

N°9

Juin 2012

Cette lettre rendant compte des débats et recommandations du Conseil Scientifique (CS) est éditée sous la responsabilité de Bernard Jégou, Président du CS et de Jacqueline Godet, vice-Présidente.

SOMMAIRE

I. Les CIC 20 ans après : l’Inserm et les enjeux majeurs de la recherche translationnelle

II. Accueil et suivi des chercheurs nouvellement recrutés

III. Les CDD & la loi SAUVADET

I. Les CIC 20 ans après : l’Inserm et les enjeux majeurs de la recherche translationnelle

A - DEFINITION

Parmi plusieurs choix possibles de définition de la recherche translationnelle, le Conseil Scientifique de l’Inserm a retenu la définition des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC). Ceux-ci considèrent que la recherche translationnelle concerne « l’échange, la synthèse et l’application éthique des connaissances - dans un système complexe d’interactions entre chercheurs et utilisateurs - pour accélérer la concrétisation des avantages de la recherche (...), à savoir une meilleure santé, de meilleurs produits et services de santé et un système de santé renforcé » (<http://www.rickhanseninstitute.org/fr/ce-que-nous-faisons/domaines-prioritaires/recherche-translationnelle/definition>).

L’Inserm a communiqué antérieurement sur la recherche translationnelle (Bréchet, 2004¹). Toutefois, le Conseil Scientifique souhaite distinguer ici deux types de recherche translationnelle, toutes deux bidirectionnelles (du patient au laboratoire et *vice versa*). Premièrement, la recherche clinique :

¹ Bréchet C. La recherche translationnelle en santé, un nouveau paradigme (2004) M/S : Médecine Sciences, 20, numéro 10, 939-940.

elle regroupe les études de type thérapeutique (essais cliniques de phase I/II) et de type exploratoire ou pronostique (études sur cohortes de patients et cohortes populationnelles). Deuxièmement, la recherche pré-clinique : elle est destinée à développer des applications diagnostiques ou thérapeutiques sur des pathologies humaines. Ce dernier type de recherche inclut des études sur cellules humaines *in vitro* et sur des modèles animaux de différentes pathologies. La distinction de ces deux types de recherche clinique est importante car les besoins qui les concernent ne sont pas nécessairement les mêmes.

B – POSITIONNEMENT DU PROBLEME

1. LA RECHERCHE CLINIQUE RENCONTRE DES OBSTACLES QUI LUI SONT PROPRES

Les recherches cliniques sont souvent longues, notamment du fait de la mise en place des cohortes comprenant des effectifs élevés, et de l'implication d'acteurs multiples tels que des cliniciens et des chercheurs opérant souvent sur des plateformes technologiques. Elles nécessitent aussi des personnels dédiés s'appuyant sur des chefs de projet, des assistants de recherche cliniques (ARC) et des ingénieurs, techniciens et administratifs (ITA). Ces recherches sont le plus souvent confrontées aux problèmes d'accès au matériel biologique humain et à un cadre juridique nécessaire, mais contraignant, qui inclut l'obtention de l'agrément de Comités de Protection de Personnes et la mise en place des bonnes pratiques de laboratoires. Ces recherches subissent également l'augmentation excessive du coût des produits fabriqués selon les normes de qualité applicables à la fabrication des médicaments à usage humain (Good Manufacturing Practises ; GMP) qui sont utilisées dans les essais cliniques de phase I/II. Ce coût a été multiplié près de dix fois depuis dix ans, alors que le niveau des financements n'a pas suivi.

Le problème de financement de la recherche translationnelle demeure donc majeur. Par exemple, l'Agence Nationale de la Recherche n'a pas eu, jusqu'ici, de positionnement affirmé sur la question de la recherche clinique.

2. LA RECHERCHE PRE-CLINIQUE RENCONTRE AUSSI DES OBSTACLES

L'un des principaux obstacles auquel la recherche préclinique doit faire face est son coût très élevé qui découle de ses modèles et moyens d'étude (*e.g.* développement et entretien des modèles animaux dédiés, production de composés thérapeutiques candidats et de kits de purification de cellules humaines,

utilisation de plus en plus fréquente d'analyses dites « omiques » -génomique / transcriptome / protéome / métabolome etc...).

