

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 28 octobre 2016
Par M. LOKIETEK Charlotte**

Gestion contractuelle d'une étude clinique : le contrat unique

Membres du jury :

Président : Mr Thierry DINE, Professeur des universités – Praticien hospitalier,
Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille

Assesseur(s) : Mr Thomas MORGENROTH, Professeur agrégé, législation, Faculté
des Sciences Pharmaceutiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Catherine SENIS, Pharmacien Hospitalier, Centre
Hospitalier de Béthune



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | ICPAL |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |

| | | | |
|-----|------------|-------|---------------------|
| Mme | RENNEVILLE | Aline | Hématologie |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|---|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Onco et Neurochimie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | ICPAL |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | FOLIGNE | Benoît | Bactériologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Onco et Neurochimie |
| M. | MILLET | Régis | ICPAL |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY | Anne Catherine | Législation |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Législation |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M | TARTAR | André | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | WILLAND | Nicolas | Laboratoire de Médicaments et Molécules |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------------|------------------|---|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |
| Mme | FLIPO | Marion | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |

| | | | |
|-----|---------------|---------------|---|
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie (80%) |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|--------|----------------------------------|
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|----------|---------------------|
| Mme | DEKYNDT | Béregère | Pharmacie Galénique |
| M. | PEREZ | Maxime | Pharmacie Galénique |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A l'issue de ces années études, je souhaite remercier :

En premier lieu mes parents, sans qui ces études de pharmacie n'auraient pas été possibles,

Ma grand-mère, pour les heures de révisions agréables sous le soleil bordelais,

Ma famille, pour leur soutien,

Céline, pour m'avoir fait penser que j'avais validé ma deuxième année alors que les rattrapages m'attendaient,

Mes amis, Laure, Elodie, Amre qui ont partagés ces nombreuses heures passées au sein de la faculté,

Mes kikis, Marie, Catherine, Marine, Hugo, Maxime, Romain, Manon, Elodie, Aline, Morgane, Alice, Emilie, pour tous ces moments inoubliables vécus cette année,

Catherine Senis, qui m'a permis de découvrir les essais cliniques,

Mr Thomas Morgenroth, pour le suivi de cette thèse et sa disponibilité,

Mr Thierry Dine, pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Remerciements..... | 8 |
| Table des matières..... | 9 |
| Liste des abréviations | 12 |
| Introduction | 15 |
| Partie 1 : les essais cliniques, jalon de la vie du médicament | 17 |
| 1. Naissance de la médecine et des essais thérapeutiques : lorsque l’histoire forge le droit (1) (9) 17 | |
| A. Initiation de la médecine lors de l’Antiquité | 17 |
| B. Le Moyen-Âge marqué par Avicenne | 18 |
| C. De la Renaissance au XIIIème siècle, multiplication des expérimentations humaines et naissance des essais thérapeutiques. | 19 |
| D. XIXème siècle : randomisation, groupes et cross over..... | 20 |
| E. Le XXème siècle, l’humain déshumanisé | 21 |
| 2. Les principaux textes fondateurs des essais cliniques et place du patient | 23 |
| A. Le commencement : 1947, Code de Nuremberg, fondation des principes d’éthique et 1948, déclaration des Droits de l’Homme. (2) (9)..... | 24 |
| B. 1964, la déclaration d’Helsinki (3) (9)..... | 25 |
| C. 1981, déclaration de Manille (4)..... | 25 |
| D. Les conférences ICH (5) | 26 |
| E. La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 (6) | 27 |
| F. Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 et application avec la loi du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique (7)..... | 27 |
| G. Vers une évolution de la réglementation européenne : règlement européen 536/2014 (8) 28 | |
| Partie 2 : Contexte actuel pour la recherche clinique : actualités, enjeux et conséquences30 | |
| 1. Importance de la recherche clinique et de l’attractivité de la France (10)..... | 30 |
| 2. Evolution du positionnement de la France dans la recherche clinique..... | 32 |
| A. Contexte en France avant 2006..... | 33 |
| B. Mise en application de la directive 2001/20/CE et conséquences sur l’attractivité française 37 | |
| Partie 3 : Gestion contractuelle d’une étude clinique : l’avant contrat unique..... | 45 |
| 1. Les contrats investigateurs, définition et réglementation | 46 |
| 2. Evolution du contexte économique français | 47 |
| 3. Les différentes conventions types instaurées par le CeNGEPS | 51 |
| Partie 4 : Le contrat unique : élément de l’attractivité Française en recherche clinique ? .. | 54 |
| 1. Mise en place du contrat unique (28)..... | 55 |
| 2. Modalités d’applications (28)..... | 57 |
| 3. Les enjeux du contrat unique..... | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Mise en place et application ; vers une disparité d'opinion | 60 |
| A. Le contrat unique prometteur : avancée majeure en recherche et élément fort d'attractivité du pays | 60 |
| B. Le contrat unique en pratique, évincement des investigateurs français | 63 |
| C. Révision de la version initiale du contrat unique : vers un terrain d'entente ?..... | 69 |
| 5. Le contrat unique au profit de l'attractivité française dans la recherche clinique internationale ? | 72 |
| Conclusion | 74 |
| Bibliographie | 77 |
| Annexe 1 : Typologie des études cliniques, annexe V du contrat unique | 81 |

Liste des abréviations

AFCROs : Association Française des CROs

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BID : Bénéfice Individuel Direct

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche Biomédicale

CeNGEPS : Centre Nationale de Gestion des Essais de Produits de Santé

CIOMS : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales

CNIL : Commission Nationale de L'informatique et des Libertés

CNPP : Comité National des CPP

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRC : Centre de Recherche Clinique

CRO : Clinical Research Organization

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

ICH : International Conference Harmonization

FDA : Food and Drug Administration

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DIRC : Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique

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

GIRCI : Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PF4 : Bureau Innovation et Recherche Clinique

Introduction

Conformément au premier alinéa de l'article R. 1121-1 du code de la santé publique, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Si cette définition est celle retrouvée actuellement dans les Bonnes Pratiques Cliniques, la recherche biomédicale a subi de nombreuses évolutions au fil des siècles. Les termes la définissant sont apparus peu à peu, ainsi que les réglementations l'encadrant. Parce qu'elle s'applique sur l'être humain, cette réglementation s'est réellement mise en place au lendemain de la seconde guerre mondiale et de la considération de l'Homme.

Souvent critiquée, parfois au cœur de scandales, la recherche clinique n'en a pas moins essentielle pour l'avancée de la médecine et l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients. La prise de conscience quant à son importance s'est faite progressivement au fil des années, et s'est accélérée avec le contexte de mondialisation. Si la France fut l'un des pays leaders en recherche clinique, la récente montée en puissance de pays en voie de développement impose à la France de maintenir un niveau d'attractivité élevé, dans l'optique de conserver sa richesse en termes de connaissances médicales et d'innovations thérapeutiques. Les enjeux économiques et politiques dans lesquels elle s'inscrit nécessitent une avancée toujours plus rapide, en analysant la position de la France dans la recherche clinique internationale et en mettant en œuvre toutes les mesures nécessaires pour maintenir l'attractivité française.

La gestion d'une étude clinique est complexe et nécessite bon nombre d'acteurs, qui se sont multipliés par l'avancée de la recherche pour répondre à des besoins médicaux grandissants. En parallèle, des mesures nouvelles sont mises en place pour contrer les problématiques rencontrées et permettre un développement optimal de la recherche. Ces mesures

s'alignent sur l'avancée des autres pays et proposent des solutions destinées et conserver une position leader en France.

Parmi les problématiques actuelles, celle de la gestion contractuelle d'une étude fait débat depuis quelques années. La contractualisation est évidemment un sujet sensible, dans le sens où elle intègre les honoraires investigateur, l'évaluation de la grille des surcoûts engendrés par l'étude, les droits et obligations de chaque partie prenante de ladite convention.

C'est au vue d'une perte d'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale, et de la prise de conscience d'un retard accumulé en termes de délais de mise en place des études, qui a des conséquences redoutables pour la recherche française, que cette gestion contractuelle a été repensée, lors de l'instauration d'une nouvelle convention type, appelé contrat unique, le 17 juin 2014 par instruction ministérielle. Celle-ci, engendrant des modifications majeures dans l'organisation de la recherche française, et remettant surtout en question des modes de fonctionnement établis, fait alors polémique depuis deux ans.

Pour comprendre comment ce contrat unique a été instauré, et surtout dans quel contexte, il faut s'intéresser à l'histoire et l'évolution des essais cliniques.

C'est ainsi que seront décrits dans la première partie de cette thèse l'histoire de la recherche et la mise en place progressive des réglementations qui l'encadre.

S'en suivra une analyse de l'attractivité de la France et de sa position dans la recherche clinique internationale afin de prendre conscience de l'importance des essais cliniques pour notre pays et quels sont ses atouts, et, à l'inverse, les facteurs pouvant être améliorés pour optimiser cette recherche.

Enfin, la description de la gestion contractuelle d'une étude avant la mise en place de cette réforme permettra de mieux identifier les changements occasionnés par la création du contrat unique.

Une définition et une analyse des forces et faiblesses de ce contrat nous permettront enfin de comprendre la polémique engagée à son propos et les enjeux futurs.

Partie 1 : les essais cliniques, jalon de la vie du médicament, axé sur le patient

1. Naissance de la médecine et des essais thérapeutiques : lorsque l'histoire forge le droit (1) (9)

« Les expériences sont dangereuses en médecine, en raison de la matière sur laquelle on s'exerce ; cette matière n'est pas du cuir, du bois, de la brique, c'est le corps de l'homme ». Galien.

Depuis toujours, la médecine s'appuie sur des observations, qui sont reportées, sur des résultats d'expériences, qui sont analysés et interprétés. L'histoire de la médecine est ainsi jalonnée d'essais et d'expérimentations, qui de par leurs résultats ont constitués les bases médicales et une avancée dans les connaissances scientifiques.

C'est ainsi que nous verrons les différents jalons de l'histoire de la médecine, avec ses différents protagonistes, qui ont permis de donner naissance aux essais cliniques. Nous verrons que le temps a permis de reconnaître le patient, alors longtemps considéré comme un sujet.

A. Initiation de la médecine lors de l'Antiquité

Au Vème siècle av J.-C, Hérodote raconte comment les médecins de Mésopotamie, entre 2100 av J.-C et 1700 av. J.-C. développent des méthodes d'observations cliniques dans le but d'accumuler des connaissances médicales.

Au IIIème siècle av J.-C., les égyptiens eux aussi se servent des observations effectuées lors de dissections pour acquérir des connaissances en anatomie. Y seront étudiés le Système nerveux, les méninges et le cerveau, les artères et les veines.

C'est lors de ce même siècle que naît l'école empirique, dont le principe est de se baser sur les observations et les données liées à l'autopsie ainsi que celles disponibles.

La médecine naît alors progressivement, bien que largement influencée par les croyances irrationnelles mystiques, religieuses et la sorcellerie.

C'est Hippocrate en 440 av. J.-C. qui explore la piste d'une médecine débarrassée de ces influences non scientifiques.

Le serment d'Hippocrate, connu de tous comme l'actuel serment des médecins lors de la soutenance de leur thèse, représente l'ébauche en termes de réglementation médicale et de pratique en recherche. La médecine hippocratique devient ainsi l'origine de la médecine occidentale, basée sur l'observation ; le serment d'Hippocrate décrit l'égalité des hommes face à la maladie, et fait de la défense de la vie et du respect du secret médical une obligation pour les médecins. Selon Hippocrate, il n'est pas possible d'agresser le corps au prétexte de le soigner.

A cette même époque, Claude Galien bravera cet interdit hippocratique et marquera lui aussi l'histoire de la médecine.

Médecin des gladiateurs, Claude Galien, en 400 av. J.-C. effectua des vivisections dans le but d'accroître ses connaissances anatomiques ; il s'opposa ainsi aux principes hippocratiques, mais fut considéré tout comme Hippocrate comme l'un des plus grands médecins de l'Antiquité.

B. Le Moyen-Âge marqué par Avicenne

Au X^e siècle, Avicenne, philosophe et médecin d'origine perse, décrivait le savoir médical de son temps et ses observations personnelles dans un ouvrage encyclopédique de médecine médiévale intitulé *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb*, plus communément appelé en occident *Le Canon de la médecine*, qui sera référencé durant les sept siècles suivants en Europe comme une base de l'enseignement de la médecine. Surnommé le livre des lois

médicales, Avicenne y intègre sept règles évaluant les effets d'une drogue sur les différentes pathologies

Cette encyclopédie organisée en 5 volumes, fit émerger le concept de comparaison :

« Le médicament doit être testé avec deux types de maladies contraires, parce que parfois un médicament guérit une maladie par ses qualités essentielles et une autre de façon accidentelle »

« L'expérimentation doit être faite sur le corps humain, tester un médicament sur un lion ou un cheval ne pourrait pas prouver quoi que ce soit quant à son effet sur l'homme »

Véritable référentiel de connaissances en matière de médecine, d'anatomie, de pathologie, de pharmacologie, ce n'est qu'au XVIème siècle, d'abord par Léonard de Vinci, puis par Paracelse, que l'œuvre sera remise en cause. La description de la circulation sanguine par Harvey en 1628 annoncera officiellement le dépassement du *Canon de la médecine*.

C. De la Renaissance au XIIIème siècle, multiplication des expérimentations humaines et naissance des essais thérapeutiques.

Au XVIème siècle, L'histoire d'Ambroise Paré illustre d'ores et déjà l'accroissement des connaissances médicales par l'expérimentation sur le corps humain, notamment grâce à l'autorisation de la dissection. Ambroise Paré, alors chirurgien ordinaire du roi Henri II, fut appelé en 1559 par la reine Catherine de Médicis après la blessure à l'œil du roi provoquée par un éclat de bois. N'ayant alors pas acquis les connaissances scientifiques nécessaires pour soigner le roi, Ambroise Paré imposa qu'on lui offre quatre condamnés à mort sur lesquels il s'exerça, avant de l'effectuer sur le Royal fondement.

Plus tard, au XVIIIème siècle, James Lind, chirurgien à bord d'un navire sur lequel les marins souffraient de scorbut, fut considéré comme l'inventeur du premier essai thérapeutique contrôlé ; sans connaître la thérapeutique à utiliser, ni les principes actifs, il sépara les marins en plusieurs groupes, auxquels il fit ingérer différentes denrées alimentaires ; il constata ainsi que seuls les marins ayant consommé des agrumes avaient montré une amélioration de leur état de santé.

L'expérimentation humaine a ainsi traversé les siècles, et permis l'acquisition de nombreuses connaissances scientifiques, au détriment des vies humaines sacrifiées. En recherche constante d'humains sur lesquels ils pourraient effectuer des expériences, la science s'appuie bien souvent sur l'emploi de suppliciés ; ce fut le cas une nouvelle fois au XVIIIème siècle dans la prison de Newgate à Londres, où des diminutions de peines de mort étaient consenties avec les prisonniers, en échange de l'inoculation de germes.

D. XIXème siècle : randomisation, groupes et cross over

L'expérimentation et la notion d'essais thérapeutiques s'accéléraient durant le siècle suivant. Claude Bernard fit entrer l'expérimentation dans le champ de l'enseignement médical dans son ouvrage « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale ». La notion de vivisection y est décrite ; Selon lui, « *Il faut nécessairement, après avoir disséqué sur le mort, disséquer sur le vif, pour mettre à découvert et voir fonctionner les parties intérieures ou cachées de l'organisme* ».

En 1884 apparue pour la première fois la notion de randomisation, lors de l'investigation menée par Charles Sanders Peirce et son élève Jastrow. Le but de l'expérience consistait en l'application sur le bout du doigt des sujets de deux poids différents, que le sujet devait lui-même évaluer de plus lourd ou moins lourd que le second poids. Pour savoir si le premier poids appliqué à chaque sujet serait le plus lourd ou le moins lourd, Charles Sanders Peirce eut l'idée d'utiliser un jeu de cartes, afin d'introduire la dimension aléatoire, pour éviter que le sujet ne formule un jugement sur des suppositions. C'est le début de l'essai randomisé contrôlé.

Toujours au XIXème siècle, Ignace Philippe Semmelweis inventa, malgré lui, la notion de groupe et le *cross over*. Médecin, il effectua en 1846 des accouchements à la maternité de Vienne. Dans cette maternité, où les accouchements sont effectués par des étudiants en médecine, qui pratiquent également la dissection de cadavre à la faculté, il constate rapidement que le nombre de fièvres puerpérales (maladie infectieuse causée par une colonisation de l'utérus lors de l'accouchement) est très élevé. Dans la maternité voisine, où les accouchements sont opérés par des sages-femmes, le nombre de fièvre puerpérale est beaucoup moins important. En s'intéressant à la cause des mortalités qui diffèrent entre les

deux maternités, le Docteur Semmelweis propose l'hypothèse que les soignants eux-mêmes soient à l'origine de la contamination des patientes. L'idée d'échanger les soignants de maternité s'impose alors ; il constate ainsi que le nombre de décès devient plus élevé dans la seconde maternité. En utilisant cette hypothèse corrélative, il mit en évidence la causalité directe et créa le principe de cross over.

