contrat est unique et tripartite (promoteur industriel, l'établissement de santé et l'investigateur). Il est identique pour tous les centres participant à l'essai clinique, avec une grille des surcoûts harmonisée. Cette démarche devrait

permettre à la France de rester un pays attractif pour la recherche clinique. En effet, actuellement en Europe, les pays de l'Est sont les pays qui sont les plus attractifs en termes de coût, de qualité des investigateurs et de vitesse de recrutement [17-18]. L'application prochaine (2016) du règlement européen va permettre d'aplanir les disparités intra-Europe d'attractivité pour la recherche clinique.

6. CONCLUSION

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08
☎ 04.78.77.71.98 - Fax : 04.78.77.72.81

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR Mlle Emeline BLANC

La recherche clinique est indispensable à l'amélioration de la prise en charge des patients et au progrès médical. Depuis la seconde guerre mondiale et le procès de Nuremberg, la recherche clinique s'est peu à peu structurée sur les plans éthique et réglementaire.

En 2001, la directive européenne 2001/20/CE avait pour objectif d'harmoniser les essais et les bonnes pratiques cliniques au sein des Etats membres. Transposée en droit français par la loi de santé publique du 9 août 2004, elle définit clairement les responsabilités des investigateurs et des promoteurs. Dix ans après, cette directive s'est révélée, contre-productive, son application ayant notamment entraîné une augmentation des coûts et une baisse de l'attractivité de la recherche clinique européenne. C'est pourquoi cette directive a été récemment abrogée par un règlement européen, dispositif législatif permettant une application uniforme de la réglementation des essais cliniques au sein des pays membres. Les nouveautés sont l'unicité du dossier de demande d'autorisation, le principe de l'évaluation partagée entre les autorités compétentes et un avis unique par Etat membre. La réussite de l'application du nouveau règlement européen représente un enjeu majeur d'attractivité pour la France et l'Europe.

La recherche clinique se faisant majoritairement à l'hôpital, il nous a paru intéressant d'approfondir l'organisation actuelle ainsi que le financement de la recherche clinique publique en France. D'une part, l'organisation repose sur de nombreuses structures : des structures d'aide à la promotion comme les délégations de la recherche clinique et de l'innovation, des structures de soutien à l'investigation, ainsi que des structures mixtes faisant le lien entre la

recherche universitaire et la recherche hospitalière (comme les centres thématiques de recherche et de soins, les instituts/départements/fédérations hospitalo-universitaires permettant un transfert plus rapide des découvertes fondamentales à la pratique clinique). D'autre part, la recherche clinique conduite par les promoteurs académiques représente 40% de la totalité des essais menés en France. Elle est majoritairement financée par des crédits issus de l'assurance maladie. Ce financement a évolué depuis 2008 : il est passé d'une dotation globale à une tarification à l'activité. Il dépend d'indicateurs de performance comprenant le nombre de publications, le nombre d'étudiants et le nombre d'essais cliniques. Ce financement de la recherche institutionnelle est complété par de nombreux appels à projets mis en place au niveau ministériel, national, interrégional, européen et parfois interne. Des financements privés, issus des firmes pharmaceutiques existent également.

Au final, la France continue à soutenir la recherche clinique que ce soit structurellement et financièrement mais doit faire face à de nouveaux défis comme la professionnalisation de la recherche clinique. En effet, un investigateur n'est plus le seul garant de la qualité de l'ensemble d'une étude mais doit s'entourer de nombreux professionnels de formations différentes telles que les méthodologistes, les data managers et les biostatisticiens. A l'avenir, les structures publiques de soutien à la recherche doivent s'organiser pour rechercher de nouveaux financements européens et internationaux et accroître les partenariats publics et privés.

Le Président du Jury, Pr Roselyne BOULIEU
(Nom et Signature)

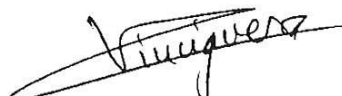


VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le

08 SEP. 2015

Vu, la Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Pr Christine VINCIGUERRA



7. BIBLIOGRAPHIE

- [1] GSK. De la molécule au médicament. http://www.gsk.fr/gsk/r_d/molecule.html, consulté le 20/08/2015.
- [2] Code de Nuremberg, 1947. Trad française Bayle F. Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la deuxième guerre mondiale. Neustadt : Commission des crimes de guerre, 1950.
- [3] Déclaration d'Helsinki, 1964. Amendée par la 64ème Assemblée générale. Fortaleza, 2013.
- [4] Directive n° 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 (J.O.C.E. n°22 du 9 février 1965, p.0369-0373).
- [5] Directive n° 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (J.O.C.E. n° L 147 du 09 juin 1975, p.0001-0012).
- [6] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (J.O. du 22 décembre 1988).
- [7] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (J.O. 11 août 2004).
- [8] Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales (J.O. 27 avril 2006).
- [9] Directive n° 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O.C.E n° L 121 du 01.05.2001, p.0034-0044).
- [10] Article R.1121-2 du Code de la Santé Publique
- [11] Article R.1121-3 du Code de la Santé Publique
- [12] Article L.1121-1 Code de la Santé Publique
- [13] Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les Recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (J.O. du 24 novembre 2006).
- [14] EMEA. Guideline for Good Clinical Practice, Step5, note for guidance on good clinical practice. ICH Topic E6 (R1), 2002 ; CPMP/ICH/135/95.

