
Christian Bréchet

Septembre 2006

L'acquisition des connaissances, le transfert de ces connaissances de la recherche fondamentale à la clinique, la thérapeutique et la santé publique, le continuum entre ces différentes composantes de la recherche définissent la mission de l'Inserm. Soutenu depuis sa création en 1964 à la fois par les ministères de la recherche et de la santé, l'Inserm a contribué de manière décisive au progrès scientifique et médical. Entièrement dédié à la recherche biomédicale et en santé publique, il a donné la capacité à la France de mener une politique scientifique d'excellence, cohérente et efficace, grâce au recrutement de chercheurs et ingénieurs-techniciens, à l'intégrité et à la qualité de son évaluation, à la création d'unités de recherche majoritairement insérées dans l'hôpital, à la conduite de programmes thématiques et au renforcement des partenariats public-privé, se plaçant ainsi au coeur de la politique de santé en France. De fait, l'Inserm, par la diversité de composition de ses formations de recherche, associant aux 5 700 chercheurs et ingénieurs-techniciens statutaires environ 2 500 médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires, est le creuset d'une alchimie complexe qui met en contact des individus de formation, d'objectifs et de sensibilités différents.

Le terme de recherche translationnelle est maintenant classiquement utilisé pour décrire le transfert de connaissances de la recherche fondamentale à la clinique. Pour être efficace, elle doit associer les compétences qui permettront de poser des questions pertinentes parce que dérivées de ou appliquées à la clinique, de disposer des moyens expérimentaux *in vitro* et *in vivo*, d'analyser les mécanismes fondamentaux impliqués et de dégager ainsi de nouvelles hypothèses physiopathologiques et de nouvelles pistes pour la prévention, le diagnostic et le soin. Ces hypothèses, ces pistes doivent être évaluées dans des infrastructures de recherche clinique respectant les critères d'assurance qualité et d'éthique et favorisant des études et essais libres et innovants.

Mettre en place une recherche translationnelle efficace implique donc, et c'est la spécificité et la force de l'Inserm, un soutien sans faille de la recherche d'amont qui alimentera ce transfert, de la recherche clinique qui l'inspirera et en bénéficiera et donc d'infrastructures de recherche clinique performantes. Dans ce contexte, l'évaluation favorable, au cours de ces dernières années, par les commissions et le conseil scientifique de l'Inserm de projets de création d'unités de recherche impliquant une recherche très majoritairement clinique, innovante et de grande qualité, doit être soulignée ; le temps est fini où ce type de projet se heurtait à un *a priori* négatif ; c'est également dans cet esprit que, depuis 2005, l'appel d'offres pour la création d'unités de recherche centrées sur l'innovation technologique et méthodologique (Unit-M) a été ouvert à des équipes cliniques.

La qualité de la recherche clinique à l'Inserm est reconnue au niveau national et international ; ces résultats ne doivent cependant pas masquer le besoin d'une évolution de l'organisme qui lui permettra de mieux s'adapter à cet enjeu qu'est le transfert de connaissances. Cette évolution doit s'intégrer dans le panorama complexe de la recherche biomédicale et en santé en France et, en particulier, s'inscrire dans le partenariat développé avec les CHU. La recherche clinique menée dans les CHU a en effet connu un essor considérable avec le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC, 1992), la création des délégations à la recherche clinique (DRC, 1994) puis, en 2005, des délégations interrégionales (DIRC) ; les CHU et les CLCC y jouent un rôle majeur et l'Inserm ne se place pas dans une situation de « duplication », voire de « compétition », en particulier pour les promotions d'essais et d'études. Bien au contraire, il doit se centrer sur ses missions : soutenir des études physiopathologiques innovantes et des essais cliniques de phase I-IIa, s'impliquer dans des projets pour lesquels sa valeur ajoutée est claire, interagir avec les partenaires industriels et les associations caritatives dans des projets qui « respectent » l'esprit de la recherche à l'Inserm et son éthique et jouer un rôle moteur dans l'ouverture européenne et internationale de cette recherche.