Dans ce contexte, le manque de sources de financement adaptées est patent. D'une part, le financement des projets de recherche précliniques est souvent défavorisé par la compétition avec les projets de recherche fondamentale. D'autre part, les financements liés à la valorisation sont exclus car la recherche préclinique apparaît trop éloignée de celle-ci pour justifier des financements de type « Emergence » ou « Biotech ».

Par ailleurs, même si certaines unités (surtout à l'Inserm) sont exclusivement dédiées à ce type de recherche et le pratiquent avec succès, force est de constater que pour d'autres principalement engagées dans la recherche cognitive, il est souvent difficile de franchir le pas vers la recherche préclinique, alors que leurs résultats pourraient déboucher sur des applications médicales.

De plus, on observe souvent une insuffisance de communication entre les cliniciens et les chercheurs et au plan institutionnel une absence de passerelles entre recherches cognitive et préclinique, même si des efforts sont réalisés dans cette direction².

Au total, le Conseil Scientifique de l'Inserm estime que le développement de la recherche translationnelle, clinique et préclinique, nécessite (i) la mise en place de moyens financiers et humains adaptés à l'enjeu, (ii) la création de structures dédiées évaluées par les instances d'évaluation de l'Institut selon les critères de qualité / d'excellence caractéristiques de l'évaluation à l'Inserm, moyennant la définition de critères d'évaluation adaptés à ce type de recherche.

C - ACTIONS PROPOSEES

1. LES CIC ET LEUR AVENIR

Le premier appel d'offre pour la création de « Centres d'Investigation Clinique » (CIC) a été promulgué par Philippe Lazar alors Directeur Général de l'Inserm il y a exactement vingt ans (en 1992). En 2012 il en existe 54. Les CIC sont « des infrastructures de recherche clinique mises à la disposition des investigateurs pour y réaliser leur projets de recherche clinique et en santé » (<http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/infrastructures/centres-d-investigation-clinique-cic>).

Initialement, la création des Centres d'Investigation Clinique (CIC) conjointement par l'Inserm et l'Assistance Publique a conduit à officialiser le soutien de l'Institut pour ce type de recherche avec,

² Pôle Recherche Clinique de l'Inserm (claire.levy-marchal@inserm.fr)

notamment, un apport méthodologique souvent décisif. Aujourd'hui, les CIC demeurent le dispositif principal développé par l'Inserm pour structurer et développer la recherche clinique. Ils ont permis de structurer une partie importante de la recherche translationnelle sur de nombreux sites.

Cependant, les moyens mis à leur disposition sont trop limités et les appels d'offres pour les créations ne sont que bisannuels. En outre, le Conseil Scientifique s'interroge sur le bien-fondé des raisons qui ont justifié que les instances scientifiques de l'Inserm soient dessaisies de l'évaluation des CIC car ceux-ci étaient initialement évalués par une « Intercommission d'Investigation Clinique »³.

Le Conseil Scientifique de l'Inserm recommande :

- Une augmentation significative sur le long terme du financement récurrent des CIC. La recherche translationnelle clinique est en effet une recherche au long cours, qui nécessite des structures dédiées requérant des moyens substantiels, à l'instar d'autres types de recherche. L'attribution de ces moyens doit, bien évidemment, être accompagnée d'une évaluation scientifique rigoureuse avec mise en concurrence. Dans ce contexte, le Conseil Scientifique préconise que l'évaluation soit de nouveau confiée aux instances scientifiques de l'Institut, Commissions Scientifiques Spécialisées (CSS) et Conseil Scientifique de l'Inserm.
- que la possibilité soit donnée aux CIC de recruter des personnels statutaires dédiés tels que des chefs de projet (chargés de coordonner les aspects scientifiques, les interactions avec les plateformes technologiques -transcriptome, protéome, bio-informatique- et les aspects réglementaires ou financiers), des attachés de recherche clinique (chargés de faire le lien entre laboratoires et hôpital pour le recueil des échantillons, des résultats...) et des ITA formés à la manipulation selon les bonnes pratiques de laboratoire.