- [15] Lang M. Les modalités d'intervention du CeNGEPS ; Pour une recherche clinique industrielle plus performante.
http://www.medicen.org/sites/default/files/uploads/image/cengeps_medicen_3_avril_2013_0.pdf, consulté le 20/01/2015.
- [16] Sibenaler C. 24ème Journée d'Éthique Médicale Maurice Rapin - Le nouveau règlement européen : que devient la loi Jardé ? - La logique de l'avis unique.
<http://www.institutmauricerapin.org/article06022015.html>, consulté le 12/08/2015.
- [17] Leem. Place de la France dans la recherche clinique internationale, enquête 2014, rapport final, 15 septembre 2014. <http://fr.calameo.com/read/00204928466387fe2f059>, consulté le 14/08/2015.
- [18] Leem. État des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6e enquête du Leem - essais cliniques de médicaments à promotion industrielle, <http://www.leem.org/sites/default/files/Enquete-Attractivite-2012.pdf>, consulté le 13/08/2015.
- [19] Plattner V. Le nouveau règlement européen : que devient la loi Jardé? Langue de communication : anglaise ou française.
<http://www.institutmauricerapin.org/article06022015.html>, consulté le 12/08/2015.
- [20] Commission Européenne, Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, Bruxelles, le 17.7.2012.
- [21] Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (J.O.U.E. n°L158 du 27 mai 2014, p.0001-0076).
- [22] Circulaire n° DGOS/PF4/2011/329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique (B.O. 15 septembre 2011).
- [23] Circulaire n° DHOS/OPRC/2006/521 du 6 décembre 2006 relative au renforcement des délégations à la recherche clinique des CHU pour améliorer la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses (B.O. 15 février 2007).
- [24] Diebolt V, Misse C. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital. 1ere éd.Paris : Dunod ; 2014.

- [25] DGOS. MERRI « Délégation de Recherche Clinique et d'Innovation » Modèle pour la campagne 2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/MERRI-2014_DRCI-modele_v1-0_20140602_PF4.pdf, consulté le 07/04/2015.
- [26] Circulaire n° DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique et au renforcement des personnes de recherche clinique (B.O. 15 août 2005).
- [27] Lemaire F. Structures- financement de la recherche clinique. DIRRC-IF. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Recherche Biomédicale. <http://urcest.chusa.jussieu.fr/cours/fichiers/Struct.%20pub.%20rech.%20clin.%20FARC%201%2009.pdf>, consulté le 12/08/2015.
- [28] Inserm. Centre d'investigation clinique. <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/infrastructures/centres-d-investigation-clinique-cic>, consulté le 02/02/2015.
- [29] FEHAP. Recherche clinique à l'hôpital: le CRC « 3F » retenu par le ministère, http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCcQFjABahUKEwioiK6jzITGAhUFuhQKHSM3AIE&url=http%3A%2F%2Fwww.fehap.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2012-12%2Fdir1%2F22_12_2011_12_12_10_crc-article_site.pdf&ei=NOZ3VaieMoX0UqPuglgl&usg=AFQjCNE6p2BWY5YIRp1KgBya0Tv48LeuSw&bvm=bv.95039771,d.d24, consulté le 10/06/2015.
- [30] Article R.1235-7 du Code de la Santé Publique
- [31] Article R.1235-8 du Code de la Santé Publique
- [32] Décret n° 2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques du corps humain, (J.O. du 14 août 2007).
- [33] AFNOR. Qualité des collections de ressources biologiques S96R. Norme NF S96-900 <http://www.p3gobservatory.org/download/NFS96-900F.pdf>, consulté le 12/08/2015.
- [34] Inserm. Centres de ressources biologiques. <http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/infrastructures/centres-de-ressources-biologiques-crb>, consulté le 02/02/2015.
- [35] Loi n°2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche (J.O. 19 avril 2006).
- [36] Fondation centaure. Son statut ses missions. http://www.fondation-centaure.org/la-fondation/son-statut-ses-missions/#Ses_missions, consulté le 10/08/2015.
- [37] Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Réseaux thématiques de recherche avancée et de recherche et de soins.

<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid56330/les-reseaux-thematiques-de-recherche-avancee-et-de-recherche-et-de-soins.html>, consulté le 04/08/2015.

[38] Marescaux J. Rapport de la Commission sur les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU). http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/99/2/Rapport_Final_Commission_IHU_141992.pdf, consulté le 12/08/2015.

[39] ANR. Institut hospitalo-universitaire. http://www.financement-tpe-pme.com/wp-content/uploads/2011/09/IA_Instituts_Hospitalo.pdf, consulté le 18/09/2014.

[40] ANR. Appel à projets "Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU)" – 2010. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/investissements-d-avenir/appels-a-projets/2010/instituts-hospitalo-universitaires/>, consulté le 18/09/2014.

[41] Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Investissements d'avenir : présentation des actions. <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid51360/investissements-d-avenir-instituts-hospitalo-universitaires.html>, consulté le 01/05/2015.

[42] AP-HP. Les départements hospitalo-universitaires, élan pour la recherche. <http://www.aphp.fr/lewebzine/les-departements-hospitalo-universitaires-elan-pour-la-recherche/>, consulté le 18/09/2014.

[43] Blog santé. 29 septembre : Lancement officiel de la FHU de Transplantation «SUPOUT» – CHRU Tours. <http://blog.santelog.com/2014/09/26/29-septembre-lancement-officiel-de-la-fhu-de-transplantation-suport-chru-tours/>, consulté le 17/07/2015.

