

LA LETTRE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

RELATIONS ENTRE L'INSERM ET LES CHU : COMMENT LES RENFORCER ?

Coordination : *Antoine Toubert et Antoine Magnan (CS).*

Participants au groupe de travail : *(CS) Pierre-Olivier Couraud, Marie-Christine Alessi, Catherine Le Gales, Nathalie Vergnolle, Dominique Eladari, Frédéric André, (CNCR) Marie Lang, Benjamin Guiot.*

A 60 ans de la création des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), chargés de leur triple mission de soin, de recherche et d'enseignement, et alors qu'une réflexion est en cours sur le plan national concernant leur avenir et la réaffirmation de leur ancrage à l'université, il a semblé opportun au Conseil Scientifique de réinterroger la nature des relations qui lient l'INSERM et les CHU et de proposer des pistes pour promouvoir les synergies efficaces et en inventer de nouvelles. Il a ainsi mandaté un groupe de travail en son sein pour préparer la réflexion et proposer des orientations qui ont été débattues par l'ensemble du Conseil et les conclusions sont l'objet de cette Lettre. L'enjeu est bien entendu de développer ensemble la recherche translationnelle, mais aussi la recherche clinique et la recherche fondamentale, dans un continuum indissociable.

Le groupe de travail a engagé une discussion constructive avec le Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) qui représente la recherche des établissements publics de santé. Les pistes de réflexion proposées s'organisent en réponse à plusieurs questions ayant émergé au cours des débats.

I. DES DISPOSITIFS A ENCOURAGER ET A SOUTENIR PERMETTANT DE RAPPROCHER INSERM ET CHU

A. Contrats d'interface hospitaliers et postes d'accueil INSERM

Les contrats d'interface proposés par l'INSERM existent depuis de nombreuses années dans le but de renforcer la participation des médecins, pharmaciens et odontologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires à l'activité de recherche de l'Institut. Dans ce dispositif, l'INSERM verse au partenaire hospitalier une contrepartie financière pour compenser le temps de travail consacré à la recherche par le bénéficiaire du contrat. Ces contrats sont de 3 à 5 ans à temps partiel et sont attribués à 8 lauréats par an. A noter que le nombre de candidats a tendance à diminuer, de 39 en 2016 à 32 et 23 en 2017 et 2018.

Les postes d'accueil pour internes et assistants existent également depuis plusieurs années et proposent à de jeunes médecins, pharmaciens et odontologistes d'effectuer 2 années à plein temps dans une unité de recherche pour réaliser une thèse de sciences. En 2018, 15 postes ont ainsi été financés.

Levier important pour amener les professionnels de la santé à la recherche et développer la recherche translationnelle, le dispositif des contrats d'interface hospitaliers et des postes d'accueil doit être encouragé voire étendu aux autres personnels hospitaliers (infirmiers, sages-femmes, cadres de santé, kinésithérapeutes, ergothérapeutes...). Ce dispositif est probablement mal connu des hospitaliers et parfois des chercheurs et doit gagner en visibilité. Les thèses de sciences se déroulant sur 3 ou 4 ans, il serait souhaitable que la durée des postes d'accueil soit étendue à 3 ans. A noter que des associations

caritatives proposent déjà des contrats de 3 ans.

B. Contrats d'interface pour les chercheurs

Certains CHU proposent, dans le cadre d'un appel d'offre local et sur projet, des contrats d'interface destinés aux chercheurs, leur permettant au travers d'un cumul d'activité de bénéficier d'une rémunération complémentaire pour leur participation à l'activité de recherche médicale de l'établissement hospitalier. Ces initiatives viennent en partie compenser la disparition regrettable en 2011 du dispositif national des contrats hospitaliers de recherche translationnelle.

Lorsqu'ils existent, ces contrats représentent une incitation pour les chercheurs à s'investir dans les programmes hospitalo-universitaires tels que les Départements Hospitalo-Universitaires (DHU) et Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU) et les actions du plan d'investissements d'avenir « recherche hospitalo-universitaire » (RHU). Ces contrats permettent un rapprochement entre chercheurs et équipes de soins et rendent visible auprès des personnels hospitaliers la recherche portée par l'INSERM. Financés par les crédits recherche venant de l'assurance maladie (Missions d'Enseignement de Recherche de Référence et d'Innovation, MERRI), ces contrats devraient être étendus et proposés à nouveau à l'échelle nationale.

C. Double cursus Médecine – Sciences

Attirer au plus tôt les étudiants en médecine dans les unités INSERM est un facteur fort d'interaction entre les CHU, et notamment la recherche des CHU, et l'INSERM. C'est la raison pour laquelle nous pensons essentiel d'étendre le dispositif de double cursus médecine sciences.