Dans ce contexte, la politique de l'Inserm est de soutenir la recherche clinique en associant quatre objectifs complémentaires, réalisés en partenariat avec les CHU et les CLCC, les ministères de tutelle et, en fonction des projets, les industriels et associations caritatives :

A. Se doter d'infrastructures de recherche clinique performantes, les intégrer dans des réseaux européens et internationaux, renforcer l'utilisation de ces infrastructures par les unités de recherche de l'Inserm.

Ces dernières années ont vu le renforcement considérable des infrastructures de recherche clinique en France : le nombre de CIC est passé de 10 en 2000 à 41 en 2006 ; un soutien spécifique a été apporté à des CIC, ou des extensions de CIC, spécialisés dans les études épidémiologiques et essais cliniques ainsi que dans les biothérapies ; plus de 797 études (+ 3,5 % par rapport à 2005) ont déjà débutées et 45 000 patients sont inclus dans la file active 2006. Des réseaux thématiques ont permis de mettre en synergie leurs activités et d'augmenter de façon significative le nombre mais aussi, et surtout, la rapidité de recrutement. De plus, l'Inserm coordonne le premier projet de mise en réseau de centres de recherche clinique au niveau européen (projet ECRIN). La mise en place, mais également le suivi de cohortes est un outil incontournable, en particulier pour des études analysant l'impact de polymorphismes génétiques, leurs interactions avec des facteurs d'environnement, la recherche de biomarqueurs, etc. L'Inserm a permis le recensement des cohortes existantes, l'identification d'un petit nombre d'entre elles à soutenir de façon prioritaire avec nos partenaires, en particulier dans le cadre des activités des programmes nationaux de recherche et de l'institut virtuel de recherche en santé publique. Par ailleurs, 47 collections de tissus biologiques ont pu être mises en place, complétant dans le domaine des

tumorothèques l'action du ministère de la santé puis de l'INCa. Pour l'ensemble de ces composantes, l'Inserm joue un rôle de coordination important dans les réflexions actuelles sur l'ouverture du 7^e PCRDT aux infrastructures de recherche clinique (forum ESFRI notamment).

Reste que les liens entre nos unités de recherche et les CIC sont insuffisants et doivent être renforcés. L'Inserm a été en 1994, en concertation avec les CHU, et avec le soutien du ministère de la santé, un élément moteur de la création des CIC ; les CIC sont un outil majeur de la recherche de transfert et sont maintenant insérés dans des réseaux européens. Pourtant, malgré cette « paternité » revendiquée, le pourcentage de projets réalisés dans les CIC qui dérivent des activités de nos unités et centres de recherche est resté très faible (en moyenne environ 20 % !!). Ce point ne remet nullement en cause la valeur des autres études, essentiellement des essais cliniques réalisés par des équipes cliniques non inscrites au profil des unités et des partenaires industriels. Cependant, cette situation ne répond pas à l'ambition qu'affiche l'Inserm en soutenant les CIC.

C'est donc dans ce contexte que l'Inserm prend les orientations suivantes :

Les CIC sont pour l'Inserm des formations de recherche à part entière, gérés comme les unités en partenariat avec les hôpitaux, certaines universités et les CLCC : des chercheurs statutaires et, quand cela est possible, des ingénieurs-techniciens peuvent y être recrutés et/ou affectés. Ils peuvent bénéficier, comme toutes les unités de l'Inserm, des appels d'offres pour les jeunes chercheurs et post-doctorants, les postes d'accueil pour internes et les contrats d'interface pour médecins. Cette politique a déjà débuté avec 2 chercheurs et 13 ingénieurs-techniciens statutaires ainsi que 4 chercheurs et 10 ingénieurs-techniciens en CDD présents sur les profils des CIC et sera amplifiée. De plus, et c'est une évolution importante, il est possible depuis 2005, pour une équipe de recherche, de solliciter soit sa création d'emblée au sein d'un CIC, soit sa mobilité dans un CIC, permettant une intégration beaucoup plus forte de l'activité de transfert dans la vie de l'Institut.