[44] Réseau CHU. Labellisation de 8 premiers Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) en Ile-de-France. <http://www.reseau-chu.org/article/labellisation-de-8-premiers-departements-hospitalo-universitaires-dhu-en-ile-de-france/>, consulté le 11/06/2015.

[45] Grenier N. Guide du financement de la Recherche. <http://www.sfrnet.org/Data/upload/files/FinancementRechGrenier.pdf>, consulté le 20/01/2015.

[46] CHRU Besançon. Les sources de financement. http://www.chu-besancon.fr/recherche/aide_pratique/institutionnel_ei_source_financement.htm, consulté le 20/01/2015.

[47] Senat. Les MIGAC : un enjeu à la croisée des réformes du secteur hospitalier. http://www.senat.fr/rap/r10-686/r10-686_mono.html, consulté le 26/06/2015.

- [48] IGAS. L'évaluation des conventions constitutives des centres hospitaliers et universitaires. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000473/index.shtml>, consulté le 24/07/2015.
- [49] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). <http://www.sante.gouv.fr/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri.html>, consulté le 12/06/2015.
- [50] CHU St Etienne. Financement et valorisation de la recherche au CHU de Saint-Etienne. http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0CEgQFjAGahUKEwiapKSZt4rGAhXJPhQKHSDmAMM&url=http%3A%2F%2Fwww.chu-st-etienne.fr%2FRecherche%2FPro%2FEvaluationRecherche%2FMERRI%2FGuideMERRI2010_03_18.pdf&ei=aPV6VZrQO8n9UKDMg5gM&usg=AFQjCNHuOwgdv61vihrUlpTmOyS3v8qmQA&bvm=bv.95515949,d.d24, consulté le 12/06/2015.
- [51] Instruction n° DGOS/PF4/2014/349 du 19 décembre 2014 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2015 (B.O. 15 mars 2015).
- [52] Instruction n° DGOS/PF4/2014/33 du 28 janvier 2014 relative au programme de recherche translationnelle, au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, pour l'année 2014 (B.O.15 mars 2014).
- [53] Ministère des affaires sociales et de la santé. INNOVARC. <https://www.innovarc.fr/login/login.aspx?ReturnUrl=%2f>, consulté le 10/08/2015.
- [54] Circulaire DGOS/R1/2012/131 du 16 mars 2012 relative à la campagne tarifaire 2012 des établissements de santé (B.O. 15 mai 2012).
- [55] Circulaire DH/PE1/10252 du 18 novembre 1992.
- [56] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc.html>, consulté le 11/08/2015.
- [57] Circulaire n° DHOS/MOPRC/RH1/2009/299 du 28 septembre 2009 relative au programme hospitalier de recherche infirmière pour 2010 (B.O. 15 novembre 2009).
- [58] Instruction n° DGOS/PF4/2010/258 du 9 juillet 2010 relative au programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP) pour 2011 (B.O. 15 septembre 2010).

- [59] FHF. PHRIP : résultats de l'appel à projets 2012. <http://www.revue-hospitaliere.fr/Actualites/PHRIP-resultats-de-l-appel-a-projets-2012>, consulté le 30/03/2015.
- [60] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale (PHRIP). <http://www.sante.gouv.fr/programme-hospitalier-de-recherche-infirmiere-et-paramedicale-phrip,6777.html>, consulté le 11/08/2015.
- [61] HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à l'HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf, consulté le 30/03/2015.
- [62] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme de Recherche Médico-Economique (PRME). <http://www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-medico-economique-prme.html>, consulté le 11/08/2015.
- [63] Circulaire n° DGOS/PF4/2011/420 du 4 novembre 2011 relative aux appels à projets 2012 en matière de recherche clinique, d'innovation médicale, de performance du système de soins, de recherche infirmière et paramédicale : PHRC national, PHRC interrégional, STIC, PREPS, PHRIP, PHRC cancer, STIC cancer, PRT cancer (B.O. 15 décembre 2011).
- [64] Circulaire n° DHOS/OPRC/2007/397 du 5 novembre 2007 relative au programme de recherche en qualité hospitalière pour 2008 (B.O. 15 janvier 2008).
- [65] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS). <http://www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-sur-la-performance-du-systeme-des-soins-preps,12632.html>, consulté le 13/08/2015.
- [66] ANR. Présentation plan d'action 2015. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/presentation/>, consulté le 07/04/2015.
- [67] Levi-Strauss M. Financement de la recherche clinique à l'ANR. http://www.medicen.org/sites/default/files/uploads/image/anr_medicen_3_avril_2013.pdf, consulté le 13/08/2015.
- [68] ANR. Plan d'action 2016. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/plan-d-action-2016/>, consulté le 07/08/2015.
- [69] ANR. Appel à projets générique 2015. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/documents/appel-detail0/appel-a-projets-generique-2015-2015/>, consulté le 07/04/2015.