E. Le XXème siècle, l'humain déshumanisé

A l'heure où l'être humain n'est encore que peu considéré, l'interrogation se pose ; « l'expérimentation sur l'homme – sa valeur scientifique et sa légitimité ». C'est le titre de la thèse soutenue pour Pierre-Charles Bongrand en 1905, témoignant une vision avant-gardiste.

L'interrogation sur la nécessité des essais thérapeutiques et sur la valeur scientifique de ceux-ci, c'est-à-dire sur la réelle utilité de l'expérimentation humaine est enfin posée. Il place ainsi l'homme non plus au simple statut de mammifère, mais considère l'être humain et le défend. Il sera aussi le premier à évoquer l'instauration d'un contrat prouvant le consentement du sujet : « *permettre ces expériences dans certaines conditions, en exigeant, par exemple, qu'il y ait un contrat entre le sujet et l'expérimentateur, serait diminuer l'odieux de recherches nécessaires. Ce contrat pourrait garantir au sujet certaines compensations, mais surtout il spécifierait formellement le consentement préalable* ».

Nous le verrons dans la suite de cette thèse, ce contrat ne sera instauré en France que 83 ans plus tard par la loi Huriet-Sérusclat relative à la *protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales*.

Le milieu du XXème siècle est un jalon dans l'histoire de la recherche biomédicale. La seconde guerre mondiale, marquant sans doute l'une des périodes de barbarie des plus cruelles et intenses de l'histoire, fera naître les principes fondateurs de la réglementation actuelle des essais thérapeutiques.

En effet, la seconde guerre mondiale est marquée par l'expérimentation et l'exécution humaine de masse. Heinrich Himmler créa en juillet 1935 un institut de recherche pluridisciplinaire nazi, qui mit en œuvre des expérimentations macabres sur les juifs et les

Tziganes. A l'issue de ces tests, des vivisections sont pratiquées, avant l'exécution des sujets alors encore en vie.

C'est au milieu de la seconde guerre mondiale, en 1941, que née la notion de comparaison en deux groupes parallèles. Archie Cochrane, médecin britannique détenu en Grèce, sépara les détenus atteints de bérubéri (maladie causée par un déficit en vitamine B1) en deux groupes ; le second groupe reçut en plus d'une alimentation normale une supplémentation en levures, ce qui permit l'amélioration nette de leur état de santé. Cet ajout de levures à l'alimentation fut ensuite généralisé à l'ensemble des détenus malades.

Sur le plan éthique, nous retrouvons la notion d'interdiction de répétabilité de l'essai, qui sera mis en application dans la Directive 2001/20/CE détaillée plus tard.

Les essais naissants sont ainsi, jusqu'au milieu du XXème siècle, pratiqués sans cadre légal, et sans considération aucune de l'être humain. La fin de la seconde guerre mondiale, et l'instauration en 1947 du Code de Nuremberg, puis en 1948 de la déclaration des Droits de l'Homme, marque le début d'une aire nouvelle ; l'histoire crée ainsi le droit, et le droit interroge l'éthique.

En 1948 a alors lieu le premier essai randomisé public pour le traitement de la tuberculose pulmonaire par Streptomycine. Deux groupes furent alors constitués, le premier recevant le traitement de référence, le second le traitement par Streptomycine. Dans cet essai, les patients ignoraient à quel groupe ils avaient été affiliés. La notion de double aveugle apparue, avec pour les radiologues qui analysaient les imageries aucun moyen de savoir si les radios provenaient de l'un ou l'autre des deux groupes. Un protocole d'essai clinique à deux bras mené en double aveugle avait alors fait son apparition.

Au regard du siècle passé, des évènements et des circonstances qui ont marqué l'humanité jusqu'à nos jours et du manque cruel de réglementation en termes de recherche biomédicale, la création d'un cadre réglementaire devient urgente et indispensable. La reconsidération de l'Homme l'est tout autant, et permettra de placer non plus le sujet, mais le patient, au cœur de cette recherche.

2. Les principaux textes fondateurs des essais cliniques et place du patient

Il est judicieux de rappeler les principes de la législation, afin de percevoir au mieux les différents textes régisseurs des essais cliniques.

Le droit communautaire est celui qui prévaut sur le droit de chaque état membre.

S'en suit les directives et règlements communautaires ; émanant de l'Union Européenne, la différence subsiste dans la transposition ou non de ces textes, ainsi que dans les états membres. La directive européenne doit être transposée par les états membres concernés, tandis que le règlement communautaire s'applique à l'ensemble des états membres, et est directement applicable dans chacun de ces états.

Le droit français, arrivant ainsi au troisième rang, est constitué de différents écrits ; les textes à valeur constitutionnelle, les textes à valeurs législatives (les lois) et les textes à valeur réglementaire (les décrets, les arrêtés, les décisions et les circulaires).

Les textes à valeur constitutionnelle représentent la fondation du fonctionnement et de l'organisation politique en France sous la Vème république. Ils comprennent la déclaration des droits de l'homme et du citoyen (1789), le préambule de la constitution de la IVème république (1946) et la charte de l'environnement de 2004.

Les essais cliniques sont ainsi régis par un ensemble de textes, émanant de la réglementation, de la législation, mais aussi de recommandations internationales. Nous suivrons ainsi l'ensemble de ces textes dans un ordre chronologique, afin d'avoir une vision générale de la réglementation en matière de recherche biomédicale et de comprendre son évolution et l'arrivée de certaines obligations et contraintes indispensables.

A. Le commencement : 1947, Code de Nuremberg, fondation des principes d'éthique et 1948, déclaration des Droits de l'Homme. (2) (9)

C'est au lendemain de la seconde guerre mondiale que se dressa le procès de Nuremberg imposant dix principes élémentaires d'éthique, appelé le Code de Nuremberg. La communauté internationale ne concevait alors pas que le médecin puisse se comporter différemment avec un patient inclus dans un essai thérapeutique, ou un patient « classique ». Le code de Nuremberg marque ainsi un tournant historique majeur en réévaluant le rôle du médecin investigateur de la recherche et en recentrant cette recherche sur le patient ; le soin est-il bénéfique pour le malade ?

Il devient alors très vite le texte fondateur en recherche biomédicale ; le premier principe décrit le caractère essentiel du recueil du consentement volontaire du sujet humain (alors évoqué pour la première fois par Pierre-Charles Bongrand dans sa thèse « De l'expérimentation sur l'Homme – sa valeur scientifique et sa légitimité » en 1905 comme décrit plus haut). Ce principe déboucha sur la mise en place d'un accord passé entre les personnes sous forme de contrat ; on officialise ainsi pour la première fois le consentement et replace le sujet au centre de l'expérimentation. Ainsi, le sujet doit être renseigné sur l'objectif, la nature et la durée de l'expérimentation. Il est aussi libre de retirer son consentement à tout moment de l'essai. Les autres principes fondamentaux du code de Nuremberg décrivent l'organisation de l'expérience, et les principes auxquels elle doit répondre ; les résultats doivent être *pratiques pour le bien de la société*, l'expérience doit être *pratiquée de façon à éviter toute souffrance*, elle *ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort*, elle *doit être pratiquée par des personnes expérimentées* et le *scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment*.

Ainsi mis en place en 1947 dans le code de Nuremberg, le principe d'éthique est surtout décrit de façon constitutionnelle dans la déclaration des Droits de l'Homme en 1948, pilier des textes constitutionnels de la Vème république française posant les principes fondamentaux de liberté, de bienfaisance, d'égalité et de dignité de chaque être humain.

La Déclaration des Droits de l'Homme protège ainsi l'intégrité de la personne et définit l'humanité comme un ensemble d'individus uniques.

B. 1964, la déclaration d'Helsinki (3) (9)

Dix-sept ans plus tard, la déclaration d'Helsinki met en exergue certains principes du code de Nuremberg et s'intéresse plus particulièrement à la recherche scientifique en tentant d'en préciser les conditions de pratique. Cette déclaration devient le texte éthique de référence en termes d'expérimentation médicale humaine. Élaborée par l'Association Médicale Mondiale, elle devient ainsi un consensus sur lequel peuvent s'aligner l'ensemble des législations nationales. Ces recommandations portent notamment sur les points suivants ;

- La réalisation préalable de l'expérimentation en laboratoire et sur l'animal
- La mise en place d'un protocole expérimental pour toute expérimentation, ce dernier devant être soumis à un comité d'éthique pour approbation
- La qualification des personnes menant la recherche
- L'évaluation des risques et avantages encourus par le sujet
- Le respect de l'exactitude des résultats en cas de publication
- L'information au préalable du sujet avant sa participation, et l'obtention de son consentement éclairé
- L'acceptabilité sur le plan éthique de l'objectif de la recherche

Le principe de la déclaration d'Helsinki impose de baser la recherche biomédicale sur une expérimentation préalable en laboratoire ou sur l'animal. L'expérience n'est ainsi menée que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru. Les intérêts du sujet deviennent alors prioritaires sur ceux de la science ou de la société.

C. 1981, déclaration de Manille (4)

C'est en 1981 que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le CIOMS (Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales) convergent vers un projet commun établissant des directives internationales pour la recherche biomédicale. Cette déclaration

permet d'aller plus loin dans la réflexion sur la recherche biomédicale ; on y parle de confidentialité des données (faisant référence à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 portant sur l'informatique, les fichiers et les libertés. La CNIL, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, est l'instance créée par cette loi, qui veille à ce que les informations relatives aux données personnelles des personnes soient traitées conformément aux dispositions de la présente loi), de l'évaluation de l'innocuité ou encore de l'indemnisation des sujets en cas d'accident. Le sujet est ainsi placé davantage au cœur de la recherche.

D. Les conférences ICH (5)

Les essais cliniques ont longtemps été contestés, de par des bases scientifiques parfois douteuses et une conduite peu rigoureuse.

La mise en place des Bonnes Pratiques Cliniques a permis de révolutionner l'image des essais cliniques, de crédibiliser ces essais et de prouver leur importance. Le principe des BPC a été notamment influencé par les exigences mises en place dans les années 1970 par la FDA (Food and Drug Administration).

Les Bonnes Pratiques Cliniques ont été élaborées en 1987 par la direction de la pharmacie et du médicament (remplacée en 1993 par l'agence du médicament, puis en 1998 par l'Afssaps). Ces Bonnes Pratiques Cliniques représentent l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques à respecter lors de la conception, la mise en place, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats d'une étude clinique.

Les BPC sont entrées en vigueur en juillet 1991 dans l'Union européenne, et adoptées par l'ICH (International Conference Harmonization) le 17 janvier 1997.

L'ICH est un comité international, créé en 1990 dont le rôle est de faciliter les procédures d'enregistrement des médicaments par la reconnaissance mutuelle du contenu standardisé des dossiers de soumissions pour demande d'AMM. Elle réunit les autorités réglementaires des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon ainsi que leurs experts de l'industrie pharmaceutique respectifs, qui ont choisi pour termes de référence dans le principe d'harmonisation ; la tolérance, la sécurité, la qualité et l'efficacité.

E. La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 (6)

Au fil des années, les exigences en matière d'éthique se multiplièrent. La France fut l'un des premiers pays à créer une loi dédiée à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. Elle constitue ainsi le droit français de l'expérimentation humaine et officialise la place du sujet dans les recherches biomédicales.

Cette loi a permis notamment la mise en place d'essais chez l'individu sain, essais impossible avant la mise en application de cette loi. Elle permet également d'établir l'autorisation juridique d'effectuer des recherches sans BID (Bénéfice Individuel Direct).

Ce texte impose alors l'obligation d'un consentement libre et éclairé **du patient** (on parlait alors jusqu'à présent de sujet). Ce dernier peut refuser de participer à l'étude, ou retirer son consentement à tout moment. L'ensemble des personnes participant à un essai doivent dorénavant être listées dans un fichier national de volontaires.

On y retrouve également la définition du promoteur et de l'investigateur, acteurs principaux des essais cliniques dont le rôle sera détaillé un peu plus tard.

La mise en application des essais cliniques en France est ainsi régi par cette loi n°88-1138, dite loi Huriet-Sérusclat.

Celle-ci fut modifiée par la loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique.

F. Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 et application avec la loi du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique (7)

Dans l'optique de l'harmonisation de l'union européenne, cette directive porte sur l'application des BPC, et sur leur harmonisation au travers des états membres d'un point de vue législatif, réglementaire et administratif. Les principes des BPC et les lignes directrices détaillées conformes à ces principes sont adoptés et, le cas échéant, révisés pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

La transposition française de cette directive s'est établie dans la loi du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique. Elle présente ainsi les modifications de la loi Huriet-Sérusclat en s'appliquant à toutes les recherches biomédicales. Y sont définis les BPC, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la protection des personnes. Elle est instaurée afin de faciliter les procédures, les délais et les documents pour la mise en place d'une recherche biomédicale. L'accent est mis sur l'échange d'information entre l'Afssaps et les CPP, Comité de Protection des Personnes qui remplacent dorénavant les CCPPRB (comité consultatif pour la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales). Le régime de déclaration jusqu'à présent mis en vigueur est ainsi remplacé par un régime d'autorisation.

Les BPC figureront en France au journal officiel de la république française le 30 novembre 2006.

G. Vers une évolution de la réglementation européenne : règlement européen 536/2014 (8)

Le 16 avril 2014 est élaboré un nouveau règlement européen, le règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques du médicament à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.

Celui-ci vise à :

- Renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale,
- Faciliter l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen tout en garantissant leur sécurité,
- Renforcer la transparence et l'accès aux données issues des essais cliniques, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Ce règlement prévoit l'instauration d'un dépôt unique de dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et les données relatives à cet essai (et qui sera en partie accessible au public).

Il prévoit également la mise en place d'un examen scientifique et éthique en deux parties d'évaluation dans un délai fixé :

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

Pour mener à bien cette nouvelle directive, une phase pilote est engagée depuis le 28 septembre 2015.

Celle-ci ne concerne que les dossiers initiaux portant sur les médicaments, à l'exception des médicaments de thérapie innovante, des thérapies cellulaires, organes, tissus, dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, des cosmétiques, des essais hors produits de santé et des essais non interventionnels.

Dans cette phase pilote, l'ANSM et les CPP s'engagent à évaluer les essais dans un délai maximum de 60 jours et à adresser au promoteur une notification unique intégrant la décision de l'ANSM et l'avis du CPP. Selon le site du CNPP (Comité Nationale des CPP), 21 CPP se sont à ce jour portés volontaires pour participer à cette phase pilote.

L'ANSM publie le 16 avril dernier le bilan positif au sixième mois de la phase pilote ;

- Une facilitation des échanges entre promoteur, CPP et ANSM
- Une meilleure vision de l'avancée du dossier grâce à un calendrier unique d'instruction des demandes
- Des délais respectés, avec une moyenne de 57,4 jours pour la réception de la notification finale.

La date de mise en application de ce règlement en France n'est à ce jour toujours pas connue.

Partie 2 : Contexte actuel pour la recherche clinique : actualités, enjeux et conséquences

Depuis leur apparition, les essais cliniques ont, comme nous l'avons vu, connus de nombreuses évolutions replaçant le patient au centre de la recherche. La réglementation des essais cliniques est vivante et en perpétuel remaniement, dans le but de protéger au maximum le patient participant à l'essai, de définir avec exactitude les rôles et obligations de chaque protagoniste, et récemment de faciliter les demandes d'autorisation d'essais cliniques qui impliquent une lourdeur administrative, bien trop souvent à l'origine du retard en recherche clinique de la France. A l'heure où la recherche clinique est essentielle pour l'avancée de la science, il est impératif de trouver des solutions pour relancer la en France. Quelle est l'attractivité de la France en recherche clinique ? Quel est le contexte actuel ? Quelles en sont les conséquences ?

1. Importance de la recherche clinique et de l'attractivité de la France (10)

La prise en charge des pathologies nécessite un contrôle régulier et adapté à chaque patient ; la médecine n'est pas une science exacte, dans le sens où un même traitement pour une même pathologie peut avoir des répercussions différentes d'un patient à un autre. La recherche de nouvelles thérapeutiques est en perpétuel développement depuis cinquante ans et le nombre de recherches croît chaque année.

La recherche clinique est essentielle à différentes échelles. Pour le patient, sur le plan individuel, elle permet l'accès à des thérapies innovantes dans le but de soigner la pathologie ciblée. Le patient inclus dans un essai bénéficie alors de tous les soins et examens

complémentaires nécessaires à la prise en charge de sa pathologie. Dans certaines pathologies où le nombre de thérapies disponibles sur le marché est insuffisant, c'est une réelle chance pour le patient de pouvoir accéder à une innovation thérapeutique prometteuse avant sa mise sur le marché effective.

Sur le plan de la santé publique, la recherche clinique est évidemment primordiale pour faire avancer la science et ainsi contribuer à l'amélioration de la santé de la population. Les essais cliniques sont obligatoires pour obtenir la mise sur le marché des nouvelles molécules, et sont organisés en phases, qui se succèdent logiquement pour déterminer le plus justement possible le profil de cette nouvelle molécule.