2. LES APPELS D'OFFRES DEDIES A LA RECHERCHE TRANSLATIONELLE

Une partie importante de la recherche translationnelle était historiquement directement financée par les hôpitaux. Or la réorganisation de ceux-ci, au cours des dernières années, a souvent conduit à une moindre implication des services hospitaliers dans ce type de recherche.

³ Intercommission d'Investigation Clinique : méthodes et stratégies diagnostiques, pharmacologie clinique, essais thérapeutiques, risques iatrogènes.

Dans ce contexte spécifique, il semble crucial au Conseil Scientifique que l’Inserm soit doté de moyens supplémentaires afin d’être à-même de prendre le nécessaire relais de soutien à la recherche translationnelle.

A titre d’exemple, les appels à projets « Recherche Clinique Translationnelle » lancés par la DHOS (Direction Générale de l’Offre de Soins) et l’Inserm « Recherche Clinique Translationnelle » et ou par la DHOS et l’INCA (INCA : Institut National Du Cancer) doivent être renforcés.

Par ailleurs, les montants de nombreuses subventions attribuées sont souvent mal adaptés au coût réel des projets. Des subventions spécifiques pour le financement d’essais cliniques originaux de phase I/II (produits GMP, toxicologie, formulation etc.) devraient être proposées, par exemple dans un partenariat équilibré, à bénéfice réciproque, avec les industriels du médicament, principaux bénéficiaires de la commercialisation des futurs médicaments et tests diagnostiques.

Enfin, pour ce qui concerne les essais cliniques, une directive ferme du Ministère de la Santé devrait étroitement impliquer l’Inserm dans l’évaluation scientifique des PHRC⁴.

Le Conseil Scientifique préconise que l’Inserm soit officiellement investi du rôle de coordinateur dans ce domaine.

3. LES MEDECINS ET LES CHERCHEURS AU SEIN DES CIC

Le Conseil Scientifique recommande :

- un doublement du nombre des postes d’accueil pour médecins, pharmaciens, internes et chefs de clinique-assistants. Leur financement devrait faire appel à différents partenaires, qu’ils soient publics ou privés, régionaux ou nationaux. Ces postes d’accueil seraient attribués après sélection par les instances scientifiques de l’Inserm (les CSS) pour une durée de deux ans, sans évaluation intermédiaire et seraient prorogeables d’une année après évaluation de l’état d’avancement du projet par les CSS ; le soutien à l’école de l’Inserm et aux différents parcours de type « MD-Ph.D ».

Ces recommandations visent *in fine* à favoriser le transfert des données de la recherche fondamentale vers la recherche clinique. Elles visent également à attirer pendant une période significative de leur carrière de jeunes médecins ou pharmaciens vers la recherche non finalisée que ceux-ci soient en encore formation ou déjà Praticiens Hospitaliers et/ou universitaires. Ceci correspond

⁴ Programme Hospitalier de Recherche Clinique

à une forte préoccupation déjà exprimée par le Conseil Scientifique dans sa Lettre n°4 (2010 ; <http://extranet.inserm.fr/conseil-scientifique>).

4. CREATION D'ÉQUIPES DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Le Conseil Scientifique propose qu'un label « équipes de recherche translationnelle » soit créé.

Ces équipes, dédiées à des projets de recherche clinique ou préclinique, permettraient de favoriser et de valoriser la proximité entre chercheurs et cliniciens. Au même titre que les autres équipes, elles devraient être rattachées à une unité pluri-équipes, à un Centre de Recherche Inserm voire à un CIC, dès lors que ces derniers seraient évalués comme les autres formations de l'Inserm avec des critères appropriés. Ce label permettrait aux équipes concernées d'avoir accès à une dotation financière récurrente et de recruter des chercheurs et des ITA statutaires.

Des équipes ATIP-Avenir de recherche translationnelle, dirigées par des hospitalo-universitaires médecins ou pharmaciens, pourraient être également identifiées et créées, après une évaluation rigoureuse selon les mêmes critères de qualité mis en place pour l'évaluation des équipes de l'Inserm mais spécifiquement adaptés à ce type d'activité de recherche.

5. CRITERES ET MODALITES D'ÉVALUATION DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE.

La recherche translationnelle manque d'une vraie reconnaissance par les tutelles. *De facto*, elle est souvent moins bien considérée car publiée dans des journaux de moindre prestige international que la recherche fondamentale.