- [70] ANR. Programme de Recherche Translationnelle en Santé. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/biologie-sante/programme-de-recherche-translationnelle-en-sante-prts/>, consulté le 24/03/2015.
- [71] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Programme de Recherche Transaltionnelle. <http://www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-translationnelle-prt,1349>, consulté le 11/08/2015.
- [72] Gouvernement.fr. Investissements d'avenir (CGI). <http://www.gouvernement.fr/les-investissements-d-avenir>, consulté le 16/07/2015.
- [73] Loi n° 2010-237 du 9 mars 2010 de finances rectificative pour 2010 (J.O. 10 mars 2010).
- [74] INCa. Missions et domaines d'intervention. <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/presentation/missions-et-domaines-d-intervention>, consulté le 31/03/2015.
- [75] Circulaire n° DHOS/OPRC/2005/554 du 15 décembre 2005 relative au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2006 (J.O. 15 février 2006).
- [76] Ministre des Affaires sociales et de la Santé et Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Plan Cancer 2014-2019. http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019?gclid=COTtja-PpscCFagKwwodk-AJ_w, consulté le 13/08/2015.
- [77] INCa. Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/PHRC-K-2015>, consulté le 10/08/2015.
- [78] INCa. Programme de Recherche Médico-Économique en cancérologie. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/PRME-K-2015>, consulté le 11/08/2015.
- [79] Instruction n° DGOS/PF4/2015/38 du 10 février 2015 relative au programme de recherche translationnelle en cancérologie pour l'année 2015 (B.O. 15 avril 2015).
- [80] INCa. Programme de Recherche Translationnelle en cancérologie. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/PRT-K-2015>, consulté le 13/08/2015.
- [81] ANRS. L'ANRS et ses missions. <http://www.anrs.fr/Qui-sommes-nous/Presentation-de-l-ANRS/L-ANRS-et-ses-missions>, consulté le 29/06/2015.
- [82] ANRS. Rapport d'activité 2013-2014. <http://www.anrs.fr/Qui-sommes-nous/Presentation-de-l-ANRS/Rapport-d-activite>, consulté le 29/06/2015.

- [83] ANRS. Appel à projets de l'ANRS - Plateforme APOGEE. https://apogee-pre.anrs.fr/Apogee.Guichet/workflow_url?ECITIZ_ACTIVITY_PATH=Citoyen&IDCOLLECTIVITE=INS, consulté le 11/08/2015.
- [84] ANRS. Essais thérapeutiques. <http://www.anrs.fr/L-ANRS-finance/Hors-appels-a-projets/Essais-therapeutiques>, consulté le 10/04/2015.
- [85] Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (J.O. 30 décembre 2011).
- [86] ANSM. Résultats de l'appel à projets 2014. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Resultats-de-l-appel-a-projets-2014/%28offset%29/2>, consulté le 11/08/2015.
- [87] ANSM. Appel à candidatures pour des études sur thématiques ciblées dans le domaine des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appel-a-candidatures-pour-etudes-sur-thematiques-ciblees/Appel-a-candidatures-pour-etudes-sur-thematiques-ciblees/%28offset%29/0>, consulté le 15/07/2015.
- [88] AP-HP. HORIZON 2020, le nouveau cadre de financement de la Commission européenne pour la recherche et l'innovation. <http://rechercheclinique.aphp.fr/HORIZON-2020-le-nouveau-cadre-de-financement-de-la-Commission-europeenne-pour-la-recherche-et-l.html?article&lang=fr&dir=ltr>, consulté le 11/08/2015.
- [89] Règlement (UE) n°1291/2013 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2013 portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation "Horizon 2020" (2014-2020) et abrogeant la décision n°1982/2006/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) (J.O.U.E. n°L347 du 20 décembre 2013 p0104).
- [90] Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Guides et fiches d'accompagnement à Horizon 2020. <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid78511/guides-accompagnement-horizon-2020.html>, consulté le 07/08/2015.
- [91] CHRU Besançon. La recherche et l'innovation. Les sources de financement. http://www.chu-besancon.fr/recherche/aide_pratique/institutionnel_ei_source_financement.htm, consulté le 20/01/2015.
- [92] Jagsi R, Sheets N, Jankovic A, Motomura AR, Amarnath S, Ubel PA. Frequency, nature, effects, and correlates of conflicts of interests in published clinical cancer research. *Cancer*. 2009 ; 115 (12) : 2783-91.

- [93] Le monde. L'Etat force la main de Roche sur l'Avastin. http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/avastin-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse_4737923_3234.html#BxEJlqSzf8e5EqS.99, consulté le 02/09/2015.
- [94] Lesser LI, Ebbeling CB, Goozner M, Wypij D, Ludwig DS. Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. PLoS Med. 2007; 4 (1): e5.
- [95] Chopra S.S. Industry funding of clinical trials: benefit or bias? JAMA. 2003 ; 290 (1) : 113-4.
- [96] Loisançe D, Charpentier B. Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations de l'Académie nationale de médecine. <http://www.academie-medecine.fr/publication100035859/>, consulté le 13/08/2015.
- [97] ESF. Investigator-Driven Clinical Trials. http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/IDCT.pdf, p15, consulté le 31/07/2015.
- [98] Gelijns AC, Thier SO. Medical innovation and institutional interdependence: rethinking university-industry connections. JAMA. 2002 ; 287 (1): 72-7.
- [99] Loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche (J.O. du 23 juillet).
- [100] HCERES. Entités de recherche - Campagne d'évaluation 2015-2016 (vague B). <http://www.hceres.fr/MODALITES-D-EVALUATIONS/Campagne-d-evaluation-2015-2016-vague-B/Entites-de-recherche-Campagne-d-evaluation-2015-2016-vague-B>, consulté le 13/08/2015.
- [101] Sciences et Avenir. Santé connectée : Apple lance ResearchKits pour la recherche clinique. <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20150312.OBS4412/sante-connectee-apple-lance-researchkits-pour-la-recherche-clinique.html>, consulté le 20/08/2015.
- [102] Instruction N° DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé (B.O. 15 octobre 2014).
- [103] Leem. Essais cliniques à l'hôpital public : Le Contrat unique.