Pour le pays, ses hôpitaux et ses industries pharmaceutiques, la recherche représente une attractivité certaine, mais un aussi un réel atout dynamique et de notoriété. L'innovation thérapeutique constitue une attirance pour les patients, mais aussi pour les médecins, jouant ainsi un rôle essentiel dans l'image et la renommée des différents centres hospitaliers, mais plus généralement de la France. Cette attractivité par une médecine moderne de pointe est fondamentale pour le pays, l'accès rapide aux soins des patients et la formation toujours plus complète des médecins et des équipes de recherche. Ainsi les efforts consacrés à la recherche clinique jouent un rôle bénéfique sur la recherche fondamentale ; plus la France s'engage dans cette recherche clinique, avec des équipes de recherches formées, compétentes et investies, plus le recrutement des patients sera conséquent, plus les résultats des études seront significatifs, plus la France attirera les laboratoires pour développer les essais cliniques sur le territoire national. L'engagement et l'investissement créent l'innovation et l'accès aux dernières thérapeutiques.

Actuellement, les études cliniques sont bien souvent internationales, et le recrutement des patients compétitif entre les pays. L'objectif est de diminuer l'impact de facteurs locaux sur les conclusions de l'étude, mais aussi d'inclure un nombre très conséquent de patients dans le but d'être le plus significatif possible. L'attractivité de la France pour la recherche clinique est alors en enjeu majeur en termes de santé et d'économie pour le pays. En concurrence directe, les pays cherchent à détenir la meilleure place possible dans cette recherche indispensable à la qualité de la médecine, à la compétence des experts, à la formation des médecins et à l'accès rapide des patients aux innovations thérapeutiques.

La conservation de l'attractivité de l'Hexagone se compose d'un recrutement efficace et important des patients inclus dans les essais, mais aussi d'un engagement des médecins

dans cette recherche et d'un contexte administratif et réglementaire en faveur d'une mise en place rapide.

2. Évolution du positionnement de la France dans la recherche clinique

Le Leem a lancé cette année la huitième édition des enquêtes attractivité, enquêtes mises en place depuis 2002. Ces enquêtes qui ont lieu tous les deux ans ont pour objectif de définir la place de la France dans la recherche clinique internationale en mettant en évidence son attractivité. Elles s'appuient depuis leur création sur les mêmes critères afin d'évaluer l'évolution de la France en recherche clinique, et les répercussions des nouvelles mesures mises en place. La comparaison peut alors être établie entre les résultats de l'enquête et ceux des enquêtes précédentes. Ces enquêtes permettent ainsi, au travers d'un ensemble de données collectées d'envergure unique en Europe, de contribuer à la réorganisation de la recherche clinique en France.

Pour mener à bien ces enquêtes, le Leem emploie une méthodologie axée sur trois critères :

- Une analyse quantitative des études réalisées en France, prenant en compte une analyse détaillée des délais, notamment de la durée entre la soumission et l'autorisation des études à l'ANSM, du délai d'approbation par le CPP, et des délais de signature des contrats hospitaliers
- Une analyse comparative à l'internationale, prenant en compte l'ensemble des pays. Il s'agit de collecter les données permettant de situer la France, sur le plan international quant à sa participation aux différents essais internationaux et d'identifier le cas échéant les raisons de non-participation. Cette seconde partie développe également une étude quantitative, mettant en avant les performances de chaque pays en termes de nombre de patients recrutés, de nombre d'études réalisées différenciées par phase et par aire thérapeutique. La vitesse de recrutement peut ainsi être évaluée à l'échelle mondiale et nationale.
- Enfin, l'enquête qualitative comparant les pays repose sur la perception des différentes maisons mères de l'environnement et des conditions de réalisation des essais cliniques pour chaque filiale. L'évaluation se base sur des critères divers, comme la qualité des investigateurs, la vitesse de recrutement, la cohérence avec les

objectifs de recrutement, l'importance du marché, la simplicité des autorités administratives ou encore l'organisation en recherche clinique.

La participation volontaire des laboratoires français à ces enquêtes a considérablement augmenté depuis 2002 et permet de déterminer avec une précision inégalée la place de la France dans la recherche clinique. 36 industries pharmaceutiques participaient ainsi à la 6^{ème} édition de l'enquête il y a deux ans, contre 11 en 2002.

L'évolution des essais cliniques est marquée par le contexte et les réglementations en vigueur ; les mesures mises en place dans ce domaine impactent directement sur la recherche et l'attractivité de la France. 2006 marque une année charnière en France avec la publication au journal officiel des BPC qui ont influencé la place et la conduite des essais cliniques. Nous verrons ainsi l'évolution de la France en termes d'attractivité dans la recherche clinique avant l'apparition des BPC, puis les conséquences des mesures nouvelles sur la place de la France.

A. Contexte en France avant 2006

▪ 2002 (11)

Le nombre global d'essais cliniques réalisés en France, leur organisation, leur répartition par domaines et par phases sont autant d'indicateurs de la vitalité et de la compétitivité de la recherche clinique française, de sa position au sein de la recherche clinique internationale. A l'heure du passage au XXI^{ème} siècle, la France dispose d'une place favorable puisqu'elle se situe à la troisième place européenne en recherche et développement clinique. Avec un recrutement global se situant dans la moyenne européenne, elle dispose surtout d'un très bon cadre légal grâce à la loi Huriet-Sérusclat depuis 1988 qui permet entre autre de jouir de délais compétitifs versus les pays voisins pour l'obtention des accords réglementaires nécessaires au démarrage de l'essai ; 120 à 140 jours en France, contre 150 à 200 jours dans d'autres pays. La prévisibilité de ces délais flatte l'image de la France pour les firmes multinationales, qui s'engagent davantage à y initier les essais.

Dans ce contexte favorable, certains points faibles subsistent et tendent à diminuer l'attractivité française. Le constat d'une diminution du nombre d'études de phases II et III, au profit d'études de phase IV présage d'un rayonnement moins important de la recherche clinique en France; l'absence de données sur la population française devient un réel problème car l'extrapolation des résultats obtenus sur des essais réalisés hors de France n'est pas toujours possible et significative, au regard des spécificités épidémiologiques de chaque population.

L'engagement et l'investissement des médecins devient tout aussi problématique; les centres d'investigation français ne sont que peu présents dans les essais cliniques internationaux, et les médecins français peu représentés dans les conseils scientifiques. En termes de recrutement, le nombre moyen de patients par centre reste faible, comparativement aux autres pays : 11 patients par centre en moyenne en France contre 22 aux Pays-Bas, 18 en Scandinavie, 15 au Royaume-Uni. Avec une moyenne de 50% de centres ouverts mais inactifs, les coûts s'en ressentent plus élevés en France que dans des pays comme le Royaume-Uni, l'Italie ou l'Allemagne.

La première enquête attractivité du Leem réalisée en 2002 met en avant plusieurs points faibles en France; basé sur une analyse qualitative, la France est évaluée et comparée aux autres pays sur des critères de choix pour la réalisation des essais cliniques internationaux. L'accessibilité des patients, la vitesse de recrutement et la qualité des investigateurs s'imposent alors comme une problématique en France. En revanche, elle se positionne à la première place pour la simplicité des procédures administratives, notamment grâce à la soumission à un CCPPRB unique (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) et l'organisation du développement clinique local.

- 2004 (12)

En 2004, la seconde enquête permet de préciser la place de la France à l'international et d'accentuer ses forces et ses faiblesses. Consciente de l'avantage incontestable que représente la simplicité administrative sur les autres pays, la France redoute tout de même de perdre cet atout avec l'arrivée de la nouvelle directive européenne (2001/20/CE).

Malgré une position favorable, la fragilité de la recherche en France se fait ressentir, notamment avec le constat d'une sous-représentativité tant quantitative (la difficulté dans le

recrutement des patients tend vers une diminution du nombre de centres investigateurs et du nombre d'essais réalisés en France) que qualitative (mauvaise visibilité des experts français sur le plan international, perte d'engagement de la part des médecins qui mettent en avant un manque de temps et de ressources pour mener à bien ces recherches).

La place de la France dans la recherche étant un enjeu majeur sur le plan scientifique, de la santé publique mais aussi économique, l'analyse de son attractivité se révèle comme indispensable à une époque où les échanges deviennent internationaux, au détriment d'une culture nationale. Les promoteurs s'orientent davantage vers des pays où les délais, la qualité et les coûts leurs permettront d'avoir une performance maximale. La concurrence inter-pays s'installe, poussant la France à mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour maintenir voire développer sa place en tant que pôle d'excellence pour la recherche clinique.

- 2006 (13)

A l'aube de la transposition de la directive européenne sur les essais cliniques, la version 2006 de l'enquête, basée alors sur les études réalisées en 2004 et 2005, précise davantage le contexte français grâce à une participation plus active des industries pharmaceutiques. La tendance est maintenue en termes de simplicité administrative, avec une médiane du délai d'approbation des protocoles de 50 jours par les CCPPRB. Les délais imposés par la loi Huriet-Sérusclat, à savoir cinq semaines à partir de la réception d'un dossier complet avec un délai supplémentaire de 30 jours en cas de demande d'informations complémentaires sont ainsi largement respectés.

D'un point de vue recrutement, alors que le nombre de patients recrutés est en baisse dans l'ensemble des pays, la France sait maintenir son taux de recrutement, notamment pour les études de phase IIb, soulignant une belle performance dans les phases précoces.

La France doit alors continuer d'investir pour ses domaines d'excellence représentés par l'oncologie et le domaine cardiovasculaire et leurs assurer une communication convaincante.

Le bilan des années 2004 et 2005 prouve ainsi une résistance certaine de la France à la mise en place de la directive européenne. L'investissement des investigateurs, le maintien d'un investissement dans ses domaines d'excellence et la conservation d'une facilité

administrative sont des facteurs essentiels qui permettront alors de maintenir la place de la France dans la recherche clinique.

Dans ces deux mêmes années sont publiés plusieurs rapports relatifs aux enjeux économiques de l'industrie pharmaceutique. Le Rexecode (14), Centre de Recherche pour l'Expansion de l'Économie et le Développement des Entreprises, publie en 2004 un rapport alarmant sur la perte de compétitivité de l'industrie du médicament française, challengée tant sur les coûts, par les pays d'Europe de l'Est, d'Afrique du Nord, d'Inde et d'Asie que sur la recherche et les essais cliniques.

Les rapports Masson (15) et Marmot (16) signalent alors un manque d'effort français en recherche et développement, avec des dépenses dans le domaine trois fois moins conséquentes que celles du Royaume-Uni ou de la Suède, à production comparable. Le retard dans les essais cliniques apparaît particulièrement clair ; en Europe, la part du marché français dans les essais cliniques est passé de 28% en 1996 à 13% en 2003.

Pour faire face à ce déclin naissant, le CSIS, Conseil Stratégique des Industries de Santé, est créé le 29 septembre 2004 par le premier ministre Jean-Pierre Raffarin, dans le but de renforcer cette attractivité en développant les liens entre l'État et les industries de santé. Il est alors composé du Premier ministre et des ministres chargés de l'industrie, de la recherche et de la santé et de six chefs d'entreprises d'industries du médicament.

Deux réunions, réalisées respectivement le 2 septembre 2004 et le 25 avril 2005 (17) mettent en évidence une baisse conséquente de l'attractivité de la France, notamment due au phénomène de mondialisation et de délocalisation de la recherche. Le CSIS propose alors des solutions pour maintenir et améliorer la compétitivité française en recherche clinique, avec notamment la création du CeNGEPS, Centre National de Gestion des Essais à Promotion Industrielle, pour accroître la réalisation d'essais cliniques, améliorer leur qualité, et établir une harmonisation des procédures entre centres d'essais et organisation de la recherche clinique dans les établissements de santé.

B. Mise en application de la directive 2001/20/CE et conséquences sur l'attractivité française

▪ 2008 (18)

En 2008, pour la première fois il est possible d'étudier l'impact de la mise en application de la directive européenne 2001/20/CE par la loi de santé publique du 09 août 2004 et le décret d'application du 26 avril 2006.

Cette première enquête effectuée après la mise en application de la directive présente un bilan positif, et une très bonne adaptation de la France à ces nouvelles contraintes réglementaires malgré le retard du pays dans la transposition du texte européen ; en effet, l'analyse des délais moyens d'approbation des CPP, nouvellement créés, remplaçant les CCPPRB, montre une médiane de 49 jours (versus 50 jours en 2006), alors que les délais d'approbation pour l'Afssaps sont également en dessous de la limite des 60 jours imposés par la directive européenne.

En termes de recrutement, les performances de la France ont également montré de bons résultats, avec une progression générale de la vitesse de recrutement et du nombre de patients recrutés par étude et par centre. Toutefois, la progression des autres pays aussi rapide dans ces domaines, voire supérieure à celle de la France, présage une position fragile pour l'Hexagone.

La perception de la France par les maisons-mères reste douteuse, notamment concernant la qualité des investigateurs; les médecins investigateurs accusent toujours un manque de temps et de personnel pour s'investir pleinement dans cette recherche.

Malgré la très bonne intégration de la directive européenne, l'avancée rapide de pays d'Asie et d'Amérique latine provoque un changement dans la répartition géographique des essais cliniques ; seules 44% des études cliniques internationales sont proposées à la France, contre 70% en 2006.

Malgré de belles performances, la France doit poursuivre les efforts engagés ; l'amélioration de l'image de la recherche auprès du grand public, le remodelage de l'organisation de la recherche et le soutien d'une simplicité administrative devraient permettre d'améliorer la situation française en recherche.

- 2010 (19)

La création du CeNGEPS en mars 2007 pour un mandat de quatre ans permet des répercussions positives sur les études menées en 2008 et 2009. La perception de l'organisation de la recherche en France par les maisons-mères gagne une place dans l'enquête de 2010. Le CeNGEPS, composé de partenaires publics et privés : les hôpitaux, l'INSERM et le LEEM, a pour objectif de « recruter plus, plus vite et mieux ».

L'enquête révèle que le recrutement des études de phase II et III initiées en 2008 et 2009 s'est amélioré par nombre moyen de patients recrutés, comparativement aux autres pays. Cette performance s'accroît dans les aires thérapeutiques déjà alors mises en avant en 2008, à savoir l'oncologie, où l'expertise française se confirme, l'infectiologie et les maladies rares. Toutefois, la vitesse de recrutement évaluée par les maisons-mères se détériore en France ; elle se place parmi les derniers pays en considérant l'ensemble des aires thérapeutiques, hors infectiologie. Les efforts mis en place par le CeNGEPS devront également permettre d'améliorer la cohérence des objectifs au recrutement : malgré une stabilité dans ce domaine, la place de la France à l'international chute avec l'amélioration rapide des autres pays, comme l'Allemagne et les États-Unis.

Concernant les délais, qu'il s'agisse des CPP ou de l'Afssaps, ils se maintiennent, avec une légère augmentation de 4% pour les CPP, et de 6% pour l'Afssaps, comparativement en l'enquête de 2008, mais si situant toutefois toujours au-dessous des 60 jours maximales imposés par la directive européenne.

Cependant, si l'implication de la France dans les études de phase I internationales se maintient, elle est de moins en moins sollicitée par les maisons-mères pour participer aux études de phases II et III, avec seulement 40% des études internationales proposées aux filiales France.

Ceci traduit l'avancée rapide de pays concurrents, plus performants sur des facteurs tels que la vitesse de recrutement, la qualité des investigateurs, ou encore la cohérence avec les objectifs de recrutement, qui positionnent ainsi la France dans une situation moins compétitive, malgré ses atouts : la qualité de prise en charge médicale, la simplicité administrative et l'importance des leaders d'opinion sont des critères reconnus par les maisons-mères en faveur de la France.

La concurrence européenne et internationale s'accroît, et l'avancée des pays concurrents devient plus rapide que celle de la France. La France doit mettre en place des actions efficaces et rapides pour évoluer à la même vitesse que les autres pays, si elle veut conserver sa place dans la recherche internationale.

- 2012 (20)

Deux ans après l'appel à la mobilisation effectué par le Leem, les difficultés s'accroissent ; malgré l'expertise toujours présente des deux domaines prédominants, l'oncologie et les maladies rares, la France accuse un retard certain dans d'autres domaines comme le cardiovasculaire et le diabète.

Au-delà de la France, c'est toute l'Europe qui est en position de faiblesse dans cette nouvelle enquête, avec une chute importante du nombre de patients recrutés dans l'ensemble des pays européens, en faveur des États-Unis ou de l'Asie. On assiste à une baisse de l'Europe dans la compétitivité internationale, et la France n'est pas épargnée : avec un nombre de patients recrutés représentant 8% du nombre total des patients recrutés à l'international en 2002, ce taux avait déjà diminué en 2010, pour atteindre 7,6% . Malheureusement, la chute se poursuit pour atteindre 6,5% en 2012. Ce taux alarmant s'ajoute à d'autres signaux inquiétants : Si la France reste dominatrice dans les aires thérapeutiques de l'oncologie et des maladies rares, elle présente un effondrement de domaines thérapeutiques clés comme le cardiovasculaire et la diabétologie. S'ajoute à cela un allongement des délais jusqu'à présent tenus par les CPP et une perception dégradée de la simplicité administrative de la France, auparavant atout majeur du pays pour maintenir sa compétitivité.