Les budgets des CIC verront donc leur équilibre modifié et le financement de l'Inserm amplifié. Les CIC sont soutenus par l'Inserm et le ministère de la santé ; les CHU et CLCC assurent actuellement une part essentielle de leur financement, une situation cohérente avec la revendication légitime des hôpitaux universitaires d'un rôle majeur dans la recherche clinique. Avec la même cohérence, l'Inserm renforcera sa contribution financière : le soutien de base sera maintenu ; il associe depuis deux ans une dotation annuelle et un soutien sur projets qui permettent à l'Inserm, en concertation avec ses partenaires, de mieux identifier, parmi les nombreux projets réalisés dans les CIC, ceux qui répondent aux missions de l'Inserm (je suis cependant conscient de l'importance de la dotation annuelle et de la nécessité de ne pas multiplier les évaluations). De plus, l'affectation de chercheurs et ingénieurs-techniciens temporaires et permanents représentera un investissement financier important, qui sera complété quand une équipe sera créée au sein d'un CIC par la prise en compte de cette équipe dans la dotation du CIC. Dans ce contexte, il me paraît également logique d'envisager, en 2007, une contribution financière (limitée...)

des unités de recherche au fonctionnement des CIC, contribution qui leur garantirait l'accès à ces infrastructures (de même que pour le fonctionnement des autres infrastructures de recherche au sein des IFR).

Ces évolutions impliqueront une modification importante des modalités d'évaluation des CIC. L'Inserm a mis en place en 2006, en concertation étroite avec les CHU et les universités, une commission « recherche clinique » qui n'est pas destinée à se substituer aux instances scientifiques de l'Inserm pour l'évaluation des structures et des chercheurs mais dont le champ de compétences regroupe des appels d'offres auparavant évalués par des comités distincts : CIC, contrats d'interface et postes d'accueil, CTRS et réseaux de recherche clinique, etc. L'évaluation des CIC fera participer dans l'avenir, outre les experts de la commission de la recherche clinique, les commissions et le conseil scientifique ; cette évolution tiendra compte de la mise en place, en 2007, de l'agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur.

B. Assurer la promotion d'études cliniques et d'essais thérapeutiques innovants.

L'Inserm est un promoteur académique essentiel, avec 146 études et essais dans la file active 2006, en augmentation de 39 % depuis 2001, participant activement aux débats sur les modifications législatives et les nouveaux textes réglementaires issus de la transposition de la directive européenne sur les essais cliniques, ainsi qu'à la réflexion sur les registres d'essais cliniques.

C'est dans cet esprit que la création du département de Recherche clinique et thérapeutique (DRCT) a concrétisé la volonté de la direction de soutenir de façon plus efficace ce domaine d'activité. La création du comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques (Cossec) permet maintenant à un investigateur de rencontrer d'emblée, évitant les réunions itératives et la « course d'obstacle » habituelle, l'ensemble des intervenants : scientifiques et cliniciens, autorités compétentes dans le domaine réglementaire (Afssaps, DGS) et la protection des personnes (CPP), industriels, associations de patients. Les différents sous-comités thématiques ont déjà traité, en deux ans, 78 dossiers et je salue leur enthousiasme et activité. De plus, la participation de notre filiale privée Inserm-Transfert à certains projets renforce considérablement l'action de l'Inserm, permettant de valider de façon plus rapide un concept émergent, offrant aux investigateurs de nouveaux partenariats et inscrivant cette politique dans un partenariat public-privé quand les conditions en sont réunies. Enfin, l'Inserm représente la France dans les phases actuelles de préfiguration d'une plateforme technologique « *Innovative Medicines for Europe* (IMI) » qui devrait favoriser, dans le cadre d'un partenariat public-privé, la mise en place d'essais innovants en Europe.