8. ANNEXES

8.1 Annexe 1 : Format de lettre d'intention pour l'appel d'offres de la DGOS

La lettre d'intention est présentée en version française et en version traduite en anglais.
La version anglaise est à utiliser pour le PHRC-N, PHRC-K et PRME-K.

1. Lettre d'intention version française

INFORMATIONS GENERALES

Titre du projet

Acronyme

[15 caractères max]

Première soumission de ce projet à un appel à projets DGOS ?

[Cocher {Oui ; Non} Si "NON", préciser l'année de soumission antérieure¹]

¹ Dans le cas d'une re-soumission, compléter l'item **COMMENTAIRES DES EXPERTS ET REPONSES**

CORRESPONDANTES

Nom et prénom de l'investigateur-coordonateur

[+ ville, hôpital, email, tel, spécialité]

Financement(s) antérieur(s) dans le cadre des appels à projets de la DGOS

[Liste avec : année, numéro de référence, état d'avancement [liste]]

Médecin, Chirurgien- Dentiste / Biologiste / Infirmière / autres Paramédicaux

[Cocher]

Etablissement-coordonateur responsable du budget pour le Ministère de la santé

Domaine de Recherche

[Liste de mots clés] / Oncologie [cocher]

[Si oncologie, organe, localisation tumorale]

Nom du méthodologiste (+ tel + email)

Nom de l'économiste de la santé (si nécessaire) (+ tel + email)

Structure responsable de la gestion de projet

Structure responsable de l'assurance qualité

Structure responsable de la gestion de données et des statistiques

Nombre prévisionnel de centres d'inclusion (NC)

Co-investigateurs (1 à N)

[Tableau {Nom Prénom Ville Pays Hôpital E-mail Tel Spécialité}]

PROJET DE RECHERCHE

Rationnel (contexte et hypothèses)

[max. 320 mots]

Originalité et Caractère Innovant

[max. 160 mots]

Objet de la Recherche

Technologies de santé [cocher & préciser] : médicaments ; dispositifs médicaux ; actes ; organisations du système de soins (incluant les services de santé).

2 <http://htaglossary.net>

3 Etudes visant à déterminer les causes d'une pathologie, le risque d'être exposé à un médicament, un polluant...

4 Exemple : réduction de la mortalité lors de la survenue d'infarctus du myocarde

5 Exemple : réduction du cholestérol sérique, amélioration sur une échelle de douleur

Si pertinent : date du marquage CE / Autorisation de Mise sur le Marché

Mots Clés [5]

Objectif Principal

[Préciser, max 48 mots]

*[Cocher : Description d'hypothèses ; Faisabilité ; Tolérance ; Efficacité ; Sécurité
Efficience ; Impact budgétaire ; Organisation des soins]*

[Cocher : Etiologie ; Causalités ; Diagnostic ; Pronostic ; Thérapeutique (impact sur des critères de jugement cliniques "durs"⁴) ; Thérapeutique (impact sur des critères de jugement intermédiaires⁵) ; Observance ; Pratique courante ; Recherche sur les méthodes ; Recherche qualitative ; Autre]

Objectifs Secondaires

[Préciser, max 160 mots]

Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal)

Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires)

Population d'étude

Principaux critères d'inclusion et de non inclusion

Plan expérimental

[Cocher + préciser max 320 mots]

Méta-analyse

Etude contrôlée randomisée

Si oui : Ouvert – Simple Aveugle - Double Aveugle [cocher]

Revue systématique

Etude pragmatique

Etude quasi-expérimentale (cohortes non randomisées, ...)

Etude de cohorte prospective

Etude cas-contrôle

Etude transversale

Etude de cohorte rétrospective

Recherche dans les bases de données médico-administratives

Modélisation

Série de cas

Autre

Etude qualitative

Si Analyse Médico-économique

[Cocher + préciser 320 mots]

Analyse coût-utilité

Analyse coût-efficacité

Analyse coût-bénéfices

Analyse d'impact budgétaire

Analyse de minimisation de coûts

Analyse coût-conséquence

Analyse coût de la maladie

Autre

En cas d'essai sur un médicament, phase :

[Cocher {I, II, I/II, III, IV}]

Si groupe comparateur :

Groupe expérimental [préciser max 48 mots]

Groupe contrôle [préciser max 48 mots]

Durée de la participation de chaque patient

[3 chiffres + jours / mois / années]

Durée prévisionnelle de Recrutement (DUR)

[2 chiffres, en mois]

Nombre de patients / observations prévu(e)s à recruter (NP)

[3 chiffres + Justification de la taille de l'échantillon max 80 mots]

Nombre de patients / observations à recruter / mois / centre ((NP/DUR)/NC)

[2 chiffres + justification si plus de 2 patients/mois/centre]

Nombre attendu de patients éligibles dans les centres

[Tableau : {Nom ; Prénom ; Ville ; Pays ; Recrutement attendu/mois ; Total}]

Participation d'un réseau de recherche

[Préciser max 32 mots]

Participation de partenaires industriels

[Préciser max 64 mots]

Autres éléments garantissant la faisabilité du projet

[Préciser max 64 mots]

Bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique

[Préciser max 320 mots]

BIBLIOGRAPHIE

Merci de joindre 5 articles maximum justifiant l'intérêt du projet au niveau national / international.