Un dernier facteur vient assombrir le tableau de la recherche clinique française en 2012 : la chute du recrutement en France est due en partie à une problématique de mobilisation et de motivation des patients pour participer aux recherches ; En avril 2010 avait été lancé un site internet à destination des patients, dédié exclusivement à la recherche clinique, notre-rechercheclinique.fr. Les objectifs étaient alors de communiquer avec le grand public, d'informer les patients et les volontaires sains sur leurs droits, les enjeux et les opportunités de la recherche clinique, d'humaniser l'information sur la recherche clinique, et enfin de faciliter les inclusions en mettant en relation les établissements de santé, promoteurs, médecins investigateurs avec les patients . Ces actions, visiblement trop timides, seront

maintenues et renforcées afin de relancer le recrutement en France, et d'acquiescer la confiance des patients dans la recherche.

Au vue du bilan mitigé de cette dernière enquête, dans laquelle la France affiche des faiblesses qui perdurent depuis plusieurs années, un forum (21) est prévu durant l'année 2013, rassemblant toutes les parties prenantes des essais cliniques, dans l'objectif de définir un plan d'action concret pour promouvoir la compétitivité française dans la recherche internationale.

Plusieurs idées sont proposées à l'issue de ce forum, qui s'est déroulé le 23 mai 2013 : la coordination et la communication entre les différents acteurs de la recherche apparaît comme une nécessité absolue. Au cœur de cette recherche, les patients et les associations de patients, doivent être parfaitement intégrés : la réussite des essais cliniques passe d'abord par l'adhésion des patients. Dans cette optique, la recherche est établie pour que les malades bénéficient le plus rapidement possible des innovations thérapeutiques.

Cette 6^{ème} édition des enquêtes du Leem appelle à la mobilisation de tous les acteurs concernés par la recherche clinique, mais s'inscrit dans un climat délicat et changeant en France ; tout d'abord, le 1^{er} mai 2012 a officiellement été créée l'Agence Nationale des Produits de Santé, ANSM, en remplacement de l'Afssaps, dans le but de renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Cette nouvelle agence se substitue à l'Afssaps et en reprend les missions, les droits et les obligations. Le changement s'opère alors dans la gouvernance et le mode d'organisation. Son rôle de veille sanitaire est ainsi renforcé, avec notamment une analyse davantage axée sur les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) ou à titre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Faisant suite à la médiatique affaire du Médiateur, la naissance de la nouvelle agence a été instaurée par Xavier Bertrand, alors ministre de la santé, qui remet en cause le système d'autorisation de mise sur le marché et souhaite, de part cette création, renforcer la pharmacovigilance et la réactivité devant les signaux d'alerte.

L'année 2012 est également marquée par la promulgation, le 5 mars 2012 de la loi Jardé, régissant la recherche biomédicale (22). Elle restructure la définition de la recherche, et décrit trois types de recherches : les recherches interventionnelles, les recherches interventionnelles à risque et contraintes minimales, et les recherches non interventionnelles.

Elle rend le dépôt du dossier de recherche devant un CPP obligatoire pour l'ensemble de ces trois recherches, et la sélection du CPP est décidée aléatoirement, par tirage au sort. Créée dans l'optique de simplifier les démarches et la lourdeur administrative, cette réorganisation imposée de la recherche tend surtout vers un surcroit de travail pour les CPP.

Avec l'arrivée précipitée du nouveau règlement européen du 16 avril 2014, cette loi très controversée ne verra jamais apparaître de décret permettant son application. Le 16 juin 2016, une ordonnance est établie pour permettre l'entrée en vigueur de cette loi. (23)

La création du CenGEPS en 2007 a permis de maintenir la compétitivité de la France dans la recherche internationale, avec la mise en application de mesures comme l'information et la communication sur les essais cliniques auprès des patients, une amélioration des taux de recrutement, notamment en oncologie et dans les maladies rares. L'ensemble des autres pays affichant une nette progression dans la recherche internationale, la France doit conserver sa place de pays attractif pour la recherche et décide la mise en place d'un second mandat de quatre ans pour le CeNGEPS, alors effectif depuis 2011.

Concernant la qualité des investigateurs français, sujet sensible pour lequel les maisons-mères positionnent la France en bas du classement comparativement aux autres pays, la volonté des différents protagonistes de la recherche en France se fait ressentir ; la prise de conscience d'un manque certain de formation des investigateurs est notable, et des solutions, telles que les e-formations sont évoquées. Devant une hétérogénéité des formations proposées par chaque laboratoire, le CenGEPS préconise d'unifier cette offre afin d'avoir la même base de référence pour les investigateurs, et que les formations puissent être valides pour les différents industriels.

La mobilisation de l'ensemble des acteurs est ainsi perceptible, pour permettre à la France de conserver une place dans la compétition mondiale des essais cliniques. Si la France souhaite maintenir sa position, elle se doit d'améliorer la productivité de sa recherche, capitaliser son expertise et l'étendre à d'autres champs thérapeutiques.

- 2014 (24)

La tendance se confirme dans le 7^{ème} volet des enquêtes attractivité du Leem en 2014, avec un maintien de la place de la France dans la compétition internationale des essais cliniques grâce à de bonnes performances dans les domaines d'excellence français : l'oncologie arrive toujours en tête, avec une progression nette du nombre d'études réalisées en France dans cette aire thérapeutique, passant de 30% en 2012 à 38% en 2014. La France consolide également sa position dans le domaine des maladies rares également, se plaçant au-dessus de la moyenne Europe et de la moyenne monde. C'est dans ce contexte que le nombre d'études proposé à la France augmente considérablement entre 2012 et 2014, passant de 43% à 58%.

En revanche, certains facteurs restent très inquiétants ; les délais jusqu'à présent tenus par les CPP s'allongent considérablement, passant d'un délai médian de 54 jours en 2012 à 62 jours en 2014, se positionnant ainsi au-dessus des 60 jours réglementaires imposés. L'appel à la mobilisation reste très présent pour fluidifier et valoriser la recherche clinique : une synergie entre les différents acteurs de la recherche devient une nécessité pour simplifier les processus et freiner le déclin de la position de la France dans la recherche clinique internationale.

- [Bilan de douze années d'analyse](#)

La place de la France dans la recherche clinique internationale se maintient, mais l'avancée de nouveaux pays tels que les pays d'Asie, d'Amérique Latine ou encore les États-Unis menace sa position. Après cette analyse détaillée des douze dernières années, il est possible de dresser un bilan de l'attractivité de la France sur l'ensemble des critères.

La chute de la vitesse de recrutement, la cohérence avec les objectifs de recrutement, ou encore la qualité des investigateurs sont autant de facteurs qui ont justifié une diminution du nombre d'études proposées à l'Hexagone, avec notamment une chute impressionnante entre 2006 et 2010, passant de 70% à 40% d'études proposées. Malgré cela, la France a su prendre conscience de ses faiblesses et mettre en place des mesures pour contrer cette image ; le CeNGEPS a notamment permis d'accélérer le recrutement, mais aussi une prise de conscience nationale, tant par les investigateurs que par les patients de l'importance des essais cliniques et de leur maintien sur le territoire français. L'image de la France a alors été revalorisée ces dernières années : elle reste depuis 2012, selon les maisons-mères, perçue

comme un marché clé. Le nombre d'études proposées à la France s'améliore ainsi entre 2012 et 2014, passant de 43% en 2012 à 58% en 2014. Toutefois, malgré cette amélioration, le nombre d'études effectivement réalisées par la France ne semble pas s'améliorer, avec pour principales causes une non-faisabilité de l'essai en France, des refus par l'ANSM ou les CPP ou encore un manque de ressources.

Au fil des années, certaines aires thérapeutiques sont devenues domaine d'excellence en France, en particulier l'oncologie, l'hématologie et les maladies rares, grâce à une bonne intégration de la recherche clinique dans les mœurs des spécialistes concernés et le développement de moyens nécessaires dans ces domaines thérapeutiques ; en oncologie, la mise en place des plans cancer depuis 2003, sous l'impulsion de Jacques Chirac, a permis une avancée considérable de la recherche dans ce domaine qui se maintient avec le lancement en 2014 du troisième plan cancer qui couvrira la période 2014 – 2019 (25). Le domaine des maladies rares a lui aussi fait partie de l'une des cinq priorités de santé publique, suite à la promulgation en 2004 de la loi relative à la politique de santé publique. Depuis ce jour, plusieurs plans nationaux des maladies rares ont été créés et se sont succédés pour permettre le financement de l'avancée de la recherche dans ce domaine thérapeutique (26). A l'heure actuelle, les efforts se poursuivent puisque l'année 2015 a vu la création de 23 filières de santé maladies rares, créées par le dernier plan mis en place qui se prolonge jusqu'à la fin de l'année 2016.

La montée en puissance de ces aires thérapeutiques s'est toutefois faite au détriment d'autres domaines, comme la cardiologie et la diabétologie, qui ont été délaissés par l'Hexagone. En diabétologie, une des raisons du déclin de la place de la France dans la recherche clinique pourrait être la difficulté à créer une cohorte suffisante, par crainte de la part des diabétologues de voir d'un détournement de patientèle par les praticiens hospitaliers.

Dans le domaine de la cardiologie, l'excellence des traitements disponibles, de la surveillance médicale des patients français et la couverture sociale optimale provoquent un manque d'intérêt des patients à entrer dans une cohorte de recrutement, et une certaine difficulté pour la recherche à entrer dans les mœurs de la cardiologie.

L'analyse des délais est, depuis le début des enquêtes attractivité du Leem suivie de près, car ces délais ont un impact direct et conséquent sur la mise en place des études et donc notamment sur la vitesse de recrutement, le respect des objectifs de recrutement et indirectement la perception de la recherche française par les maisons-mères internationales. Les délais médians concernant l'ANSM, qui présentaient une nette amélioration lors de l'enquête réalisée en 2012 sont à nouveau en forte hausse dans l'enquête 2014, bien qu'en dessous de la moyenne de 60 jours règlementaire ; la sous-traitance des études est mise en cause et aurait un impact direct sur ces résultats peu favorables. Les délais de soumission auprès des CPP font également partie des résultats décevants de ces différentes enquêtes, présentant une augmentation continue depuis 2006, avec un passage en 2014 du délai médian au-dessus de la limite des 60 jours (62 jours dans l'enquête 2014).

Les délais de contractualisation sont eux aussi analysés ces dernières années, et placés au centre des objectifs pour maintenir l'attractivité française dans la recherche clinique. La gestion contractuelle d'une étude est alors devenue, depuis quelques années, un sujet majeur impactant les délais de recrutement français, et donc la compétitivité de la France dans la recherche clinique internationale.

Partie 3 : Gestion contractuelle d'une étude clinique : l'avant contrat unique

La gestion contractuelle d'une étude clinique et des délais de signature de ces contrats précèdent et impactent directement sur la mise en place de l'étude ; si une étude clinique ne peut démarrer sans l'autorisation préalable de l'ANSM et l'approbation du CPP, elle ne peut par ailleurs pas démarrer non plus dans les centres n'ayant pas signé de contrat, liant le centre investigateur et le promoteur. Ces dernières années, les délais de signature des contrats hospitaliers prennent du retard et impactent sur le démarrage des études cliniques en France, donc indirectement sur la vitesse de recrutement, la réalisation des objectifs de recrutement, l'image des filiales françaises par les maisons-mères et, à terme, le nombre d'études proposées à la France.

C'est la raison pour laquelle la gestion des délais de contractualisation est devenue un enjeu essentiel pour l'Hexagone ; longtemps considérée comme une force, la simplicité administrative de la France pêche ces dernières années, avec une augmentation des délais d'autorisation par l'ANSM et d'approbation par le CPP, mais davantage à cause d'un allongement conséquent des délais de contractualisation. Ces délais faisant partie intégrante de la compétitivité internationale de la France, l'année 2014 a été marquée par la mise en place d'un nouveau contrat pour les essais cliniques, le contrat unique. Pour comprendre dans quel contexte cette mesure a été prise, il faut au préalable s'intéresser à la gestion contractuelle d'une étude clinique avant 2014 et le contexte économique français qui a incité l'instauration de cette nouvelle mesure.

1. Les contrats investigateurs, définition et réglementation

Les contrats établis entre les centres investigateurs et les promoteurs ne sont qu'une étape précédant la mise en place de l'étude dans le centre, mais cette étape est fondamentale, dans le sens où elle représente une obligation définie par les règles de bonnes pratiques mises en place par l'International Conference on Harmonization (ICH). Ainsi, l'établissement des grilles de surcoûts et la signature des contrats sont des conditions impératives avant le démarrage d'un essai clinique dans le centre investigateur.

Selon les bonnes pratiques cliniques publiées au Journal Officiel français en 2006, on entend par convention : « accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs personnes physiques ou morales définissant les dispositions relatives à la délégation et à la répartition des fonctions et des obligations relatives à la réalisation de la recherche, et concernant le cas échéant des aspects financiers ».

Ainsi, promoteurs et investigateurs sont liés par une convention établie avant le démarrage de l'essai clinique définissant les dispositions relatives à la délégation et à la répartition des fonctions et des obligations dues à la réalisation de la recherche et concernant, le cas échéant, des aspects financiers. Les conventions concernant les avantages en nature ou en espèces accordés à l'investigateur par le promoteur doivent être transmises au CNOM pour avis. Le CNOM émet alors un avis consultatif sur ces avantages, que le promoteur décide de suivre ou non.

Pour démarrer un essai clinique et pour ouvrir les centres investigateurs, la signature de ces conventions entre les centres impliqués dans la recherche et le promoteur est alors obligatoire.

L'étude clinique mise en place dans le centre engendrera pour ce dernier une mobilisation humaine et matérielle pour mener à bien le projet ; il est donc nécessaire que cette charge de travail supplémentaire soit encadrée par une convention comportant notamment les dispositions financières allouées pour la réalisation de l'essai dans le centre. En plus des conditions financières, cette convention est établie pour définir les droits et obligations des parties prenantes. En effet, l'article R. 1121-4 du Code de la Santé publique (CSP) précise : « le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou

examens spécifiquement requis par le protocole de la recherche ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement ».

Les contrats liant investigateurs et promoteurs ont ainsi évolués au fil des années, notamment avec le contexte économique français et le contexte de compétitivité internationale dans la recherche clinique.

2. Évolution du contexte économique français

Le paradoxe à la française : depuis 1992 et la mise en place du PHRC, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, il s'est développé une véritable culture de la recherche au sein des établissements de santé. Toutefois, la complexité du financement de cette recherche est un frein qui impacte sur la place de la France dans la recherche clinique internationale ; les négociations pour signature des conventions liant investigateurs et promoteurs sont trop lentes et ont un impact négatif sur la recherche.

L'analyse des premières enquêtes du Leem révèle le manque de moyens dédiés à la recherche clinique en France il y a quinze ans, causant une mauvaise perception de la qualité des investigateurs français. En 2000, la France souffre d'un manque de ressources humaines et financières responsable de la difficulté de réalisation des essais cliniques dans l'Hexagone. Ces difficultés impactent directement sur les délais de signature des conventions liant l'investigateur au promoteur ; celle-ci comporte, comme vu précédemment, les dispositions financières rappelant les obligations légales du promoteur et les modalités de facturation du centre. Dans un contexte économique peu favorable à la recherche, les négociations entre promoteur et investigateur sont bien souvent très longues.

Cette première prise de conscience de l'impact des délais sur la mise en place retardée des essais en France engage la réflexion sur le sujet et permet de comprendre l'enjeu financier conditionnant la complexité des contrats investigateurs – promoteur. Déjà, le problème de non-harmonisation des contrats entre les différents centres, pour une même étude est soulevé. Parmi les solutions proposées, on retrouve alors l'instauration de conventions de

surcoûts hospitaliers en favorisant un dialogue avec un coordinateur administratif unique qui aurait pour mission d'harmoniser les conventions entre les différents centres.

En 2000, la problématique relève également du statut du médecin investigateur signant la convention ; en fonction de son assujettissement ou non à l'URSSAF, le paiement peut se faire sous forme d'honoraires investigateurs, ou, le cas échéant, au profit d'un tiers comme l'hôpital ou une association. Dans ce dernier cas, pour que le médecin investigateur puisse réinvestir l'argent perçu à des fins publiques (soins, recherche, enseignement), il est notamment proposé la création d'unités fonctionnelles de gestion dans lesquelles ces investigateurs pourraient bénéficier de crédits.

Cette complexité de gestion et d'utilisation des fonds liés à l'investissement des médecins dans la recherche se révèle alors déjà comme problématique, et cause une certaine démotivation du côté des investigateurs pour participer activement à la recherche. Il devient alors nécessaire de réorganiser la recherche clinique en France et d'en améliorer son aspect financier. La recherche conditionne effectivement le maintien de la qualité des soins, le progrès médical et l'efficacité du système de santé.