L'ampleur des délais auxquels doivent faire face les investigateurs reste cependant un point négatif majeur, souligné par l'ensemble des acteurs de la recherche clinique et thérapeutique en France. En ce qui concerne l'Inserm, il me semble honnête de reconnaître, contrairement à certaines prises de position superficielles, la qualité du travail accompli malgré le trop faible nombre de personnes affectées à cette activité. Reste que ces délais doivent

être fortement réduits ; la mise en place d'une cellule de présélection des demandes de promotion, qui se réunit de façon hebdomadaire, permet de distinguer d'emblée les dossiers (largement majoritaires) qui peuvent bénéficier d'un traitement « simple » de ceux qui doivent faire l'objet d'une présentation devant le Cossec ; cette approche a d'ores et déjà permis de réduire significativement une partie des délais et sera amplifiée ; elle se heurte malheureusement au fait qu'une part importante des délais est due aux autres institutions impliquées et parfois aux investigateurs eux-mêmes....

C. Assurer la formation des médecins à la recherche et des chercheurs à la clinique, en partenariat avec l'université et les grandes écoles, et permettre aux médecins de disposer d'un véritable « temps-recherche ».

Pour être efficace, la politique de l'Inserm dans ce domaine clef doit associer la formation et l'accueil de médecins dans les unités de recherche et les CIC en leur garantissant un « temps-recherche » suffisant ; par ailleurs, cette politique doit prendre en compte le rôle décisif des chercheurs et ingénieurs-techniciens Inserm, comme des médecins, dans la recherche en santé.

L'école de l'Inserm a déjà permis d'accueillir trois promotions d'étudiants en médecine qui bénéficient d'une formation à la recherche précoce et de haut niveau. Elle conduit à la mise en place pour certains de ces étudiants de véritables cursus de type MD.PhD. L'école de l'Inserm se veut un programme profondément élitiste, complémentaire des enseignements des facultés de médecine et des programmes MD.PhD qui débutent dans des universités comme Paris V et à l'École normale supérieure de Paris.

Les postes d'accueil pour internes complètent les autres dispositifs existants (année-recherche, bourses de fondations et associations) ; les contrats d'interface, en partenariat avec les CHU, permettent à des médecins hospitaliers de travailler à mi-temps pendant trois-cinq ans ou à plein temps pendant un à deux ans dans une formation de recherche Inserm ; à ce jour, plus de 100 médecins hospitaliers et hospitalo-universitaires bénéficient de ces contrats. Ils sont complémentaires des contrats d'interface avec l'hôpital des chercheurs de l'Inserm, soutenus par le ministère de la santé, dont les premières évaluations montrent, dans la très grande majorité des cas, l'intérêt et la pertinence.

Par ailleurs, l'école de l'Inserm comporte, outre la formation à la recherche des jeunes médecins, la formation à la clinique et la santé publique de chercheurs et ingénieurs statutaires à l'occasion de séminaires, éventuellement associés à des stages dans des services cliniques ; je me réjouis du succès croissant de ces séminaires qui ont déjà attiré plus de 630 personnes.

Nous sommes tous conscients que l'efficacité de ces mesures, essentielles pour l'avenir de l'organisme, est limitée par l'évolution de la démographie médicale qui verra pendant au moins encore cinq ans diminuer le nombre de médecins, ainsi que par les difficultés financières des hôpitaux ; reste que cette politique montre progressivement son efficacité et sera poursuivie.

D. Intégrer le continuum entre recherche fondamentale et clinique dans le fonctionnement des formations Inserm, en particulier dans le cadre de centres de recherche.

D'une façon générale, une unité ne peut être soutenue par l'Inserm si le transfert à la clinique et la santé publique n'est pas pris en compte ; même une unité développant une recherche très fondamentale peut parfaitement jeter les bases de collaborations et de transfert, en particulier en utilisant des formules comme les contrats d'interface et les postes d'accueil.

