

La professionnalisation de la recherche en pharmacologie clinique

Towards a professional research in clinical pharmacology

●● Olivier Blin

► RÉSUMÉ

La France a fait des efforts notables et mis en place des stratégies volontaires pour permettre la professionnalisation de la recherche clinique. Face à une concurrence mondiale de plus en plus grande, la France offre désormais un cadre législatif adapté et harmonieux, une structuration institutionnelle de la recherche clinique autour des CIC, des pôles de compétitivité et des futurs CenGEPS. L'ambition européenne est certaine, appuyée par la participation française à l'IMI et aux plates-formes de recherche clinique (ECRIN). Toutefois, la formation reste insuffisante, de même que l'implication des hôpitaux. L'impact de la recherche clinique sur le développement économique et de l'emploi mérite des investissements à la hauteur des enjeux.

SUMMARY.

A lot of efforts and voluntary strategies have been developed in France in order to allow a more professional clinical pharmacology research. Facing a global competition, France has now adapted regulatory guidelines, an institutional organization (Centers of Clinical Investigation, Competitiveness clusters and in the next future, the creation of Center for the management of clinical trials, CenGEPS). The European ambition is supported by the implication of France in the Innovative Medicine Initiative, and the network for clinical research (ECRIN). However, training remains limited as well as the implication of French public hospitals. Impact of clinical pharmacological research on economic development and employment requires adequate investments.

La France doit faire face aujourd'hui à deux tendances opposées : une pessimiste, qui constate la perte de parts de marché dans le domaine des essais cliniques, et une optimiste, qui vise à maintenir et conforter cette place de la pharmacologie clinique et éviter à terme les délocalisations.

Ainsi, le nombre d'essais cliniques mis en place en France a diminué de 22 % entre 2000 et 2005. Cette diminution a été favorisée par la montée en puissance des pays dits de l'Est (on dirait aujourd'hui les nouveaux entrants dans l'Union européenne). Cependant, et dans le même temps, cette décroissance n'a été que de 8 % pour l'Allemagne, qui est devant la France en termes de nombre d'essais cliniques initiés. De plus, l'ouverture grandissante de pays comme l'Inde à la pharmacologie clinique, du fait notamment de la signature des accords de l'Organisation mondiale du commerce en 1995, et les progrès, certes encore relatifs, concernant la propriété industrielle, laissent anticiper une nouvelle vague de diminutions du nombre des essais cliniques mis en place en France.

À l'inverse, la France a fait des efforts considérables pour se doter d'un outil performant, lui permettant d'être et de rester compétitive sur les essais à haute valeur ajoutée. La professionnalisation de la recherche en pharmacologie clinique en est un bras armé. Elle repose sur un cadre législatif adapté, des structures institutionnelles mais aussi privées performantes, des modalités de financement réalistes et une formation de qualité.

Ainsi, signe encourageant, la diminution du nombre d'essais semble s'être stabilisée l'an dernier. Cette année 2007 sera une année charnière à bien des égards. Il est aujourd'hui nécessaire de rassurer les professionnels de santé sur la performance du système, mais aussi les patients sur les garanties de respect de l'éthique, afin d'augmenter leur participation.

UN CADRE LÉGISLATIF ADAPTÉ

Alors que l'absence de cadre réglementaire pour la conduite des essais cliniques en France avant 1988 exposait potentiellement les investigateurs à être poursuivis pour "empoisonnement", la promulgation de la loi dite Huriet-Sérusclat a complètement transformé l'environnement de la recherche pharmacologique française. Depuis, la transposition en droit français de la Directive européenne de 2001, dont les décrets sont pour la plupart sortis dans le dernier semestre 2006, a permis l'uniformisation européenne d'un système que l'on veut homogène et performant (*tableau I*).

* Antenne CIC-unité de pharmacologie clinique et d'évaluation thérapeutique, Fédération de pharmacologie, Assistance publique Hôpitaux de Marseille, Institut des neurosciences cognitives de la Méditerranée, UMR 6193 CNRS, université de la Méditerranée, faculté de médecine, hôpital de la Timone, 13385 Marseille Cedex 5.

Tableau I. Principaux textes réglementaires de référence.

- ✓ Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (*Journal officiel* du 22 décembre 1988) modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (dite loi Huriet-Sérusclat).
- ✓ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 (dite Directive européenne essais cliniques).
- ✓ Loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7).
- ✓ Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre premier de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires).
- ✓ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (*Journal officiel* n° 277 du 30 novembre 2006, page 18033).
- ✓ *Journal officiel* de l'Union européenne le 27 décembre 2006 des Règlements (CE) n° 1901/2006 et n° 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 et 20 décembre 2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie.

UNE STRUCTURATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN COURS

Commencée à l'échelon local, la mise en place de structures à même de favoriser la recherche en pharmacologie clinique repose en fait sur plusieurs dimensions géographiques : locorégionale, nationale, européenne.