En 2004 et 2005, la constatation est sans appel : la lenteur de signature des contrats hospitaliers représente une contrainte majeure au démarrage d'un essai clinique. Jusqu'alors, chaque centre investigateur devait définir individuellement les surcoûts et les frais à facturer au promoteur.

Dans ces mêmes années, l'établissement de la circulaire DGOS/OPRC no 2005-252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique et au renforcement des personnes de recherche clinique permet notamment une simplification juridique et le repositionnement de la recherche au cœur de la stratégie des établissements hospitalo-universitaires, acteurs majeurs de la recherche mettant à profit une prise en charge optimale du patient, lui permettant de bénéficier de soins prodigués par un personnel compétent et formé à la recherche, dans des structures spécifiques et adaptées (27).

Parmi les principales mesures mises en place, la création des Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI), ainsi que le développement des Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) ont permis de faciliter le calcul des surcoûts, et de diminuer le temps de mise en place des essais dans les centres. Les DRCI nouvellement créées sont des structures mises en place dans les centres hospitaliers chargées de l'organisation et de la

gestion des activités de recherche au sein des établissements concernés. L'objectif de ces structures financées par l'état est alors d'aider, d'encadrer et de suivre les activités de recherche des centres investigateurs dans l'optique d'une facilitation non seulement administrative de la gestion de ces projets, mais aussi d'une amélioration en termes de recrutement et de vitesse de recrutement. Les critères de compensation associés à ces structures sont réalisés sous la forme de crédits MERRI, qui sont alors destinés à financer les ressources humaines et matérielles des dites DRCI.

Ces actions permettent une nette amélioration en termes de gestion administrative des études et notamment de délais de signature des contrats hospitaliers constatée dans l'enquête 2008 du Leem ; le délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat hospitalier passe de 140 jours en 2006 à 124,5 jours en 2008.

Les résultats de l'enquête suivante illustrent également cette belle progression de l'organisation de la recherche française. La mise en place du CeNGEPS en 2007 y a sans aucun doute largement contribué, en apportant une dynamique nouvelle au réseau hospitalier. Les financements accordés au CeNGEPS dans le courant de l'année 2008 ont permis une première harmonisation des conventions investigateurs en juillet de la même année.

En 2009, la promulgation le 21 juillet de la loi « Hôpital, Patient, Santé et Territoire » appelée loi HPST ou encore loi Bachelot est un véritable tournant dans l'organisation du système de santé français qui a pour objectif d'amener les établissements de santé publics à un équilibre budgétaire en trois ans. Cette réorganisation du système de santé impose alors une réorganisation de la recherche en France, prévue deux ans plus tard par la circulaire du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.

Si le système de santé et sa réorganisation impactent sur la recherche clinique, la recherche est elle aussi essentielle pour la qualité et le progrès des soins, et donc pour la performance du système de santé. Grâce à la réorganisation du système de soins établie par la loi HPST, la recherche clinique voit émerger une organisation nouvelle par la création de différentes structures bénéficiant de financements importants à travers les crédits MERRI:

- Les DIRC sont dorénavant remplacées par les Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI). Ces GIRCI seront alors liés aux DRCI et à l'ensemble des établissements hospitaliers de l'inter-région ayant une activité de recherche identifiable par l'intermédiaire d'une convention qui conditionnera le montant des crédits MERRI alloués. L'ensemble des 7 GIRCI nationaux seront coordonnés par le bureau Innovation et Recherche (PF4) de la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins).
- Les Centres de Recherche Clinique (CRC) sont créés, eux, dans l'optique d'aider aux inclusions des patients dans les études cliniques. Ils participeront ainsi à l'accélération du déroulement des essais en améliorant la vitesse de recrutement.

A ces nouvelles structures s'ajoute une évolution des structures existantes, comme les DRCI qui bénéficient d'un nouveau soutien financier. L'ensemble de cette réorganisation est financé par la DGOS sous forme de crédits MERRI.

La réforme T2A, tarification à l'activité mise en place en 2004, contient 3 grands types de financements. Parmi ceux-ci figure le financement sous forme de dotation, MIGAC (Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation) à laquelle appartiennent les MERRI (Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation).

Cette organisation a pour but d'inciter au maximum les investigateurs à s'engager dans la recherche en France, en mettant à leur disposition les moyens matériel et financiers nécessaires pour mener à bien ces travaux de recherche, tout en maintenant l'économie du pays dans le cadre de la santé.

Malgré cette restructuration, l'année 2014 est marquée par un allongement décevant de la signature de ces contrats, marqueur de l'épuisement des mesures précédemment mises en place par le CeNGEPS ; avec une augmentation de 9,4% des délais de signature, comparativement aux délais présentés en 2012, on assiste à un retour en arrière, qui nécessite l'appel des industriels pour les hôpitaux français, dans l'optique de simplifier les négociations des contrats.

A l'heure où l'importance de la recherche clinique et de l'attractivité de la France dans ce domaine sur le plan international est perçue par l'ensemble des acteurs en santé publique, les moyens mis en place aux fils des années, les financements accordés, les mesures de

simplifications créées semblent s'essouffler et rester insuffisants pour maintenir de façon perdurable les progrès effectués sur des facteurs présentés comme faiblesse pour le pays.

De nouvelles solutions doivent être proposées pour maintenir la dynamique encourageante qui s'était installée pour contrer la lenteur de signature des contrats ; la création de convention-types par le CeNGEPS en 2008 puis en 2012 avaient alors permis une nette amélioration dans le domaine.

3. Les différentes conventions types instaurées par le CeNGEPS

La création du CeNGEPS en 2007 a permis d'engager une démarche de facilitation et d'harmonisation des documents nécessaires à la mise en place d'un essai clinique, dans l'optique d'obtenir des délais acceptables en termes de signature des contrats.

La circulaire n°08-0297 du 1^{er} juillet 2008 établie par le Leem présente la première version des conventions types, élaborées par le CeNGEPS dans l'optique de faciliter le démarrage des essais cliniques à l'hôpital et de réduire les pertes de temps et de ressources humaines. Celle-ci est accompagnée de la grille de surcoûts élaborée par le groupe de travail du CeNGEPS.

Les surcoûts sont définis par l'article R1121-4 du Code de la Santé Publique comme suit : « ensemble des actes, examens (de biologie, paracliniques, d'imagerie), consultations, journées d'hospitalisation et frais divers qui n'auraient pas été nécessaires dans le cadre d'une prise en charge habituelle des patients et qui de fait sont spécifiquement requis par le protocole de recherche ».

Après la constatation d'une disparité conséquente des grilles de surcoûts établies par chaque centre investigateur pour une même étude, cette grille de surcoût type devra être utilisée par tous les industriels adhérents du Leem dans tous les centres investigateurs de l'étude.

On différencie alors, en 2008, deux types de convention ;

- La convention hospitalière, dite bipartite, laquelle inclue les surcoûts hospitaliers

- La convention d'honoraires investigateurs, qui correspond alors à un contrat de droit privé. Ce contrat engage l'investigateur dans la recherche moyennant des accords financiers. Il peut se présenter soit sous la forme d'un contrat direct avec l'investigateur, soit sous la forme d'un contrat recherche association. Cette convention doit alors faire l'objet d'une soumission au CNOM, selon l'article L. 462 du Code de la Santé Publique.

La convention hospitalière type « établissement de santé/promoteur » comprend les éléments suivants :

- La description de l'étude contenant le titre de l'essai clinique, le nom de l'investigateur qui sera en charge de la recherche, le lieu de la recherche, l'estimation du nombre de patients qui seront inclus dans l'essai et les autorisations réglementaires pour la mise en place de l'essai
- L'objet de la convention, déterminant les obligations réciproques des parties signataires
- Les engagements, respectivement du promoteur et de l'établissement de santé
- Les dispositions financières ainsi que les obligations du promoteur et les modalités de facturation du centre. Ces dispositions financières comportent des frais fixes, payés par le promoteur lors de la signature du contrat, ainsi que les éléments nécessaires au calcul des surcoûts
- Les règles de confidentialité auxquelles le centre investigateur doit se soumettre
- La date d'effet, la durée et la dénonciation de la convention
- Les modalités de litiges et de contestations.

La convention établie avec l'investigateur, qu'elle soit sous forme de contrat direct ou de contrat association, doit faire l'objet quant à elle d'une soumission au CNOM qui émet un avis, favorable ou non à propos des honoraires investigateurs.

Après analyse de l'impact de mise en place des conventions-type en 2010, qui s'est avérée très positive, avec une réduction de 28 jours de délais de signature des contrats hospitaliers, une réactualisation de ces documents a été diffusée en France le 23 janvier 2012, pour augmenter le gain amorcé dans la réduction de ces délais de signature. Toutefois, en plus

des délais de signature du contrat hospitalier apparaît une autre problématique ; des délais pour avis du CNOM apparaissent et contrebalancent cette progression.

C'est ainsi qu'apparaît dans la même année une convention tripartite, incluant l'établissement hospitalier, l'investigateur et le promoteur. Celle-ci est possible à condition que l'investigateur « soit doté de la personnalité moral et donc d'une autonomie juridique lui permettant d'assumer la responsabilité de la surveillance de l'essai au sein de l'un de ses établissement ». En d'autres termes, cette convention peut être signée lorsque le médecin investigateur intervient en sa qualité de praticien hospitalier dans le cadre de sa mission de service public. La convention tripartite comprend alors les honoraires investigateurs, lesquels sont versés sur le budget hospitalier.

La mise en place de cette nouvelle convention tripartite s'annonce malheureusement comme un échec ; avec une nouvelle augmentation des délais de signature des contrats entre 2012 et 2014, l'inclusion des honoraires investigateurs dans la convention hospitalière semble poser problème et initie une polémique au sein de la communauté médicale. De nombreux investigateurs refusent cette convention, avec laquelle ils craignent une accapitation des conditions financières établies par le centre hospitalier, qui réinvestirait cet argent dans d'autres secteurs que la recherche clinique. Cette convention tripartite amorce alors dans certains centres le début d'un désaccord profond entre médecins investigateurs et direction hospitalière.

Partie 4 : Le contrat unique : élément de l'attractivité Française en recherche clinique ?

Parce que l'importance de la recherche clinique a suffisamment été démontrée, et que l'ensemble des acteurs ont pris réellement conscience de son rôle dans le système de santé français, la mesure de l'attractivité de notre pays via les enquêtes conçues par le Leem sont longuement analysées et bien souvent source de réflexion pour des propositions de nouvelles mesures.

L'analyse des délais de signature des contrats a contribué à la création de conventions harmonisées par le CeNGEPS dès son apparition en 2008, conventions qui ont permis une nette progression de ce facteur dans les années suivant leurs mises en place. L'apparition de la convention tripartite en 2012 marque alors une rupture de cette amélioration, en instaurant un conflit notable entre médecins investigateurs et directions hospitalières : le financement alloué à la recherche clinique devient un sujet sensible avec cette nouvelle convention.

C'est dans cette optique, et au vue d'un délai de signature des contrats hospitaliers présentant une médiane de 122,5 jours en 2014, que la mesure 19 du contrat stratégique de filière industries et Technologies de Santé du 5 juillet 2013 prévoit de « simplifier et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé en mettant en place un contrat unique intégrant les honoraires investigateurs et d'augmenter le nombre d'essais cliniques proposés à la France ».

Après l'échec de la convention tripartite, et toujours dans l'optique d'une harmonisation des pratiques, le CeNGEPS tente ainsi de simplifier au maximum la gestion contractuelle d'une étude : avec l'avancée de nouveaux pays dans la recherche, la compétitivité internationale est croissante, et la France doit conserver sa place de pays attractif pour la recherche. Une simplification administrative aura des conséquences notables en termes de vitesse de recrutement et de démarrage des essais et permettrait à la France de respecter ces objectifs

de recrutement. C'est en parvenant à faciliter les démarches administratives que la France participera à davantage d'études et conservera une position clé dans la recherche internationale.

1. Mise en place du contrat unique (28)

C'est dans un contexte de compétitivité internationale en recherche clinique que s'instaure en 2014 en France, le contrat unique. Le constat est sans appel pour l'Hexagone : le nombre d'essais cliniques proposés et effectivement réalisés en France diminue ces dernières années, avec une orientation des maisons-mères vers des pays où la simplicité administrative est nettement supérieure à celle de la France : en Europe, dans des pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne, les délais de signature des contrats hospitaliers se situent entre deux et sept jours pour certains centres.

C'est dans cette optique, et en réponse à la demande formulée par l'AFCROs et le CSIS en juillet 2013 qu'est établie le 17 juin 2014, l'instruction ministérielle n°DGOS/PF4/2014/195 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé. Cette convention devient unique pour un même centre investigateur, pour lequel elle associe promoteur, investigateur et direction hospitalière, mais devient unique également entre tous les centres investigateurs participant à l'étude clinique en question. Le gouvernement a fait de ce contrat unique un axe prioritaire en recherche clinique, dans l'optique d'accélérer la mise en place des études clinique en France, élément clé de compétitivité internationale.

Le contrat unique comprend alors une convention unique établie entre investigateur, promoteur et direction hospitalière qui sera utilisée systématiquement pour les recherches interventionnelles. Celle-ci permettra alors de limiter la négociation et le nombre de clauses associées lors de l'établissement du contrat. Le modèle du contrat unique repose sur la désignation d'un établissement coordonnateur, dans lequel exerce l'investigateur référent et d'établissements dits associés. Deux conventions types sont ainsi créées : la convention type pour l'établissement coordonnateur, appelée convention princeps. Celle-ci est ensuite dupliquée à l'identique pour les établissements associés. Le centre coordonnateur est choisi

par le promoteur, qui désigne l'investigateur référent pour coordonner l'étude clinique en France.

Ce contrat nouveau comprend également une grille de surcoût harmonisée et complétée qui servira de modèle prédéfini pour l'ensemble des centres. Le calcul des surcoûts est établi entre promoteur et centre coordonnateur dont l'investigateur référent est à charge d'établir les surcoûts pour l'ensemble des centres participant à l'essai. Les surcoûts sont alors définis en trois axes : les actes en plus de ceux nécessaires à la pratique courante, les tâches d'investigation liées à la mise en œuvre du protocole et les forfaits administratifs et logistiques. Pour les actes nomenclaturés, le calcul des surcoûts s'effectuera sur la base des tarifs opposables de l'assurance maladie. En revanche, pour les actes non nomenclaturés, le calcul sera basé sur une estimation des dépenses principales par l'investigateur référent, appuyées sur une comptabilité analytique simplifiée.

Pour établir les modèles types de surcoûts, une typologie est créée en annexe V du décret permettant de distinguer quatre types d'études (annexe 1):

- les études courtes et simples
- les études courtes et complexes
- les études longues et simples
- les études longues et complexes

Cette typologie est déterminée sur la base de plusieurs critères comme le nombre de visites par patient et par année, la durée de participation des patients à l'étude, la phase de l'étude ou encore le nombre de service dont l'investissement est nécessaire dans l'étude. Cette typologie attribue alors ensuite des surcoûts différents, en fonction de la nature de l'étude. A titre d'exemple, pour une étude complexe, la durée du monitoring de l'ARC promoteur est évaluée à 5h par visite, alors qu'elle est estimée à 2h30 par visite pour les études simples.

La proposition des actes supplémentaires à la prise en charge habituelle est établie par le promoteur et soumise à l'investigateur référent pour validation. Ceux-ci ne peuvent alors pas être facturés à l'assurance maladie. Concernant les tâches complémentaires d'investigation, qui regroupent la formation du personnel au protocole de l'étude, l'ouverture des centres etc, et les forfaits administratifs et logistiques, ils ont été évalués, valorisés et annexés au contrat unique, dans l'optique d'une harmonisation la plus complète possible.

Enfin, le contrat unique propose une incitation financière, qui est établie optionnellement par l'établissement promoteur, pour valoriser le recrutement de chaque centre investigateur : elle peut comprendre des avantages financiers pour chaque inclusion, mais aussi pour le respect des objectifs de recrutement établis par le centre investigateur avant le démarrage de l'étude. Son aspect incitatif a vocation à accroître la vitesse de recrutement, mais aussi le respect des objectifs, facteurs entrant dans l'évaluation de l'attractivité de la France dans la recherche.

La réduction des délais de négociation d'une part, et la mise en place d'incitations financières pour favoriser le recrutement d'autre part sont les principaux atouts du contrat unique, qui devrait permettre d'améliorer considérablement les délais de mise en place des études dans les centres français.