La création des centres de recherche doit contribuer, quels que soient les modes d'organisation proposés, à renforcer ce continuum et le conseil scientifique comme la direction générale examinent attentivement ce point. Les centres thématiques de recherche et de soins (CTRS), dont les cinq premiers ont été créés en 2006, seront un outil très important pour renforcer l'intégration entre le soin, la recherche clinique et la recherche d'amont ; ils doivent permettre de dynamiser les interactions entre chercheurs et ingénieurs-techniciens statutaires avec les médecins, utilisant et amplifiant les dispositifs cités précédemment.

Il est maintenant nécessaire que soient rapidement clarifiées les orientations respectives de « véritables » centres CTRS, offrant une unité de lieu aux services cliniques et aux unités de recherche, et de réseaux thématiques de recherche et de soin (RTRS) intégrés dans la politique de création, par le ministère de la recherche, de réseaux thématiques de recherche avancée (RTRA).

Les réseaux de recherche clinique ont déjà en partie amorcé cette stratégie ; ils ont été renforcés, permettant de mettre en synergie les activités d'équipes de recherche clinique non liées à l'Inserm et d'unités de recherche Inserm ou soutenues par d'autres organismes de recherche. C'est ainsi qu'en 2002 un premier appel d'offres a permis la labellisation de 13 réseaux, évalués récemment de façon très favorable. Trois nouveaux réseaux ont été créés en 2006 et un nouvel appel d'offres a été publié par l'Inserm.

Globalement, la France dispose d'atouts majeurs en recherche biomédicale et en santé. L'Inserm joue un rôle essentiel et est un acteur incontournable de cette recherche ; le pays bénéficie, grâce à ses CHU, d'une tradition de recherche clinique très forte ; le système de santé français pose des questions économiques difficiles mais offre une qualité et un dispositif de recherche clinique et en santé publique remarquable.

Une évolution forte est nécessaire pour s'adapter aux enjeux et à la compétition ; elle doit se faire dans un climat de confiance et de coordination et non de défiance. L'avenir dépendra en effet de notre capacité à nous unir et lutter contre la fragmentation de notre système de recherche ; regardons les

choses en face : les investissements de notre pays sont nettement inférieurs à ceux de pays comme les USA, le Royaume-Uni, certains pays d'Europe du nord et d'Asie. Les CHU ont considérablement renforcé leurs activités de recherche clinique ; ce point est très positif et doit être encouragé. Il est par contre profondément regrettable de voir parfois certains directeurs de CHU, doyens ou présidents d'université penser ce renforcement comme une « compétition » vis-à-vis de l'Inserm, alors que l'union et la complémentarité doivent être la règle. Les CHU et les universités doivent faire, comme l'Inserm, des choix dans l'utilisation des dotations budgétaires. L'enjeu commun est la prise en compte des activités de recherche clinique dans les budgets des hôpitaux et c'est le sens des discussions, essentielles, menées actuellement sur le contenu des MERRI (missions d'enseignement, recours, recherche et innovation) dans le cadre du budget des CHU.

Les USA, le Royaume-Uni ou le Canada ont parfaitement compris la nécessité de cette coordination, intégrant dans une politique globale et cohérente leur soutien à des hôpitaux universitaires et à des agences nationales (les NIH, le MRC, le FRSQ, etc.). Les soutiens à la recherche clinique fournis par le PHRC, l'Inserm, les CHU, les partenaires industriels et les associations caritatives doivent être mieux coordonnés, évitant de retomber dans les anciens contentieux et définissant une politique cohérente. L'exemple du Royaume-Uni est particulièrement illustratif avec les rapprochements en cours de discussion entre le *Medical Research Council* (MRC) et le département recherche et développement du *National Health Service* (NHS). C'est dans cet esprit, et je salue cette orientation, que les programmes du PHRC dans le domaine des biothérapies seront en partie évalués par le Cossec pour éviter les redondances de ces évaluations.