Relativement développés dans d'autres pays Européens et surtout aux USA, ces doubles parcours ont eu du mal à se développer en France, malgré la succession d'initiatives réalisées depuis 2003, date à laquelle est apparue l'École de l'INSERM Liliane Bettencourt. Cette démarche vertueuse a depuis été reproduite par plusieurs universités et aussi par certains CHU, au travers notamment de financements attribués aux DHU. L'intérêt de tels cursus est d'amener précocement les étudiants en médecine à la recherche, de leur faire connaître le travail en laboratoire, la diversité des outils dédiés à la recherche clinique et les enjeux que cela représente, et de les inciter à envisager une carrière hospitalo-universitaire et une activité de recherche soutenue (1). Le nombre d'étudiants impliqués est toutefois limité à ce jour à une centaine par an au niveau national.

Plusieurs dispositifs sont possibles, dont les plus classiques sont la réalisation du Master 2 au cours d'une année de césure après la troisième année de médecine, la thèse de sciences (doctorat) se déroulant après l'internat. Plus rarement le master 2 et la thèse se succèdent avant l'internat. La difficulté pour les étudiants est de passer d'un cursus à l'autre et souvent soit la thèse n'est pas poursuivie, soit les résultats aux « épreuves classantes nationales » (ECN) sont décevants. Un article récent (2) relève les difficultés rencontrées par les étudiants inscrits dans de telles filières du fait du manque d'articulation entre les études médicales et les études scientifiques, et suggère la création d'un internat avec la mention recherche, permettant de vraiment intégrer les deux formations.

Il serait souhaitable que la réforme des études médicales en cours accorde plus de place à de tels parcours. Il est important que la réflexion sur l'avenir des CHU réaffirme l'organisation de cursus médecine – sciences plus attractifs et plus efficaces. Par exemple

l'affichage d'une filière d'enseignement médico-scientifique tournée vers la recherche et l'industrie irait dans ce sens.

II. LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE (CIC) : LE LIEU DE L'INTERACTION INSERM – CHU PAR EXCELLENCE

Créés en 1992, les centres d'investigation clinique (CIC) ont vocation à être un outil d'excellence pour la recherche clinique. Sous la double tutelle de l'INSERM et de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), ils sont le lieu du transfert de la recherche translationnelle au profit des malades avec des critères garantis de qualité et de bonnes pratiques. Au nombre de 36, ils sont tous implantés au sein de CHU et, par définition, c'est dans les CIC que l'interaction entre l'INSERM et les CHU prend le mieux corps.

Cependant, les CIC ne concentrent pas cette interaction, d'une part parce que la recherche en lien avec l'INSERM se fait aussi en dehors des CIC, d'autre part parce que certains d'entre eux fonctionnent de façon assez éloignée des unités INSERM. En effet, les fonctionnements des CIC sont très hétérogènes et leurs organisations sont variables selon des spécificités de stratégie de recherche ou des spécificités de site.

Singulièrement, les liens entre les CIC et les universités sont également de niveaux variables, puisque les CIC ne sont, en général, pas sous la tutelle des universités, contrairement aux unités mixtes de recherche (UMR). De fait, ces plateformes d'investigation se sont souvent peu investies dans une politique de recherche commune entre le CHU et l'INSERM, ce qui est regrettable. Certains CIC dont l'université est tutelle ont en revanche la possibilité d'accueillir des étudiants en M2 ou

des doctorants : la réalisation de thèses de recherche clinique, dans une telle structure dont l'INSERM est tutelle, peut ainsi s'appuyer sur un encadrement par des hospitalo-universitaires du CHU, même s'ils ne sont pas affiliés à une UMR.

Ainsi le renforcement du rôle des universités au sein des CIC serait un facteur supplémentaire à même de resserrer les liens entre INSERM et CHU.

Le Conseil Scientifique souligne le rôle essentiel des CIC ; il souhaite que ces structures soient renforcées, mieux financées, et que leur périmètre s'étende aux autres unités de recherche clinique des CHU en lien avec les unités de recherche INSERM lorsque cela est pertinent.

A. Les Centres de ressources biologiques : un lieu naturel d'interaction à valoriser.

Les centres de ressources biologiques (CRB) sont des structures d'appui à la recherche officialisées en 2001 par la création du Comité Consultatif des Ressources Biologiques par le Ministère chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche. Leur rôle est de conserver, transformer, et mettre à disposition les échantillons biologiques à des fins de recherche. Les CRB sont engagés dans une démarche de certification qui s'est traduite par la norme française NF S 96 900 qui vient en complément de la norme ISO 9001. Il s'agit donc de structures d'excellence qui sont d'un côté un réceptacle des échantillons recueillis à des fins de recherche par les professionnels d'un centre hospitalier, le plus souvent un CHU, et d'un autre côté un fournisseur pour les chercheurs qui ont besoin d'un accès à ces échantillons. Un annuaire des CRB permet l'identification des biocollections disponibles pour la recherche. Ainsi les CRB sont naturellement un lieu d'échange entre les CHU et l'INSERM. Ce lien CHU – INSERM que représentent les CRB devrait être mieux

valorisé, par exemple avec un partage de la gouvernance entre l'INSERM et les CHU, impliquant aussi un partage des coûts.

III. LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE ISSU DE L'ASSURANCE MALADIE : UN BESOIN DE TRANSPARENCE COMPLETE.

Dans un contexte de contrainte économique croissante et extrêmement prégnante, qu'il s'agisse du soin ou de la recherche, une des raisons des difficultés parfois rencontrées dans les relations entre l'INSERM et les CHU est le sentiment fréquent d'une répartition discutable des financements de la recherche. Notamment les financements MERRI issus de l'assurance maladie venant abonder les CHU sont jugés inégalement redistribués aux activités de recherche, et parfois de façon peu visible. Ce sentiment est partagé par les chercheurs qui participent à la recherche des CHU mais aussi les hospitalo-universitaires et même les praticiens hospitaliers souvent impliqués dans la recherche clinique ou translationnelle.

Il convient de souligner que la recherche clinique est extrêmement et de plus en plus coûteuse au regard du développement des exigences légitimes concernant sa qualité. Elle nécessite des structures d'appui et des personnels de recherche clinique entièrement financés par les CHU, permettant ainsi de mener à bien la recherche clinique et la recherche translationnelle. En plus, certains CHU participent au financement des UMR, au travers par exemple des contrats d'interface déjà évoqués mais aussi de financement de personnels de recherche dans les unités, parfois sur des crédits obtenus sur projet mais aussi sur la dotation MERRI.

Inversement les chercheurs de l'INSERM participent, grâce à leurs publications dont des

personnels du CHU sont co-auteurs, à augmenter la part variable des MERRI attribuée aux CH, indexée sur le nombre et la qualité des publications. Le CNCR a récemment publié une analyse bibliométrique montrant clairement l'importance des publications communes aux CHU et à l'INSERM (3).

C'est ainsi qu'une transparence complète des financements obtenus par les CHU au titre de la recherche et de leur usage, par la diffusion de tableaux de bords construits et partagés grâce à un dialogue de gestion, serait un facteur important de renforcement de la qualité des relations entre INSERM et CHU et de la pérennité d'une confiance réciproque.

IV. UNE STRATEGIE DE RECHERCHE PARTAGEE AU SEIN D'UNE INSTANCE DECISIONNELLE COMMUNE

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) promulguée en juillet 2009 a institué la fonction de vice-président recherche du directoire, désigné par le directeur général du CHU après avis du président de la Commission Médicale d'Établissement (CME), du président de l'Université et du Président-Directeur Général de l'INSERM. Par ailleurs, le Comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRBSP), institué par décret en novembre 2006, comprend 4 représentants du CHU, 4 représentants de l'Université et 4 représentants des organismes de recherche, désignés par le PDG de l'INSERM : ce comité devrait donc être l'instance de dialogue entre le CHU, l'Université et l'INSERM. Cependant, le CRBSP, qui se prononce sur la politique de recherche du CHU, n'a qu'un rôle consultatif, de sorte que son rôle est très variable d'un établissement à l'autre, avec des réunions qui peuvent être mensuelles, annuelles ou inexistantes, et un périmètre variable selon la participation d'établissements associés, de

collectivités locales ou de pôles de compétitivité. Ainsi, le CRBSP est avant tout le plus souvent une instance de partage d'information et non une instance stratégique.

Dans le but de faire du CRBSP un véritable outil de pilotage stratégique de la recherche entre le CHU, les organismes de recherche et les universités, il conviendrait de lui donner un rôle décisionnel, quitte à en restreindre le périmètre au minimum défini par le décret. C'est à ce prix qu'une véritable stratégie de recherche de site, partagée par tous les acteurs, pourra être mise en place.

En complément, des rencontres formelles régulières entre la gouvernance du CHU (Directeur Général, Doyen de faculté de médecine, Président de CME et Vice-président recherche du directoire) et la délégation régionale de l'INSERM permettraient de mettre en œuvre la stratégie de site définie par le CRBSP, d'en assurer un suivi et d'en évaluer les résultats.