2. Modalités d'applications (28)

Après sélection des centres investigateurs qui participeront à une nouvelle étude clinique, le promoteur désigne donc un établissement coordonnateur, dont l'investigateur sera investigateur référent pour l'étude sur le plan national. L'établissement promoteur adresse à l'établissement coordonnateur un courrier, accompagné de :

- du protocole de l'étude
- du résumé de ce protocole, en français
- de la note d'information au patient
- de l'attestation d'assurance ou de sa demande
- de l'avis favorable du CPP ou de la demande d'avis au CPP
- de l'autorisation de l'ANSM ou de la demande d'autorisation
- du manuel du laboratoire centralisé, le cas échéant
- de la liste des actes en plus de la prise en charge courante du patient, dans le cadre du protocole, en référence des bonnes pratiques cliniques validées par la HAS, pour la prise en charge concernée, quand elles existent
- de la proposition du projet de convention
- de la proposition d'une grille de surcoût

Une fois le dossier réceptionné, l'établissement coordonnateur dispose de cinq jours pour déclarer le dossier recevable. Passé ce délai, l'investigateur référent dispose de quinze jours pour revoir et réévaluer les propositions de projet de convention et de grille de surcoûts établies initialement par le promoteur. Par la suite, les négociations entreprises avec le promoteur ne devront pas excéder vingt jours. Lorsque promoteur et investigateur se seront entendus sur ladite convention, cinq jours supplémentaires seront attribués à l'établissement coordonnateur pour signature et transmission au promoteur. Au total, le délai de signature du contrat unique par l'établissement coordonnateur devra alors être idéalement de quarante-cinq jours maximum.

Dès lors que cette convention est signée par l'investigateur référent, le promoteur adresse à l'ensemble des établissements de santé associés un courrier de demande de mise en place de l'étude, accompagné de l'ensemble des documents cités précédemment, mais additionné de la proposition de convention établie avec l'établissement coordonnateur et de la grille de surcoût validée et signée par cet établissement. Cette grille devra alors être identique pour l'ensemble des établissements publics de santé associés, à due proportion des prestations réalisées. Comme pour l'établissement coordonnateur, les établissements associés disposent de cinq jours pour déclarer le dossier recevable. S'en suit un délai octroyé de dix jours pour signer et transmettre ladite convention au promoteur. Au total, les établissements associés disposent donc de 15 jours pour signer la convention et valider la grille de surcoût.

3. Les enjeux du contrat unique

Avec l'établissement de ce contrat unique, le ministère de la santé souhaite ainsi accélérer la mise en place des études cliniques dans les centres hospitaliers publics, en diminuant notamment les délais de signature des conventions. L'objectif fixé permettrait alors un gain de temps considérable ; la signature des conventions ne devra pas excéder quarante-cinq jours pour l'établissement coordonnateur, et quinze jours seront ensuite octroyés à chaque établissement associé. Pour permettre de tenir ces objectifs très prometteurs et de suivre l'impact de cette mesure, les délais de contractualisation seront mesurés et analysés par critères, les établissements classés par niveau d'excellence et par leur contribution à

l'attractivité de la recherche clinique en France. L'ensemble de ces indicateurs seront réévalués chaque année et contribueront pour la répartition de la part modulable des crédits MERRI alloués aux établissements de santé pour la recherche : un nouvel item dédié à « la performance des établissements de santé dans la recherche à promotion industrielle » sera créé dans le calcul de cette part modulable.

Le ministère précise que « seuls les établissements de santé, ou groupement de coopération sanitaire, qui utiliseront le contrat unique (...) seront éligibles à cette dotation ». En d'autres termes, le contrat unique doit devenir, à terme, le seul type de convention utilisé pour l'ensemble des recherches performées en établissement de santé public.

Les indicateurs alors utilisés pour le calcul de cette dotation seront d'ordre quantitatif, avec le calcul du nombre de conventions signées et le nombre de patients inclus, mais aussi d'ordre qualitatif avec l'analyse des délais de signature de la convention, des délais d'ouverture des centres et le nombre de patients inclus par an, comparé au nombre de patients estimé par année par l'établissement avant le démarrage de l'étude. Ces indicateurs se révèlent similaires à ceux établis par le Leem pour évaluer l'attractivité de la France en recherche clinique, ce qui permet d'impliquer réellement les investigateurs et de les sensibiliser à ces critères sensibles sur le plan national.

En 2014, 13,4 millions d'euros sont ainsi délégués nationalement pour les crédits, dans l'optique de soutenir et d'inciter les établissements de santé à s'impliquer dans la conservation de l'attractivité du pays dans la recherche.

L'objectif du contrat unique est de taille ; introduire un modèle de convention unique partout en France, imposer à tous les centres investigateurs d'une même étude une convention et une grille de surcoût identique et faire disparaître les conventions bipartites, au profit des conventions tripartites qui avaient alors allongé les délais de contractualisation en 2012 et 2013. Le problème de la convention tripartite résultait essentiellement dans la non réception par l'investigateur de ses honoraires. Le contrat unique fait disparaître le terme d'« honoraires » au profit « d'incitation financière pour les inclusions ». Les associations ne peuvent alors plus être bénéficiaires de ces avantages qui seront reversés soit directement à l'établissement de santé, soit à un groupement de coopération sanitaire (un groupement d'intérêt économique dont l'établissement serait membre). Ce

changement est ainsi entrepris pour permettre de ne plus soumettre la convention au CNOM pour avis, permettant un gain de temps en termes de soumission.

Ainsi, le contrat unique permettra-t-il d'atteindre les objectifs fixés en terme de délai, mais surtout, sera-t-il correctement compris, accepté et utilisé par les différents acteurs de la recherche ? Le contrat unique s'installera-t-il comme un outil d'attractivité pour la recherche ?

4. Mise en place et application ; vers une disparité d'opinion

Faisant état de l'instruction ministérielle du 17 juin 2014, industriels et investigateurs doivent depuis cette date dorénavant avoir recours au contrat unique pour toute mise en place d'une convention hospitalière dans le cadre d'une nouvelle étude clinique interventionnelle. Si l'objectif de ce contrat dans le maintien de l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale est largement perçu par les autorités et les industriels, les investigateurs, eux, accusent cette nouvelle gestion contractuelle de « mortifère » pour la recherche clinique française. Cette nouvelle instruction tend nécessairement à un changement conséquent dans la prise en charge contractuelle d'une étude clinique, remettant en cause tout le système jusqu'alors établi.

A. Le contrat unique prometteur : avancée majeure en recherche et élément fort d'attractivité du pays

Le Leem et l'AFCROs ont immédiatement accueilli favorablement cette mesure qui constitue une avancée majeure pour le dynamisme et l'attractivité de la recherche en France. Au lendemain de la publication de l'instruction ministérielle concernant le contrat unique, l'AFCROs communique sur cette mesure nouvelle et se « félicite de la signature » de cette convention hospitalière, attendue depuis plus d'un an ; en effet, en juillet 2013 déjà l'AFCROs avait soumis cette solution dans ses « 7 mesures pour relancer la recherche clinique » (30). A la même date, le Leem lui aussi s'exprime sur le sujet, et salue cette avancée en faveur de l'attractivité française dans le domaine des investissements en santé

(29). La mise en place d'une telle convention était alors indispensable selon les industriels, pour permettre de surmonter les difficultés administratives rencontrées ces dernières années et de maintenir cet aspect comme attractif en France. Les industriels sont alors résolus à assurer le succès de ce contrat, afin de consolider la place de la France dans la recherche internationale.

Avec un intérêt financier alloués aux centres investigateurs sur la base de critères identiques à ceux analysés dans les enquêtes attractivité du Leem, il apparaît évident que les critères en souffrance en France, tels que la vitesse de recrutement, le respect des objectifs de recrutement, ou encore les simplicités administratives entravant un démarrage tardif des études cliniques ne pourront montrer qu'une amélioration, et que celle-ci sera en faveur d'un renforcement de l'attractivité française en recherche. Pour inciter promoteurs et investigateurs à mettre en place rapidement ce contrat unique, le Leem insiste alors sur plusieurs éléments ; cette convention nouvelle est perçue comme un signal fort de mobilisation pour renforcer l'attractivité du pays dans la recherche internationale, en proposant une simplification majeure permettant un accès plus rapide à l'innovation pour les patients. En plus de réduire les délais de contractualisation, en les amenant à soixante jours maximum, le contrat unique permet de raccourcir le processus administratif, en court-circuitant l'avis auparavant obligatoire du CNOM, qui était bien souvent défavorable pour cause de cumul d'activité ou de montant des honoraires.

Les avantages du contrat unique semblent alors être également bien perçus par les promoteurs, et les Attachés de Recherche Cliniques hospitaliers. La diminution du nombre de contrats à négocier apparaît comme un avantage considérable pour les deux parties. La création d'une base de calcul pour les grilles de surcoûts, offrant un forfait type en fonction de la durée de l'étude et de sa complexité est alors largement appréciée par les hôpitaux, mais aussi par les promoteurs qui peuvent présenter une grille de surcoût la plus réaliste possible aux centres investigateurs lors de l'envoi des conventions. Ces forfaits types devraient permettre de diminuer considérablement les négociations, auparavant longues ayant pour cible les nombreuses clauses. Un autre point notable concerne la possibilité de signer les conventions avant l'obtention des autorisations réglementaires : même si ces autorisations restent obligatoires avant la mise en place de l'étude dans le centre, la gestion contractuelle et de demande d'autorisation réglementaire réalisées en parallèle permet de diminuer, là encore, considérablement les délais pour le démarrage des études cliniques. En termes de délais avant démarrage de l'étude, le retrait de la soumission des conventions au

CNOM est un réel atout perçu par les industriels ; les délais d'émission d'avis du CNOM s'était allongés ces dernières années, pour cause la multitude de conventions soumises, aussi différentes et complexes les unes que les autres. (31)

Si le contrat unique s'annonce prometteur pour l'attractivité de la recherche en France, et ses avantages nombreux, certaines conséquences sont rapidement cernées et identifiées, dans l'optique d'anticiper les éventuels problèmes lors de la mise en place d'une étude (32):

- la lecture de la grille de surcoût est subjective, et peut amorcer des variations assez conséquentes d'un centre coordonnateur à un autre. L'impact budgétaire peut alors être important pour le promoteur puisque la convention négociée s'appliquera à l'identique aux autres centres investigateurs. A l'inverse, si la grille de surcoût n'est pas justement estimée, et qu'elle est peu valorisée, les centres investigateurs risquent de la refuser, ce qui entraînerait une non participation des centres ayant émis un refus. Pour contrer cette problématique, les promoteurs devront prendre en compte cet aspect lors de la sélection de l'investigateur référent.
- Avec la suppression des honoraires investigateurs, et le versement des intérêts financiers directement au centre hospitalier, les promoteurs craignent un refus de la communauté médicale d'adhérer à ce contrat unique ; à l'heure actuelle, peu d'hôpitaux ont mis en place des systèmes de compte recherche. Il semble donc difficile pour les investigateurs de percevoir la part budgétaire qui leur sera allouée, part auparavant perçue directement par l'intermédiaire de l'association d'investigation alors créée dont le but était principalement d'accroître et de faire vivre ce service de recherche. Les industriels craignent une modification de la motivation de l'investigateur à participer aux études cliniques. Bien que l'incitation financière mise en place par le ministère pour chaque inclusion soit attractive, ce contrat impose une modification du mode de fonctionnement financier de la recherche, qui risque de freiner l'implication des médecins dans celle-ci.
- Dans le même sens, les associations d'investigations créées précédemment par les investigateurs pour répondre aux besoins des protocoles d'études cliniques risquent de disparaître peu à peu. Si les intérêts financiers perçus pour la recherche ne peuvent plus être versés aux associations de recherche, ces dernières ne seront plus

financées, et ne pourront plus investir dans la création de nouveaux emplois TEC, personnel qualifié et apprécié par les investigateurs. La fin du second mandat d'activité du CeNGEPS est prévue pour mars 2015 et risque de créer également un déficit en TEC dans les centres d'investigation. Pour contrer cette perte de personnel clinique, le CeNGEPS appelle les industriels à prendre le relai et à intégrer aux surcoûts hospitaliers ces postes de TEC pour maintenir le personnel de recherche clinique en place.

Ainsi, Leem, AFCROs, CeNGEPS, industriels et ARC hospitaliers se positionnent favorablement sur ce nouveau contrat unique bien que conscients des problématiques qu'il pourrait engendrer. Il permet d'axer l'amélioration de l'attractivité française sur plusieurs critères ; la réduction des délais de signature des contrats, une négociation établie avec un interlocuteur unique, le centre coordonnateur employant l'investigateur référent de l'étude sur le plan national, des délais de négociations raccourcis, par l'emploi pour l'évaluation de la grille de surcoûts de forfait types intégrant les tarifs appliqués en pratique courante, une diminution de la chaîne administrative nécessaire à la mise en place d'une nouvelle étude clinique, en supprimant la soumission des conventions au CNOM, et l'avantage considérable de pouvoir établir les contrats en parallèle des demandes d'autorisation aux autorités compétentes. L'ensemble des critères auparavant problématiques dans le démarrage des études cliniques dans les centres publics français sont ainsi concernés par les modifications apportées dans ce contrat unique, assurant une réussite théorique de cette nouvelle mesure dans le maintien de l'attractivité de notre pays.

B. Le contrat unique en pratique, évincement des investigateurs français

La mise en place du contrat unique a suscité, dans la communauté d'investigateurs et les organisations de recherche biomédicales publiques de nombreuses réactions, parfois catégoriques sur la question. Au travers de ce contrat unique, la place de l'investigateur et son rôle dans la recherche clinique semble être remis en question. La description du contrat unique établie dans l'instruction ministérielle du 17 juin 2014 ne prend pas en considération l'investigateur, en évoquant simplement un « pôle investigateur ». En effet, il est question dans le contrat unique davantage de la mise en place d'une convention entre le promoteur

et « l'établissement de santé », plus qu'entre le promoteur et l'investigateur dirigeant la recherche. L'investigateur, très peu présent dans cette nouvelle convention, laisse place à l'établissement de santé dont il dépend : « les modèles de conventions (...) sont à utiliser par les établissements de santé », « la convention princeps est établie entre l'entreprise promoteur de la recherche et le premier établissement public de santé dans lequel la recherche se déroulera », concernant l'élaboration des surcoûts « l'entreprise promoteur de la recherche adresse un courrier de mise en place de la recherche à l'établissement de santé », « l'établissement de santé déclare le dossier recevable », « l'établissement de santé dispose de 15 jours à partir de la déclaration de recevabilité pour revoir avec l'investigateur référent le projet de convention et le projet de grille de surcoûts ».

Le contrat unique, qui est organisé sur la base de la convention tripartite intégrant le promoteur de l'essai, le centre investigateur et l'investigateur, tend ainsi à « évincer » l'investigateur en recentrant la convention sur l'établissement de santé par lequel il est employé. Or, incontestablement, il n'y a pas de recherche clinique possible sans investigateur. Conformément à l'art. L 1121-1 du Code de la Santé Publique et aux définitions présentes dans les Bonnes Pratiques Cliniques, on entend par investigateur « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu ». Si l'investigateur n'apparaît plus dans les prochaines réglementations sur les essais cliniques que pour un rôle de responsabilité juridique, il apparaît évident que celui-ci ne s'investira plus dans la recherche, voire la délaissera.

C'est notamment à cause de cette modification complète du rôle de l'investigateur dans la recherche que de grands noms de la recherche clinique s'allient contre le contrat unique et mettent en place une pétition pour refuser cette convention nouvelle, et faire savoir leurs inquiétudes (33). Celle-ci, initiée par les Pr Gilles Montalescot, cardiologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, et le Pr Eric Bernard, spécialiste du diabète au CHU de Montpellier, alarme sur le caractère mortifère de ce contrat pour la recherche clinique. « Pourquoi veut-on tuer la recherche clinique dans les hôpitaux français ? » questionnent ces investigateurs engagés dans la recherche.

Outre l'aspect « personnel » des investigateurs, et l'absence de reconnaissance de l'importance de leur rôle dans la recherche, le contrat unique retentit pour les médecins comme la disparition complète des associations de recherche qu'ils avaient alors créées pour les besoins des protocoles de recherche clinique. La gestion d'une étude clinique est

lourde et complexe, et nécessite une rigueur scientifique mais aussi administrative et réglementaire. C'est dans cette optique qu'avaient été créées les associations de recherche, qui employaient un personnel de recherche clinique qualifié et habilité à participer à cette recherche et dont l'aide était essentielle pour les médecins investigateurs ; de nombreuses années durant, les investigateurs ont mis en cause la lourdeur administrative engendrée par la mise en place d'une nouvelle étude clinique dans leurs services et le manque de temps pour s'investir dans ces tâches. Depuis la mise en place des associations de recherche, les TEC mis à disposition des médecins leur permettaient de participer plus activement à la recherche, et de se concentrer sur les patients inclus dans les protocoles d'études plutôt que sur l'aspect administratif de l'étude. En termes de recrutement de patients, les TEC jouent un rôle tout aussi essentiel, en opérant bien souvent à une pré-sélection des patients pouvant être inclus dans les études, étape longue et fastidieuse nécessitant une revue des centaines de dossiers patients par critère d'inclusion et d'exclusion.