Les centres d'investigation clinique

Le ministère de la Santé et l'INSERM ont mené conjointement depuis 1995 une politique dynamique et volontariste de soutien à la création de structures partenariales visant à favoriser le développement de la recherche clinique dans les centres hospitaliers universitaires (CHU). Cette démarche a conduit à la création de vingt-quatre centres d'investigation clinique (CIC) et de sept unités d'aide à l'épidémiologie clinique et à la méthodologie des essais cliniques. Les pharmacologues cliniciens sont très impliqués dans ces structures qui offrent aux investigateurs un véritable plateau technique de personnels formés, impliqués au quotidien et performants dans la recherche en pharmacologie clinique. Cependant, les CIC souffrent d'un financement encore insuffisant, d'ailleurs assuré principalement par les hôpitaux. Récemment, l'INSERM vient d'annoncer la publication d'un appel d'offres pour la création d'équipes de médecine translationnelle au sein des CIC.

Le CenGEPS

La création du Centre national de gestion des essais des produits de santé (CenGEPS) a été décidée lors de la réunion du Comité stratégique des industries de santé en 2005, avec notamment pour but de professionnaliser la gestion logistique et administrative des essais cliniques, à travers la prise en charge de la gestion financière des moyens matériels et humains nécessaires à la réalisation des essais, incluant tous les aspects juridiques et de propriété intellectuelle : l'établissement et le suivi des contrats,

notamment de recrutement de personnels, et l'affichage au plan national et international de l'offre régionale de compétences et de réseaux, en matière scientifique, technique, logistique et méthodologique. Le financement en est assuré par l'industrie pharmaceutique, qui a spontanément offert de soutenir cette initiative par la création d'une taxe spécifique prélevée dès 2006. La convention constitutive du Groupement d'intérêt public du CenGEPS a été signée par l'ensemble des participants début 2007 et laisse anticiper le lancement d'un premier appel d'offres, et donc la transcription sur le terrain de la volonté politique initiale dans le courant du printemps 2007.

Les pôles de compétitivité

Un pôle de compétitivité se définit comme la combinaison, sur un espace géographique donné, d'entreprises, de centres de formation et d'unités de recherche publiques ou privées, engagées dans une démarche partenariale destinée à dégager des synergies autour de projets Recherche et Développement coopératifs au caractère innovant.

Le Comité interministériel d'aménagement du territoire (CIADT) du 12 juillet 2005 puis celui du 6 mars 2006 ont conduit à la labellisation de sept pôles dans le domaine de la santé. Cette structuration en pôles encourage le partenariat public-privé et est particulièrement bien adaptée à la pharmacologie clinique. Les deux appels d'offres du fond unique ont ainsi conduit à sélectionner vingt-quatre projets pour un total de financement en 2006 de 25 ME, auxquels il faut ajouter la contribution financière des collectivités locales, du même ordre de grandeur, et celle des industriels, qui contribuent à hauteur de deux euros pour un euro public. Les pôles de compétitivité contribuent également à générer et labelliser des projets financés par Oséo Anvar (40 ME pour 2005 dans les domaines biotechnologie, pharmacie et technologies médicales) et l'ANR (33 ME en 2006 pour le secteur biologie santé). Si les industriels ont bien vu l'intérêt, certes financier mais surtout intellectuel, de la démarche, il faut souhaiter que les académiques s'y investissent également de manière massive, et ce très rapidement.

Un ancrage à réussir dans les projets européens

● **L'Initiative Médicaments Innovants (IMI).** La France a récemment apporté son soutien au lancement de la plate-forme technologique européenne IMI. Ce projet, qui pourra représenter jusqu'à un milliard d'euros sur sept ans dans le cadre du 7^e Programme-cadre pour la recherche et le développement (PCRD), vise à supprimer ou du moins à limiter les goulets d'étranglement existants sur le long chemin de la mise au point de nouveaux médicaments, à développer des indicateurs précoces de tolérance et efficacité, à améliorer la gestion des connaissances et de l'information vers de nouvelles compétences indispensables à l'environnement biomédical européen du futur.

● **ECRIN.** Le Forum européen pour la stratégie des infrastructures de recherche a confirmé en juillet 2006 son intérêt pour une structuration des essais cliniques et des biothérapies. Ce réseau, initié par la France et porté à l'origine par six pays, sera étendu de manière à proposer un support administratif

et technique et l'harmonisation de centres de compétences à l'échelon européen. De plus, il accompagnera la création de dix centres de gestion des données, capables de gérer selon les recommandations européennes et américaines les données des essais cliniques.