NIVEAU APPROXIMATIF DE FINANCEMENT DEMANDE

[en k euros]

MOTS CLES

Domaine du coordinateur

Domaine du rapporteur suggéré

COMMENTAIRES DES EXPERTS *[citer]* ET REPONSES CORRESPONDANTES⁶

6 Item à compléter si le projet a déjà été soumis à un appel à projets de la DGOS.

[max 320 mots]

2. Lettre d'intention version anglaise

GENERAL INFORMATION

Titre du projet (fr)

Acronym

[15 characters max]

Project title (eng)

First submission to DGOS calls for proposals ?

[Tick {Yes ; No} If "No", mention the year of previous submission⁷]

⁷ In the case of a re-submission, complete the entry field EXPERTS COMMENTS AND CORRESPONDING ANSWERS

First name and name of the coordinator

[+ town, hospital, email, tel, speciality]

Previous grants in the frame of DGOS calls

[list with : year, ref number, progress [list]]

Physician, Dental practitioner / Biologist / Nurse, other paramedical

[tick]

Affiliated institution responsible for the budget from the ministry of health

Research Domain

[list of keywords] / Oncology [tick]

[if oncology, organ, tumor location]

Name of the methodologist (+ tel + email)

Name of the economist (if any) (+ tel + email)

Organization responsible for project management

Organization responsible for quality assurance

Organization responsible for data management and statistics

Anticipated number of recruiting centres (NC)

Co-investigators (1 à N)

[Table {Name Surname Town Country Hospital EMail Tel Speciality}]

RESEARCH PROJECT

Rational (context and hypothesis)

[max. 320 words]

Originality and innovative aspects

[max. 160 words]

Focus of Research

Health technology [tick & then detail] : drugs ; devices ; procedures and organizational systems used in health care (including Health services⁸).

⁸ <http://htaglossary.net>

⁹ Studies designed to determine the causes of a disease, the risk of being exposed to a drug, a pollutant etc

¹⁰ Example : reduction of myocardial infarction incidence, of mortality

¹¹ Example : reduction of serum cholesterol, improvement of a pain scale

If relevant : date of CE mark / market authorization

Keywords [5]

Main Objective

[detail, max 48 words]

[Tick one : Hypothesis ; Description Feasibility ; Tolerance Efficacy ; Safety Efficiency ; Budget Impact ; Organisation of Care]

[Tick one : Etiology Causality⁹ ; Diagnosis ; Prognosis ; Therapeutics (impact on clinical end-points¹⁰) ; Therapeutics (impact on intermediate end-points¹¹) ; Compliance ; Effective Practice ; Research methodology ; Qualitative Research ; Others]

Secondary Objectives

[detail, max 160 words]

Primary End Point (linked with the main objective)

Secondary End Points (linked with the secondary objectives)

Study Population

Main inclusion and exclusion criteria

Design

[tick + detail max 320 words]

Meta analysis

Randomized clinical trial

If yes : Open - Single Blind - Double Blind [tick]

Systematic reviews

Pragmatic studies

Quasi-experimental studies (non randomized cohorts, ...)

Prospective cohort study

Case-control study

Cross-sectional study

Retrospective cohort

Administrative / hospital inpatient database research

Modelisation

Case Series

Others

Qualitative study

If Health-Economics Analysis

[tick + detail max 320 words]

Cost-utility analysis

Cost-effectiveness analysis

Cost-benefit analysis

Budget impact analysis

Cost-minimization analysis

Cost-consequence analysis

Cost of illness analysis

Others

In the case of a drug trial, phase :

[tick {I, II, I/II, III, IV}]

If comparison groups :

Experimental group *[detail max 48 words]*

Control group *[detail max 48 words]*

Duration of participation of each patient

[3 digits + days / months / years]

Anticipated Duration of Recruitment (DUR)

[2 digits, in months]

Total number of scheduled patients /observations to be recruited (NP)

[3 digits + Justification of sample size max 80 words]

Number of patients / observations to be recruited / month / centre ((NP/DUR)/NC)

[2 digits + justification if more than 2 patients/month/centre]

Expected number of patients eligible in the centres

[Table : {Name ; Surname ; Town ; Country ; Expected recruitment/month ; Total}]

Participation of a research network

[Detail max 32 words]

Participation of industry

[Detail max 64 words]

Other aspects to insure the feasibility of the project

[Detail max 64 words]

Expected patient or public health benefit

[Detail max 320 words]

REFERENCES

Please join a maximum of 5 articles that justify the project in the national / international context.

APPROXIMATE LEVEL OF FUNDING REQUIRED

[en k euros]

KEY WORDS

Coordinator domain

Wished rapporteur domain

EXPERTS COMMENTS *[quote]* AND CORRESPONDING ANSWERS¹²

¹² To complete if the project has been previously submitted to a DGOS call for proposals

[max 320 words]

8.2 Annexe 2 : Format de lettre d'intention appel à projets PRT-K

Programme de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K) 2015 Call for proposals in translational cancer research 2015

Lettre d'intention Letter of Intent

Date limite de soumission en ligne : 13 avril 2015

<http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/prtk2015>

1. Informations générales / General information

Dans le cadre d'un appel à projets de l'INCa ou de la DGOS / In the frame of INCa/DGOS calls for proposals

- ☐ 1^{ère} soumission / 1st submission
☐ Soumission(s) antérieure(s) / Previous submission(s) – Préciser lesquelles:

Acronym	
Titre du projet (en français)	
Projet title (in English)	
Durée du projet Project duration	<input type="checkbox"/> 24 mois / months <input type="checkbox"/> 36 mois/ months
Nom et prénom du coordonnateur: Name of the coordinator	
<p>► Budget global demandé/Total requested budget :</p> <p>► Budget demandé à l'INCa/Budget requested from INCa :</p> <p>► Budget demandé à la DGOS / Budget requested from Ministry of Health :</p>	<p>►</p> <p>►</p> <p>►</p>

Mots clés/ Key words
Discipline/spécialité <i>Domain of research and expertise :</i> Organe ou localisation anatomique de la tumeur <i>Organ or tumor localisation:</i> Autres / Other :

Adhérence du projet au champ de la recherche translationnelle en cancérologie, type de recherche envisagée (confère texte de l'instruction ministérielle du PRT-K) / Adherence of the proposal to the scope of the call, type of research envisaged (see Call Text).