L'expérience acquise au fil des années par ces équipes de recherche clinique est incontestable : « La recherche clinique est menée sur le terrain par des médecins investigateurs qui ont construits avec leurs équipes des structures spécialisées généralement sous forme d'associations régies par la loi de 1901, et non pas par des structures hospitalières » défendent les investigateurs dans leur pétition contre le contrat unique. Ces associations, à but non lucratif, « ont acquis un savoir-faire bien connu des industriels » qui les contactent directement. « L'expérience de leur équipe leur permet une grande réactivité dans le recrutement des patients ».

Ces associations vivent grâce aux recettes perçues par les investigateurs lors de participation à des protocoles de recherche ; le médecin-investigateur percevait alors les intérêts financiers de la recherche par l'intermédiaire de l'association, ce qui lui permettait d'employer le personnel de TEC nécessaire, d'investir dans des équipements qui profiterait aux recherches. Si une perception des fruits d'investigation clinique par les associations de services ne permettait pas de garantir une sécurité juridique optimale, cette solution présentait l'avantage de maintenir une entente cordiale entre investigateur et direction hospitalière en offrant aux services ou pôles investigateurs une certaine souplesse budgétaire.

Sans financement, ces associations ne peuvent plus exister, et les médecins alertent le gouvernement sur la perte de milliers d'acteurs impliqués dans ces associations et les

conséquences économiques que cela engendrerait pour le pays. Déjà, la convention tripartite avait été mal acceptée, pour cause le défaut de reversement des honoraires investigateurs de la part des directions hospitalières. Avant la mise en place du contrat unique, les honoraires investigateurs alloués au médecin de l'étude correspondaient à une gratification pour l'ensemble du travail fourni, reflétant une forme de reconnaissance pour les investigateurs s'engageant dans la recherche. Parce que le droit français n'autorise pas la rémunération d'un travail complémentaire pour les médecins du public, les associations étaient alors le moyen pour les médecins s'engageant dans la recherche de bénéficier des honoraires investigateurs, et de les mettre au service des associations de recherche. On comprend alors la crainte et le refus d'adhésion des médecins face à ce contrat unique, qui interdit toute forme d'honoraires et qui tend à supprimer les associations mises en place par les médecins, en supprimant de nombreux postes en recherche clinique que les établissements de santé ne pourront maintenir pour faute de moyens financiers. « On voit mal comment des directions hospitalières dénuées de moyens d'investigation clinique appropriés pourront s'engager à assurer ces prestations et intervenir avec la même réactivité » dénoncent les auteurs de la pétition. « Je peux prédire que l'hôpital va récupérer l'argent et va être incapable de gérer la recherche clinique » annonce alors le Pr Gabriel Steg, cardiologue à l'hôpital Bichat, à Paris.

L'investigateur n'a plus de rôle clairement annoncé dans ce contrat, et n'a plus la possibilité de valoriser son travail ou d'accroître son activité de recherche, faute de fonds. Avec la mise en place du contrat, l'investigateur déploiera temps et moyens matériels et humains pour mener à bien les projets de recherche clinique, pour qu'en finalité, les intérêts financiers profitent à l'établissement de santé dans lequel il exerce, et non aux associations ou autres structures de recherche intra-hospitalières. Malheureusement, ces établissements de santé n'auront évidemment pas les moyens financiers de conserver tout le personnel de recherche clinique alors employés dans ces structures, ce qui imposera un nombre de licenciements considérable.

Un autre point amorcé par les investigateurs est la notion de contrat unique s'appliquant à l'identique à l'ensemble des centres participants à la recherche. Or, les moyens des centres sont parfois très différents, et ceux-ci se composent de structures à caractéristiques propres.

Ce sont les raisons pour lesquelles de nombreux médecins s'opposent vigoureusement à ce contrat unique, et annoncent des conséquences plus qu'inquiétantes pour le pays :

évincement des investigateurs dans la recherche clinique, sans que cette dernière ne peut évidemment pas avoir lieu, modification complète du fonctionnement actuel de la recherche, et disparition probante des associations de recherche et structures de recherche intra-hospitalières, homogénéité des grilles de surcoûts imposés à des centres aux moyens très différents, délégation des intérêts financiers non plus aux structures de recherche, mais aux directions hospitalières directement. Les médecins s'interrogent alors quant à la réelle motivation de ce contrat unique ; accroître l'attractivité française sur le plan de la recherche clinique internationale, ou décision politique pour contrer un déficit économique de santé publique ?

L'obligation imposée par cette instruction ministérielle, le changement radical de fonctionnement pour la gestion contractuelle des études, la mauvaise communication avec les instances publiques de recherche d'une part, et les investigateurs d'autre part sont autant de facteurs qui ont conduit ce contrat unique à faire polémique au sein de la communauté scientifique lors de sa parution, en juin 2014. Si celui-ci reste une obligation imposée par la loi, et que l'état souhaite poursuivre en faveur de ce contrat unique, les remarques et inquiétudes relevées lors de sa mise en application ont fait l'objet de nombreuses communications entre acteurs de la recherche et gouvernement.

Le 15 avril 2015, une lettre ouverte est ainsi adressée au ministère des affaires sociales et de la santé dans l'optique d'alerter, une fois encore, le gouvernement sur la menace de l'attractivité en recherche clinique pesant sur notre pays (34). Cette lettre regroupe des acteurs essentiels de la recherche, investis depuis longtemps dans celle-ci, Denis Comet, le président de l'AFCROs, et les présidents des groupes leaders en phases précoces. A travers ce courrier, il est évoqué une fois encore les conséquences inquiétantes de ce contrat pour la recherche clinique française, et déplorent « l'incohérence des dernières évolutions législatives qui ont aggravé et complexifié un système de gestion des études cliniques, encore plus illisible et dissuasif ».

Mis en place sur demande des industriels, qui dénonçaient une lenteur quant à la mise en œuvre des essais cliniques en France, le contrat unique, dans sa version initiale, semblent

être, un an après la parution du décret ministériel, pour l'ensemble des acteurs de la recherche « une mauvaise réponse à une bonne question ». Conscient des avantages en termes de délais de signature des contrats que pourraient engendrer la mise en application d'une telle mesure, les acteurs se mobilisent pour une modification de cette convention, une estimation de l'investigateur et une réévaluation de sa place, majeure, dans la recherche. Ainsi, dans la lettre au gouvernement signée des Prs Eric Renard, Eric Vicaut et Gilles Montalescot, au nom du Collectif National contre le Contrat Unique Obligatoire en date du 19 avril 2015, c'est bien cette version initiale qui est remise en question et dénoncée : « les investigateurs de la recherche clinique n'ont pas d'opposition dogmatique à la notion de contrat unique, qui permet en particulier d'homogénéiser les surcoûts hospitaliers sur le territoire, facteur majeur de délai de signatures de contrats dans les différents centres, mais il est impératif que :

- que les structures de recherche, associatives ou autres (...) soient cosignataires de ce contrat
- que les lignes budgétaires qui correspondent au travail qu'elles fournissent y soient fléchées à leur adresse (...) » (35)

Les investigateurs se disent alors prêts à accepter ce contrat unique, si ces conditions essentielles à son bon fonctionnement sont entendues et prises en considération. Ils proposent alors de trouver un terrain d'entente, et d'instaurer une discussion regroupant investigateurs, industriels et établissement de santé pour que l'ensemble des acteurs puissent, cette fois, être entendus. Au delà d'une discussion, les investigateurs s'engagent à redéfinir avec le gouvernement « un véritable contrat unique performant qui répondra aux attentes de la filière Industries et Technologies de santé, au bénéfice de tous ». « Nous sommes prêts à participer de manière constructive à l'élaboration de ces directives qui n'auront de sens que si elles engagent les acteurs actuels de la recherche clinique » assurent les investigateurs.

La polémique s'est ainsi installée autour du contrat unique lors de l'apparition du décret le 17 juin 2014, essentiellement à cause de la mauvaise communication avec les acteurs de la recherche, la non-concertation des investigateurs et équipes de recherche, directement concernés par cette réforme, et l'absence de prise en considération de l'importance des moyens jusqu'alors déployés pour maintenir cette recherche française à un niveau important d'attractivité sur le plan international. Les nombreuses pétitions et discussions

engagées avec le gouvernement ont permis à l'ensemble de ces équipes d'être entendues, et d'instaurer une modification de la version initiale du contrat unique, mise en place précipitamment et de façon maladroite.

C. Révision de la version initiale du contrat unique : vers un terrain d'entente ?

Avec la mise en place obligatoire de ce nouveau contrat, la recherche clinique française a dû faire face à des problématiques jusque-là non encore rencontrées entre l'été 2014 et la fin d'année 2015 ; c'est en ce sens que des discussions se sont engagées fin d'année 2015, dans l'optique de contrer ces problématiques nouvelles et d'améliorer le contrat unique (36). En effet, si les 50 à 60% de centres investigateurs sollicités durant cette période ont utilisé le contrat unique, et ont montré, selon Denis Comet, président de l'AFCROs, « de réelles réductions des délais de contractualisation », des centres jusqu'alors pleinement investis dans la recherche n'y participent plus. Dans un esprit actuel de compétitivité internationale en recherche clinique, la France ne peut se permettre de réduire les délais de contractualisation au détriment de l'engagement des centres d'ampleurs majeures dans la recherche clinique. Bien sûr, au centre de ce débat, c'est la place de l'investigateur qui est largement remise en cause et qui incitent des grands noms de la recherche clinique à se désengager de celle-ci. C'est le cas notamment du Pr Gilles Montalescot qui commente son choix : « le péché originel est que les deux interlocuteurs essentiels, le patient et l'investigateur, ont été oubliés ». Autre argumentaire pour bouder la recherche clinique, l'exclusion des associations de recherche créées initialement par les médecins et auparavant bénéficiaires des intéressements financiers alloués pour la participation à la recherche. Là encore, le discours du Pr Montalescot est sans appel : « ces associations de recherche ont été créées il y a longtemps pour suppléer le travail que ne savaient pas faire les établissements. Ce sont des structures au service des investigateurs. Les sommes reçues servent à valoriser le travail des investigateurs et du personnel » défend t-il. Si les associations de recherche créées par les médecins disparaissent, c'est une grande partie des investigateurs qui se retireront de la recherche. (33)

« Si les contrats sont signés mais qu'il y a zéro patient, ça sera la fin de la recherche clinique » admet Denis Comet, qui montre son inquiétude quant au retrait de participation de nombreux médecins dans les essais cliniques.

La question des associations a ainsi été sujet de nouvelles négociations qui ont amenées la DGOS, en septembre, 2015, à modifier la convention unique en y intégrant la possibilité d'implication de structures tierces. Ces structures pourraient représenter une association de recherche, mais aussi un groupement d'intérêt économique, des fondations ou un groupement de coopération sanitaire.

Un autre problème relevé concernait la non-soumission de la convention unique au CNOM. Le CNOM est en désaccord avec cette mesure, et précise que si le médecin n'est pas directement partie prenante de la convention, c'est dans le sens où il est cité, et qu'il paraphe le contrat qu'au vue de la loi Bertrand de 2011 relative à la transparence des relations médico-industrie, le contrat doit être visé par le CNOM. Les discussions s'engagent avec la DGOS qui reste sur ces positions, estimant que le médecin n'étant pas partie prenante, l'avis du CNOM n'est pas requis.

Le troisième sujet de la discussion entamée concernait la grille de surcoût unique ; les investigateurs ont dénoncé cette grille, qui doit s'appliquer à l'identique dans tous les centres investigateurs. La problématique repose essentiellement sur les établissements de santé privés, qui ne peuvent fonctionner sur les grilles de surcoût identiques à celles établies dans le public. Jusqu'alors, ces établissements de santé privés peuvent, comparativement aux établissements de santé publics, refuser s'ils le souhaitent la mise en place du contrat unique. Or, la version initiale de cette convention prévoit une gratification financière sous forme de MERRI, à condition que l'ensemble des centres d'une même étude aient accepté ce contrat unique. Lorsque le promoteur sélectionne pour son étude des centres publics et des centres, privés, cet avantage financier n'est alors presque jamais reçu, y compris pour les centres ayant accepté ce contrat unique. La réponse de la DGOS est alors sans appel « un essai, un contrat ». Elle rappelle également que cet intérêt financier est incitatif et non d'ordre réglementaire. La crainte des investigateurs réside dans une recherche évoluant à deux échelles ; des études mises en place uniquement en établissement public, avec contractualisation par le contrat unique, et d'autres études réservées aux établissements de santé privés qui, eux, pourraient signer des contrats avec une grille de surcoût différente.

L'ensemble de ces discussions sont entendues et amènent à la promulgation de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé dont l'art. 155 précise : « la prise en charge de ces frais supplémentaires fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur, le représentant légal de chacune de ces structures et, le cas échéant, le représentant légal de la structure destinataire des contreparties versées par le promoteur » (37). L'intégration des associations à la convention unique prendra donc bien effet dans la nouvelle version de cette convention, ce qui présage un apaisement certain dans le monde de la recherche clinique. La disparition de ces associations n'est en effet pas envisageable, et aurait été un réel retour en arrière après des années de mise en place et de développement de ces structures où les équipes ont acquis toutes les connaissances et le savoir-faire nécessaires à la bonne gestion des études cliniques grâce à des formations appropriées, du personnel engagé par l'intermédiaire des intérêts financiers procurés par la recherche, du matériel adéquat et à la pointe de l'innovation, et des locaux appropriés aux patients inclus dans les protocoles de recherche.

Concernant la problématique de la soumission au CNOM, la loi évolue : « cette convention est transmise au conseil de l'ordre des médecins. Elle est conforme aux principes et garanties prévues au présent titre. Elle est visée par les investigateurs participant à la recherche. » Un projet de décret relatif à cet article et aux nouvelles conditions encadrant le contrat unique est actuellement en cours de rédaction par le ministère et devrait paraître tout prochainement. Celui-ci devrait préciser le rôle du CNOM dans le contrat unique, mais il semble paraître que la convention unique établie ne fasse l'objet d'une transmission au CNOM que pour information, selon plusieurs interventions de Marisol Touraine lors de débats parlementaires.

Enfin, la grille de surcoût devrait elle aussi subir une réévaluation dans cette nouvelle version du contrat unique, qui, aspect important, s'étend désormais aux établissements de santé privés, qui pourront alors bénéficier de la simplification administrative instaurée par le contrat unique.

La promulgation de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, dite loi Touraine, apporte alors une valeur législative au contrat unique. Le décret et l'arrêté attendus ces prochains jours définiront les modalités d'application de l'article 155 de cette nouvelle loi, et notamment le fonctionnement et l'utilisation des fonds pour la structure tierce, mais aussi le nouveau modèle de convention unique type.

En termes de champ d'application, la loi Touraine étend l'utilisation du contrat unique à tous les établissements de santé, publics ou privés, et les maisons ou centres de santé. On parle désormais de « recherche biomédicale à finalité commerciale » plutôt que de « recherche biomédicale à promotion industrielle ». Les incitations financières énoncées dans la version initiale de ce contrat unique disparaissent pour laisser place au terme de « contreparties financières », dont les destinataires seront signataires de ladite convention. La nature des « structures tierces » visées par ces contreparties financières sera alors décrite dans le futur décret.

A l'heure actuelle, une nouvelle version de la convention unique est alors en cours de rédaction, en concertation avec les établissements de santé, l'industrie pharmaceutique, les investigateurs et les syndicats, laquelle fera l'objet d'une publication par arrêté. La DGOS souhaite offrir la possibilité de réviser régulièrement cette convention à l'avenir.

5. Le contrat unique au profit de l'attractivité française dans la recherche clinique internationale ?

Il est difficile à l'heure actuelle de juger de l'avantage engendré par le contrat unique en termes de délais de signature des contrats hospitaliers dans les centres, et donc de son impact direct sur l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale. Le gouvernement publie le 8 septembre 2015 l'instruction n°DGOS/PF4/2015/282 relative à l'évaluation de l'usage du contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé (38). Celle-ci a pour objectif de recenser les données associées à la mise en place du contrat unique dans l'ensemble des établissements de santé au cours de la période du 1^{er} novembre 2014 au 31 octobre 2015. Ces données concernent :

- le temps d'instruction hospitalier, évalué en nombre de jours écoulés entre la soumission de la convention unique à l'établissement de santé et la date de signature de ce contrat
- le nombre de conventions signées dans la durée définie
- le nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'établissement de santé

La collecte de ces données permet alors la délégation des crédits MERRI à chaque établissement sous la forme du « soutien exceptionnel à la recherche et l'innovation », mais permet également au gouvernement d'évaluer l'évolution des délais de contractualisation des études utilisant le contrat unique, et ainsi l'efficacité de cette réforme.

Parmi les données accessibles, il est possible d'estimer d'ores et déjà une progression quant aux nombres d'essais cliniques utilisant le contrat unique entre 2014 et 2015 ; en effet, si 13,4 millions d'euros avaient été alloués au titre des MERRI pour la part modulable en 2014, les analyses de l'instruction du 8 septembre 2015 recensant les données pour l'ensemble des établissements de santé appliquant le contrat unique ont permis une délégation totale nationale de 20 millions d'euros en 2015, significative d'une amélioration en termes d'utilisation de ce contrat.