V. VERS UNE POLITIQUE INTEGREE DE VALORISATION

La question de la propriété intellectuelle et de la valorisation des résultats de la recherche représente une des difficultés auxquelles les CHU et l'INSERM sont parfois confrontés. Les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT), structures privées à capitaux publics, ont été créées dans le cadre du programme d'investissements d'avenir au sein de son action « valorisation ». Elles ont vocation à identifier les projets innovants présentant le meilleur potentiel de valorisation, à permettre leur maturation et à assurer leur transfert vers un industriel ; elles travaillent en lien avec les équipes de valorisation des sites universitaires. Ce sont à elles que les CHU font le plus souvent appel pour la valorisation de leurs découvertes et innovations. Un risque existe d'une concurrence avec la structure de

valorisation de l'INSERM, INSERM-Transfert, filiale privée de l'INSERM fondée en 2000, ainsi qu'à Paris avec l'APHP et sa structure de valorisation, l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI). C'est précisément pour éviter un tel écueil et coordonner leurs activités qu'INSERM-Transfert et certaines SATT ont établi des accords-cadres. Il reste que la mise en place d'une politique intégrée de valorisation entre les différents acteurs de la recherche en santé et leurs structures respectives de valorisation, partout en France, conditionne le succès du transfert de technologies depuis les équipes de recherche INSERM, universitaires et hospitalières vers l'application clinique, l'industrie pharmaceutique et de santé ainsi que les sociétés de biotechnologie.

VI. DES INTERACTIONS QUOTIDIENNES PRAGMATIQUES A ENCOURAGER

Sans attendre l'extension ou l'optimisation des outils développés ci-dessus, propres à renforcer les relations entre l'INSERM et les CHU, certaines mesures pragmatiques et relevant du quotidien peuvent d'ores et déjà être prises, que le Conseil scientifique encourage.

Il est ainsi important que, dans la mesure du possible, les UMR INSERM puissent être hébergées dans des locaux intégrés ou proches de ceux du CHU et les chercheurs reconnus pour leur activité de recherche valorisée par le CHU. Ceci permet une interaction optimale entre les chercheurs et les cliniciens, favorise la mission de recherche des hospitalo-universitaires et inspire des programmes de recherche communs orientés directement sur l'amélioration des pratiques de soin. Cette unité de lieu prônée par la constitution des DHU est hautement souhaitable et devra être anticipée dans les projets immobiliers de réaménagement et reconstruction des CHU.

De façon encore plus simple, les réunions communes entre cliniciens et chercheurs doivent être encouragées : ainsi il est souhaitable que les chercheurs puissent participer aux réunions de pôles hospitalo-universitaires, de façon à partager leurs orientations et à s'approprier la stratégie de recherche du pôle. Inversement la participation des cliniciens aux réunions stratégiques des unités INSERM, qui existent déjà largement, est à encourager. Toutes mesures de nature à encourager le double cursus Médecine – Sciences, présentées ci-dessus, permettront naturellement de renforcer la réflexion stratégique partagée par le CHU et les UMR INSERM du site.

**CONCLUSION : LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE NE PEUT
REPOSER QUE SUR UNE CONFIANCE RECIPROQUE TOTALE
ENTRE LES CHU ET LES ORGANISMES DE RECHERCHE.**

Le Conseil scientifique a souhaité développer cette réflexion car les relations entre les CHU et l'INSERM, aussi importantes et réelles soient-elles, peuvent et doivent encore être améliorées. Le CNCR a à cœur de promouvoir la recherche des CHU dans toutes leurs dimensions et de réaffirmer qu'ils sont les partenaires forts de l'INSERM, à même de permettre le transfert à la clinique de ses découvertes fondamentales et de porter au plus haut niveau l'excellence de sa recherche. L'INSERM sait que les CHU lui apportent le savoir-faire unique de ses personnels hospitalo-universitaires, avec leur triple mission de soin, de recherche et d'enseignement ; les directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI), les CIC et autres centres et unités de recherche clinique, les CRB, le CRSBP, sont autant de structures propres à renforcer les relations entre les CHU et l'INSERM. En regard, l'INSERM apporte aux CHU la possibilité de repousser les limites de la science et de la médecine, grâce à sa recherche fondamentale et translationnelle d'excellence.

C'est bien ce lien intime entre la recherche et la clinique qui doit nous amener de part et d'autre au renforcement des relations entre INSERM et CHU, pour le bénéfice des patients.

Références :

1. *Lamour V, Bessereau JL, Thalabard JC, Gressens P, Bessis A, Barbour B, Clauser E. Le réseau national des filières médecine-sciences. Med Sci 2018, 34 : 462–463.*
2. *Scherlinger M, Bienvenu TCM, Piffoux M, Séguin P. Les doubles cursus médecine-sciences en France. Etat des lieux et perspectives. Med Sci 2018, 34 : 464-472.*
3. *Baudoin L, Akiki V., Magnan A., Devos P. Production scientifique des CHU-CHR en 2006-2015: évolutions et positionnement national. Presse Med 2018, sous presse.*