Cocher les cases appropriées / Please, tick the boxes as appropriate:

<input type="checkbox"/>	Recherches aidant à la compréhension des mécanismes biologiques à partir d'observations cliniques et épidémiologiques (Bed to bench) <i>Research helping to the understanding of biological mechanisms from clinical and epidemiological observations (Bed to Bench)</i>
<input type="checkbox"/>	Recherches visant à l'amélioration de la prévention <i>Research aiming at improvement of cancer prevention</i>
<input type="checkbox"/>	Recherches aidant au dépistage, à la détection précoce, au diagnostic et au pronostic <i>Research helping to the screening, early detection, diagnosis and prognosis</i>
<input type="checkbox"/>	Recherches aidant à la décision et au suivi thérapeutique <i>Research helping to the therapeutic decision and treatment monitoring</i>
<input type="checkbox"/>	Recherches permettant le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques <i>Research aiming at the development of new therapeutic strategies</i>

Expérimentations incluses dans le projet / Type of experiments included in the project

Cocher les cases appropriées / Please, tick the boxes as appropriate:

<input type="checkbox"/>	Expérimentation sur lignées cellulaires / Experiment on cell lines
<input type="checkbox"/>	Expérimentation sur échantillons humains / Experiment on human samples
<input type="checkbox"/>	Expérimentation sur modèles animaux / Experiment on animal models
<input type="checkbox"/>	Essai clinique de phase 0 / Clinical trial phase 0

Experts recusés / Experts not to contact for the project review

Si le coordonnateur le souhaite, indiquer les experts recusés pour l'évaluation.
Please indicate the eventual experts not to contact for the review of your project

Nom & Prénom / Name & Firstname	Institution & Pays / Country	Email	Justification

2. Consortium

A- Liste des équipes participantes incluant le(les) coordonnateur(s)/ *List of participating teams including coordinator(s)*

Ajouter autant de lignes que nécessaire / Add as many lines as necessary

N°	Nom de l'équipe/du laboratoire/du service hospitalier <i>Name of the team/laboratory or hospital department</i>	Institution de rattachement et ville <i>Affiliated institution and city</i>	Titre, nom et prénom du responsable d'équipe dans le cadre du projet <i>Title, name of the team manager in the frame of the project</i>

B- Coordonnateur du projet / *Project coordinator*

Nom et prénom du coordonnateur:

Name of the coordinator

Adresse de correspondance/*Mailing address* :

(Adresse / Ville / Code Postal)

Adresse électronique/*email address* :

Téléphone /*telephone number* :

Organisme d'appartenance du coordonnateur :

Affiliated institution

Principaux articles publiés par le coordonnateur du projet attestant de son expertise dans le domaine concerné au cours des cinq dernières années

Mains published articles of the project coordinator justifying his/her expertise in the project field during the last five years

--

C- Coordonnateur hospitalier (si applicable) / Associated clinical coordinator (if applicable)	
Nom, prénom, statut (PU-PH, médecin spécialiste de CLCC, ...) du médecin coordonnateur hospitalier / <i>Name and title of the clinician :</i>	
Adresse de correspondance / <i>Mailing address :</i> (Adresse / Ville / Code Postal)	
Adresse électronique / <i>Email address :</i> Téléphone / <i>Telephone number :</i>	
Etablissement de santé d'appartenance du médecin coordonnateur, gestionnaire de la dotation DGOS : <i>Affiliated institution responsible for the budget from the Ministry of Health</i>	
Délégation à la recherche clinique et à l'innovation de rattachement : <i>Affiliated local institution dedicated to clinical research</i>	
A ce stade la signature du directeur de l'établissement de santé n'est pas requise. Le directeur doit cependant être dûment informé.	

3. Projet en anglais / *Project in English*

La lettre d'intention doit être rédigée en anglais / The letter of Intent should be written in English

A – Project description (3 pages maximum, Tahoma 11 pts)
<p>Background and originality of the project with regards to the state of the art</p> <p>List of the main publications (5 maximum) justifying the interest of the project</p> <p>Hypothesis, main objective(s) and endpoint(s)</p> <p>Primary objective</p> <p>Secondary objectives</p> <p>Primary endpoints (linked to the primary objective)</p> <p>Secondary endpoints (linked to the secondary objectives)</p> <p>Expected results and scientific and medical potential impact of the translational research</p> <p>Relevance of the project with the scope and objectives of the call for proposals</p>

B – Project feasibility (3 pages maximum, Tahoma 11 pts)

If applicable, synthetic and schematic writing recommended

Brief description of the project plan:

Presentation of the workplan (workpackages) designing for answering to the project objectives (primary and secondary). For each workpackage, brief description of the implemented methodology, the techniques used (already available or being validated) and statistical analysis (calculations of sample sizes and description of the statistical procedures)

Planned schedule, key steps, milestones and deliverables for each workpackage

Information should be presented in a table or a Gantt chart

We remind you that, if your project is funded, the validation of your activity reports will be based on the adherence of these schedule, milestones and deliverables.