Cette année a eu lieu la 8^{ème} édition des enquêtes du Leem évaluant l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale. Après la collecte des données opérée par l'ensemble des industriels participant bénévolement à cette enquête entre mars 2016 et juin 2016, le rapport final du Leem sera publié fin septembre. Comme tous les deux ans, ce rapport est très largement attendu, car sera l'objet d'une analyse précise des autorités et de l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche clinique. 2016 marque une année particulièrement importante où ce rapport permettra d'estimer, pour la première fois, les conséquences de la mise en place du contrat unique sur les délais de signature des contrats hospitaliers.

Conclusion

Tout au long de cette thèse, l'importance des essais cliniques a ainsi été largement démontrée. Existant depuis de nombreux siècles, ils ont acquis, au fil des années, une place privilégiée dans la médecine et dans le système de santé de notre pays. La recherche clinique permet de faire bénéficier aux patients des avancées de la recherche fondamentale, contribuant ainsi au niveau élevé d'expertise médicale des professionnels de santé en France.

Le développement des médicaments ne peut se faire sans essais cliniques, et sans une collaboration étroite entre l'hôpital et les industriels. Ils sont ainsi en équilibre constant, au centre de l'interface de multiples acteurs : hôpital, université et organismes publics de recherche, entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie, entre gestion administrative et gestion scientifique, entre financement santé et financement recherche.

Les enquêtes du Leem mises en place depuis 2002 et évaluant l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale marquent ces dernières années un retard de la France comparativement à d'autres pays émergents dans la recherche, caractérisé par une diminution globale des inclusions, une qualité des médecins investigateurs perçue comme moyenne par les maisons-mères, une lourdeur administrative, là où auparavant, nous nous positionnons comme l'un des pays présentant une simplicité administrative. Parmi les marqueurs principaux de ce constat, l'allongement des délais est particulièrement ciblé : allongement des délais d'autorisation de mise en place des études cliniques auprès de l'ANSM, de la signature des contrats hospitaliers par les différents centres investigateurs, ayant un impact direct sur les dates de mise en place des études cliniques dans les centres.

Pour contrer ces deux difficultés en termes de performance du pays, le gouvernement met en place, le 17 juin 2014, une instruction imposant une gestion contractuelle nouvelle des essais cliniques dirigée par le contrat unique. Ce dispositif a pour objectif de simplifier et d'accélérer la mise en place des études dans les centres investigateurs et ainsi de relancer l'attractivité de notre pays.

Cependant, dès son apparition, celui si fait polémique dans l'Hexagone, opposant le gouvernement aux médecins investigateurs et structures de recherche telles que les associations de recherche.

La raison apparaît évidente; en effet, ce dispositif exclut le terme d'honoraires investigateurs au profit d'incitation financière, incitation reversée au signataire de la convention, c'est à dire à l'établissement de santé dans lequel l'investigateur accomplit ses fonctions. Les intérêts financiers ne peuvent alors, en 2014, plus être reversés aux associations grandissantes mises en place quelques années plus tôt par les médecins, alors que celles-ci n'existent que par ces compensations financières. Si le gouvernement opte pour ce nouveau fonctionnement de la gestion contractuelle d'une étude et des intérêts financiers qu'elle engendre, c'est parce qu'en réalité, l'objectif du contrat unique est double. Évidemment, la situation de la recherche française devient critique sur le plan international et la mise en place de ce nouveau contrat devrait permettre de réduire considérablement les délais de signature des contrats hospitaliers et ainsi d'accélérer la mise en place des études dans les centres français.

La France a dû, ses dix dernières années, contrer une autre problématique qui concerne les essais cliniques : les scandales financiers amorcés par des conflits d'intérêt. Les intérêts financiers perçus par les investigateurs font débat et sont source de suspicion dans le monde de la santé. Des scandales bien connus ont ainsi alimenté ces suspicions, tels que le Médiateur® de Servier ou encore Garetta avec le centre national de transfusion sanguine (CNTS). C'est dans un souci de transparence financière et pour lever les doutes qui pesaient sur le monde de la recherche que le gouvernement réorganise le financement des études cliniques, déléguant préférentiellement ces incitations financières aux centres hospitaliers.

Le contrat unique imposé engendre alors des répercussions gravissimes pour la recherche française ; de nombreux médecins, y compris de grands noms de la recherche clinique française, dénoncent ce contrat et organisent une pétition contre cette réforme. Après plus d'une année de négociations, ils ont finalement été entendus, et la nouvelle convention type du contrat unique est attendue dans les semaines qui suivent. Celle-ci permettra notamment aux associations de recherche de pouvoir être cosignataire de la convention et ainsi de bénéficier des intérêts financiers engendrés dans le cadre de l'étude. Si les conflits que provoquait le contrat unique au sein de la communauté médicale semblent s'apaiser, il est essentiel que ce dispositif montre des résultats positifs quant aux délais de signature des

contrats, et, indirectement, aux délais de mise en place des études dans les différents centres investigateurs.

Si la France ne parvient pas à maintenir sa position à l'échelle internationale, les conséquences s'annoncent multiples pour le pays ; cela aurait un impact sur l'avancée de la recherche, l'accès aux soins et à l'innovation thérapeutique des patients, la formation des médecins et leur volonté d'exercer en France, l'excellence acquise des établissements de santé, l'organisation générale de notre système de santé. Les enjeux seraient ainsi économiques, scientifiques et politiques.

Si la version initiale du contrat unique a été maladroite et précipitée, sans concertation des acteurs de la santé au préalable, la seconde version tant attendue peut réellement être un atout pour l'attractivité de la France, à condition que les critiques aient été entendues et prises en considération, afin que chacun puisse être satisfait. Il semble essentiel que les acteurs puissent participer à son élaboration pour obtenir une convention optimale, acceptée de tous.

La France a besoin de cette réforme pour conserver une image de pays attractif en recherche clinique.

Bibliographie

- (1) Bardie, Yannick, Huriet, Claude Préface, du patient à l'objet de science : renaissance éthique. Montpellier : Sauramps médical, DL 2013, cop. 2013 1 vol. (345 p.)
- (2) Halioua, Bruno. « Du procès au Code de Nuremberg: principes de l'éthique biomédicale ». Poche-Espace éthique, 2010, 233–248.
- (3) « WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects », 19 octobre 2013. <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html>.
- (4) Economides Constantin. La déclaration de Manille sur le règlement des différends internationaux. In: Annuaire français de droit international, volume 28, 1982. pp. 613-633. doi : 10.3406/afdi.1982.2508 http://www.persee.fr/doc/afdi_0066-3085_1982_num_28_1_2508
- (5) Dixon, James R. « The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline ». Quality Assurance 6, no 2 (1 février 1999): 65-74. doi:10.1080/105294199277860.
- (6) Jaillon, Patrice ; Demarez, Jean-Paul ; L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988, Med Sci (Paris), 2008, Vol. 24, N° 3; p. 323-327 ; DOI : 10.1051/medsci/2008243323.
- (7) Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, s. d. Consulté le 28 juillet 2016.
- (8) « EUR-Lex - 32014R0536 - EN - EUR-Lex ». Consulté le 28 septembre 2016. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32014R0536>.
- (9) Goussard, Christophe. « Éthique dans les essais cliniques: Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique ». *médecine/sciences* 23, n° 8-9 (août 2007): 777-81. doi:10.1051/medsci/20072389777.
- (10) d'Enfert, Jérôme, Catherine Lassale, et Pauline Prod'homme. « Attractivité de la

- France pour les essais cliniques : évaluation par les laboratoires promoteurs ». *Thérapie* 58, no 3 (mai 2003): 283-89. doi:10.2515/therapie:2003045.
- (11) Zannad, F., et Y. Pletan. « Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France ». *Thérapie* 56, no 4 (2001): 341–347.
- (12) Courcier-Duplantier, Soizic, Philippe Bouhours, Philippe Pinton, Claire Sibenaler, et Catherine Lassale. « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : une étude du Leem dresse un constat peu favorable et suggère des voies d'amélioration ». *Thérapie* 59, no 6 (novembre 2004): 629-38. doi:10.2515/therapie:2004109
- (13) Courcier, Soizic, Claire Sibenaler, Monique Couderc, Françoise Trinquet, et Yannick Plétan. « La France est un pays attractif pour la recherche clinique internationale: enquête 2006 du Leem France et recherche clinique internationale »,2006.http://www.ariis.fr/wpcontent/uploads/2008/01/attractiveness_anglais.pdf.
- (14) Didier, Michel. *Demain, l'emploi si...* Rexecode, 2005. http://www.coe-rexecode.fr/content/download/25224/256839/version/1/file/3%C3%A8mes+rencontres_2.pdf.
- (15) Masson, Antoine. « PHARMAFRANCE 2004 ». S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante, Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, 2004. http://www.gircigo.org/CENGEPS/documents/Rapport_PharmaFrance2004_1.pdf.
- (16) Marmot, J. (2004). *Rapport sur l'attractivité de la France pour les industries des biens de santé*, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie.
- (17) Diebolt, Vincent, et Patrice Jaillon. « GIP CeNGEPS, un collectif des opérateurs de recherche clinique pour une organisation des essais cliniques industriels plus performante ». *Thérapie* 62, no 2 (mars 2007): 129-35. doi:10.2515/therapie:2007035.
- (18) Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Béhier, Yannick Plétan, et Soizic Courcier. « La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem ». *Thérapie* 63, no 5 (septembre 2008): 345-57. doi:10.2515/therapie:2008061.
- (19) Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Behier, Yannick Pletan, et Soizic Courcier. « Place de la France dans la recherche clinique internationale : enquête

- 2010 du Leem France et recherche clinique internationale ». *Thérapie* 66, no 1 (janvier 2011): 1-15. doi:10.2515/therapie/2011007.
- (20) Lassale, Catherine, Claire Sibenaler, Jehan-Michel Béhier, Philippe Barthélémy, Yannick Plétan, et Soizic Courcier. « État des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6e enquête du Leem ». *Thérapie* 68, no 1 (janvier 2013): 1-18. doi:10.2515/therapie/2013011.
- (21) « Pistes d'actions pour renforcer la recherche clinique en France : le G5 santé se félicite du succès du Forum d'échanges avec les associations de malades | G5 Santé ». Consulté le 28 juillet 2016. <http://g5.asso.fr/pistes-dactions-pour-renforcer-la-recherche-clinique-en-france-le-g5-sante-se-felicite-du-succes-du-forum-dechanges-avec-les-associations-de-malades/>.
- (22) Matei, Mihaela, et François Lemaire. « Loi Jardé et règlement européen : quelle législation pour la recherche impliquant la personne humaine en France ? » *La Presse Médicale* 42, no 11 (novembre 2013): 1482-84. doi:10.1016/j.lpm.2013.10.002.
- (23) Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, s. d. Consulté le 28 septembre 2016.
- (24) Bas Theron, F., Gresy, B., Guillermo, V., Chambaud, L., & Féry-Lemonnier, E. (2009). Évaluation des mesures du plan cancer 2003-2007 relatives au dépistage et à l'organisation des soins. Paris: IGAS.
- (25) Tchernia, G., Le Hénanff, G., Roussille, B., & Kremp-Roussey, O. (2010). Plan national maladies rares: d'un plan à l'autre.... *La Presse Médicale*, 39(5), 17-20.
- (26) « CIRCULAIRE N°DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005 - cir_18859.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_18859.pdf.
- (27) « Circulaire Contrat unique - DGOS_Pf4_2014_195.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. http://www.chu-st-etienne.fr/Recherche/Pro/Documents/DGOS_Pf4_2014_195.pdf.
- (28) « Contrat unique pour les essais cliniques industriels - Le Leem salue une avancée majeure en faveur de l'attractivité française de la recherche clinique | LEEM - Les entreprises du médicament ». Consulté le 28 juillet 2016. <http://www.leem.org/contrat-unique-pour-les-essais-cliniques-industriels-leem-salue-une-avancee-majeure-en-faveur-de-la>

- (29) « 11_Convention_Hospitalière_Unique.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. http://www.afcros.com/images/Communiqués_Presse/11_Convention_Hospitalière_Unique.pdf.
- (30) « Contrat unique hospitalier : vrai bénéfice pour la recherche clinique française ? » Consulté le 28 septembre 2016. <https://blogdelarechercheclinique.com/contrat-unique-hospitalier/>.
- (31) « Le contrat unique modifiera-t-il les pratiques d'investigation ? – DeviceMed.fr ». Consulté le 28 juillet 2016. <http://www.devicemed.fr/dossiers/management/etudes-cliniques/le-contrat-unique-modifiera-t-il-les-pratiques-dinvestigation/3862>.
- (32) « La recherche clinique victime des lenteurs de la simplification administrative ». PharmAnalyses, 2 novembre 2015. <http://pharmanalyses.fr/la-recherche-clinique-victime-des-lenteurs-de-la-simplification-administrative/>.
- (33) « Ministre de la Santé: Les médecins ne signent plus le contrat unique mortifère pour la recherche clinique ». Avaaz. Consulté le 28 septembre 2016. https://secure.avaaz.org/fr/petition/Ministre_de_la_Sante_Arreter_le_contrat_unique_obligatoire_pour_sauver_la_recherche_clinique/?pv=9.
- (34) « Lettre ouverte Essais Clinique Validée [1] - Lettre-ouverte-à-Madame-la-Ministre-de-la-Santé_France-Biotech-1.pdf ». Consulté le 28 juillet 2016. http://codirc.fr/wp-content/uploads/2015/05/Lettre-ouverte-%C3%A0-Madame-la-Ministre-de-la-Sant%C3%A9_France-Biotech-1.pdf.
- (35) « Messieurs les Professeurs Eric Renard, Gilles Montalescot... - Lettre-à-la-Ministre-de-la-Santé-2.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. <http://codirc.fr/wp-content/uploads/2015/05/Lettre-%C3%A0-la-Ministre-de-la-Sant%C3%A9-2.pdf>.
- (36) « APM-News-24_10_2015.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. http://codirc.fr/wp-content/uploads/2015/10/APM-News-24_10_2015.pdf.
- (37) *LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 155. 2016-41, 2016.*
- (38) « cir_40058.pdf ». Consulté le 28 septembre 2016. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/09/cir_40058.pdf.

Annexe 1 : Typologie des études cliniques, annexe V du contrat unique

| Evaluation des surcoûts hospitaliers pour les essais à promotion industrielle : référentiel des types de recherche | | | | |
|---|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| Définitions des différentes typologies de recherche | | | | |
| Type de recherche : | | | | |
| items : | Courte/Simple | Courte/Complexe | Longue/Simple | Longue/Complexe |
| Participation patients < 1an | X | X | | |
| Participation patients > 1an | | | X | X |
| Nbre de visites< 10 | X | | X | |
| Nbre de visites> 10 | | X | | X |
| Maximum 2 bras de traitement | X | | X | |
| > à 2 bras de traitement | | X | | X |
| Phase III ou IV | X | | X | |
| Phase I ou II | | X | | X |
| Impliquant au maximum 2 services (or phcie et celui de l'IP) et/ou PMT (hors imagerie couteuse) | X | | X | |
| Impliquant plus de 2 services (or phcie et celui de l'IP) et/ou PMT et/ou imagerie couteuse | | X | | X |
| Ni hospi ni acte réalisé avec asepsie (secteur stérile , bloc) | X | | X | |
| Avec hospi et/ou acte réalisé avec asepsie (secteur stérile , bloc) | | X | | X |
| Ni PK, ni PD, ni sous étude | X | | X | |
| Réalisation de PK et/ou PD et/ou participation à une sous étude | | X | | X |
| Cas particuliers : | | | | |
| => recherche complexe : | | | | |
| Réalisée dans une spécialité couteuse (réanimation, SI, soins palliatifs, chirurgie, brulés, greffe) | | | | |

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/ 2017

Nom : LOKIETEK
Prénom : Charlotte

Titre de la thèse : Gestion contractuelle d'une étude clinique : le contrat unique

Mots-clés :

Essais Cliniques - Contrat Unique - Attractivité - France

Résumé :

L'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale est un enjeu scientifique, économique et politique pour notre pays. Les essais cliniques sont à l'origine de l'avancée de la médecine, de l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients et représentent un réel atout de notoriété pour l'Hexagone. Le phénomène de mondialisation alimente une compétitivité internationale dans la recherche avec l'avancée rapide de certains pays dans le domaine. Depuis quelques années, la France présente certaines faiblesses dans la gestion de la recherche clinique. Parmi les critères à améliorer, l'allongement constaté des délais de signature des contrats promoteur-investigateur est particulièrement ciblé, car ces retards ont un impact direct sur la sollicitation de la France à la participation des études par les maisons-mères. Pour contrer cette difficulté, le contrat unique est instauré dans l'optique de simplifier et d'accélérer la mise en place des études. Au lendemain de sa parution, ce dispositif amorce alors une polémique au sein des équipes de recherche.

Membres du jury :

Président : Mr Thierry DINE, Professeur des universités – Praticien hospitalier, Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille

Assesseur(s) : Mr Thomas MORGENROTH, Professeur agrégé, législation, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Catherine SENIS, Pharmacien Hospitalier, Centre Hospitalier de Béthune