LA FORMATION RESTE INSUFFISANTE

L'enquête nationale réalisée en 2006 auprès de trente-sept équipes de pharmacologie des CHU français montre que le nombre moyen d'heures de cours annuelles de pharmacologie pour un étudiant est de 68 heures (en réalité de 24 à 141 heures), dont environ un tiers est consacré à la pharmacologie préclinique et clinique (Jaillon, 2006). Ce volume est sûrement insuffisant au regard des enjeux tant de la pratique clinique que de la recherche en pharmacologie clinique.

Une mission voulue par la circulaire du 26 mai 2005 a recensé les différentes formations en pharmacologie clinique existantes au niveau national. Un relevé de conclusions devrait bientôt être disponible. D'ores et déjà, on peut noter la diversité mais aussi l'éclatement et le manque d'homogénéité des formations proposées, sans compter la difficulté à évaluer leur qualité intrinsèque.

LES PROJETS HOSPITALIERS RESTENT TIMIDES

Les soixante-cinq propositions récemment publiées par la Fédération hospitalière de France n'oublie pas la recherche biomédicale et clinique (tableau II). Bien entendu, il faut toujours

Tableau II. L'heure H : 65 propositions pour l'avenir du service public hospitalier.

RELANCER LA RECHERCHE BIOMÉDICALE ET CLINIQUE

✓ Par l'aménagement des structures de recherche

62 Constituer des équipes mixtes associant universitaires, hospitaliers et industriels au sein d'établissements publics de coopération scientifique (EPCS) et intégrer les centres hospitaliers dans les pôles de recherche et d'enseignement supérieur.

✓ Par une clarification et un renforcement des rapports entre hôpital et université

63 Consolider le cadre interrégional de la recherche clinique afin d'atteindre une masse critique suffisante pour répondre efficacement aux appels d'offres européens.

64 Synchroniser les engagements entre les CHU, les facultés et les universités autour d'un projet commun au contrat quadriennal de l'université et au contrat d'objectifs et de moyens des CHU. Intégrer les profils de compétence nécessaires à la réalisation des programmes d'enseignement et de recherche dans les contrats cosignés par l'université et le CHU.

65 Généraliser une politique d'évaluation systématique des projets de recherche par l'Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur.

qu'il y ait un dernier sur la liste... et je suis sûr que la place des quatre propositions traduit plus ici une allégorie d'inspiration biblique ou latine qu'une classification hiérarchique.

DE NOUVEAUX CHAMPS D'INTÉRÊT

Tout au long de la vie du médicament, la recherche pharmacologique ne doit pas s'arrêter de progresser et doit innover. La pharmacovigilance, la pharmacoépidémiologie et la pharmacoeconomie sont des parties intégrantes de la pharmacologie clinique qui méritent un intérêt et un investissement à la hauteur des enjeux. L'évaluation continue des bénéfices et des risques, qu'elle soit demandée dans le cadre réglementaire des plans de gestion des risques ou dans le cadre de la mesure de l'impact de santé publique des médicaments, est légitimement devenue un sujet majeur. La professionnalisation doit aussi s'exercer dans ces domaines avec le développement et l'implantation des outils épidémiologiques de référence nécessaires, la formation à ces nouvelles disciplines, et aussi la conception et la validation de techniques de modélisation à même de permettre l'anticipation et la prédiction de phénomènes que nous nous contentons aujourd'hui souvent d'observer.

LES ENJEUX POUR LE FUTUR

La recherche en pharmacologie clinique représente un domaine qui a considérablement évolué depuis vingt ans mais qui, de plus, porte de nombreux espoirs pour l'avenir. Il s'agit en effet d'un secteur évolutif, en croissance en France, mixte tant dans la définition première que dans le sens d'une mixité sociale. En effet, la recherche en pharmacologie clinique fait intervenir du personnel très qualifié, médecins, pharmaciens, scientifiques certes, mais aussi des infirmières, des techniciens de recherche, des opérateurs de saisie... Il s'agit en outre d'un domaine profondément éthique, respectueux de l'environnement, qui porte en sa nature toutes les chances de succès pour peu qu'il soit accompagné.

Gardons donc toute confiance dans l'avenir de la recherche clinique pharmacologique en France, dans son rôle pour la structuration d'une véritable filière professionnelle, dans sa capacité à accompagner les jeunes et à favoriser leur épanouissement. ■

POUR EN SAVOIR PLUS

- ▶ Circulaire N°DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005.
- ▶ Comité stratégique des industries de santé : lundi 25 avril 2005.
- ▶ Comité stratégique des industries de santé : lundi 5 février 2007.
- ▶ ECRIN : <http://www.ecrin.org>
- ▶ Fédération hospitalière de France. L'heure H : 65 propositions pour l'avenir du service public hospitalier.
- ▶ Jaillon P. Teaching basic and clinical pharmacology to medical students: a 2006 survey in French schools of medicine. *Thérapie* 2006;61(5):439-46.
- ▶ Leem Recherche : assemblée générale du 2 mai 2006.