Necessary biological resources (Patient inclusion/prospective study, existing biocollections/retrospective study, collaboration with biobank, animal models, etc)

Please specify the capacity of patient/samples inclusion, the size and features of the groups, the availability of animal models, etc.

4. Demande budgétaire prévisionnelle / Tentative requested budget*Please describe the requested budget only (in K€)*

Equipe / Team	Type de dépense / Type of costs	Budget INCa	Budget DGOS	Total
1	Personnel			
	Consommable / Consumables			
	Equipement / Equipment			
	Frais de gestion / Overheads			
2	Personnel			
	Consommable / Consumables			
	Equipement / Equipment			
	Frais de gestion / Overheads			
3	Personnel			
	Consommable / Consumables			
	Equipement / Equipment			
	Frais de gestion / Overheads			
Total				

Ajouter autant d'équipes que nécessaire / Add as many teams as necessary

5. Engagement du(des) coordonnateur(s) / *Commitment of the project coordinator(s)***A – Engagement du coordonnateur du projet / Commitment of the coordinator**

Dans le but de garantir le bon déroulement du projet, il est indispensable que le coordonnateur consacre le temps nécessaire au suivi des différents travaux réalisés dans le cadre du projet, à la communication entre les partenaires et à la production des rapports et documents qui seront à adresser à l'INCa. A ce titre, le coordonnateur s'engage à ne pas assurer la coordination et/ou la co-coordination simultanée de plus de 3 projets financés dans le cadre des AAP de l'INCa.

In order to guarantee that the project will run well, it is necessary that the coordinator spends the time needed to the follow-up of the work performed in the frame of the project, the communication between partners and writing of the appropriate documents to send to INCa. The coordinator commits not to be responsible of the simultaneous coordination/co-coordination of more than 3 projects funded by an INCa's call for proposals.

Je déclare être actuellement coordonnateur et/ou coordonnateur associé de ☐ 0 / ☐ 1 / ☐ 2 (case à cocher) projet(s) financé(s) dans le cadre des AAP de l'INCa.

I declare to be already coordinator/associated coordinator of 0/1/2 project(s) funded in the frame of calls for proposals of INCa.

De plus je déclare avoir pris connaissance des documents du PRT-K et m'engage à réaliser l'ensemble de mes missions dans le projet de recherche décrit.

Moreover, I declare having read the documents related to the PRT-K and I undertake to accomplish my mission in the research project described.

Nom :

Prénom :

Date :

B – Engagement du coordonnateur hospitalier (si applicable)/ Commitment of the associated clinical coordinator (if applicable)

Je déclare avoir pris connaissance des documents du PRT-K et m'engage à réaliser l'ensemble de mes missions dans le projet de recherche décrit.

I declare having read the documents related to the PRT-K and I undertake to accomplish my mission in the research project described.

Nom :

Prénom :

Date :

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Emeline BLANC

Place de la recherche clinique publique à l'hôpital : organisation et financement.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 126p.

RESUME

Une dizaine d'années s'écoule, en moyenne, entre la découverte scientifique et la mise à disposition d'un produit de santé sur le marché. Ceci est dû à un long parcours scientifique et réglementaire. L'objectif de ce travail est de décrire et d'analyser le système de la recherche clinique en France, et plus particulièrement, les aspects réglementaires, l'organisation, le fonctionnement et les modalités de financement. Sera principalement abordée, la place que tient l'hôpital public au sein de ce dispositif.

En France, la recherche clinique actuellement est régie par la loi de santé publique du 9 août 2004, issue de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE qui harmonise les bonnes pratiques cliniques au sein des Etats membres.

A l'hôpital, l'organisation de la recherche clinique est complexe et repose sur de nombreuses structures : des structures d'aide à la promotion comme les délégations de la recherche clinique et de l'innovation qui permettent de respecter les exigences réglementaires; des structures de soutien à l'investigation qui aident les médecins au bon déroulement de leurs études ; enfin des structures mixtes faisant le lien entre la recherche universitaire et la recherche hospitalière comme les centres thématiques de recherche et de soins et les instituts/départements/fédérations hospitalo-universitaires permettant un transfert plus rapide des découvertes fondamentales à la pratique clinique.

Le financement de la recherche académique provient majoritairement des crédits de l'assurance maladie. Depuis 2008, les modalités de financement ont évolué: elles dépendent d'indicateurs comprenant le nombre de publications, le nombre d'étudiants et le nombre d'essais cliniques. Le financement de la recherche publique est complété par de nombreux appels à projets qui sont mis en place au niveau ministériel, national, interrégional, européen et parfois interne aux hôpitaux. Les financements privés issus des firmes pharmaceutiques sont bien évidemment présents mais restent minoritaires.

En conclusion, la France continue de soutenir la recherche clinique institutionnelle que ce soit structurellement et financièrement mais à terme, il est important que les promoteurs institutionnels diversifient leur source de financement comme par exemple en intensifiant les partenariats public/privé.

MOTS CLES

Recherche clinique

Législation

Organisation

Financement

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Mme BERTRAM Delphine, Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier

Mme HILLAIRE Dominique, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Mme MALBEZIN Muriel, Docteur en Médecine - Directeur de la DRCI

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 26 octobre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

8 place Gabriel Péri – 69007 LYON