Ceci n'exclut bien évidemment pas la prise en compte des articles originaux dans l'évaluation de la recherche translationnelle, mais celle-ci devrait aussi être objectivée par une série d'indicateurs plus affinés, par exemple au cours d'une réflexion collégiale spécifiquement organisée à cet effet.

Le Conseil Scientifique propose comme indicateurs (i) les essais cliniques menés à terme, (ii) la prise de brevets et surtout leur exploitation effective (licences), (iii) la validation de cibles thérapeutiques, (iv) la création d'entreprise et (v) la mise en place de structures de recherche translationnelle (centres de thérapie cellulaire, centres de ressources biologiques, banques de données etc.).

La réflexion sur l'évaluation de la recherche translationnelle doit être conduite conjointement par les communautés scientifiques et médicales concernées et ce sous l'égide de l'Inserm et de ses instances d'évaluation. Dans ce contexte, tant les critères d'évaluation (voir II.2, III.4, III.5) que la question du

rattachement des CICs (CIC-Plurithématiques, Epidémiologie-Clinique, Biothérapie, Innovation Technologique) aux nouvelles Commissions Scientifiques Spécialisées (CSS de rattachement ; voir III.1) doivent être débattus.

Le Conseil Scientifique propose l'organisation d'un séminaire sous son égide et qui serait dédié à l'examen de l'ensemble de ces questions.

6. L'ACCES AU MATERIEL BIOLOGIQUE HUMAIN ET AUX BANQUES DE DONNEES

Le recensement des cohortes, des centres de ressources biologiques et des bio-banques existants doit être renforcé et rendu aussi accessible que possible à l'ensemble de la communauté. De même, doivent être approfondies les questions relatives à l'exploitation des collections de prélèvements biologiques à l'exploitation des informations contenues dans les bases de données biologiques (notamment leur mise en réseau pour la fouille des données), et à la diffusion de l'information à l'ensemble des chercheurs du domaine.

Il semble par exemple important au Conseil Scientifique d'accorder sur les moyens et longs termes une attention toute particulière à la coordination de l'accès aux bio-banques nationales et européennes, en mettant en place des comités scientifiques multipartites comprenant les différents partenaires.

7. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE I/II : POLITIQUE DES ETUDES DE PHARMACOCINETIQUE, TOXICOLOGIE ET FORMULATION

L'Inserm pourrait mettre en place des appels d'offres encourageant les « initiatives de grande ampleur » / « consortia thématiques » centrés sur la recherche translationnelle, impliquant des industriels.

Dans ce contexte, le Conseil Scientifique propose que l'Inserm développe une réelle infrastructure dans le domaine de la recherche translationnelle, constituée de programmes / réseaux avec l'industrie organisée autour d'accords-cadres pour des prestations de service (*e.g.*, pharmacocinétique, études de toxicologie ou formulation). Il lui semble également important de soutenir et de promouvoir les études ancillaires associées aux essais cliniques menés par des équipes de l'Inserm.

D - CONCLUSION

A l'issue de son travail de réflexion sur la recherche translationnelle et après plusieurs années d'exercice de l'évaluation des formations de recherche de l'Inserm, le Conseil Scientifique perçoit la

qualité des recherches translationnelles en cours, l'importance du gisement de compétence dans ce domaine et du potentiel exceptionnel de recherche que recèlent les unités de l'Inserm dans ce champ de recherche

En formulant l'analyse et les recommandations contenues dans sa Lettre N°9, le Conseil Scientifique de l'Inserm vise à mettre en exergue les efforts à soutenir et les actions indispensables à mettre en place vis-à-vis de la recherche translationnelle.

Un accroissement des ressources financières et humaines, des évaluations adaptées et intégrées au sein des instances scientifiques de l'Inserm, une politique accrue de formation, joints à la préconisation d'un rôle prépondérant de l'Inserm dans l'élaboration, l'évaluation et la coordination de la recherche translationnelle (y compris pour ce qui concerne les PHRC ; voir III.2) paraissent indispensables au conseil scientifique et doivent donc être mises en place au plus vite.

RÉSULTAT DU VOTE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Sur 27 votants :

OUI à la proposition : 26 VOIX

NON à la proposition : 0 VOIX

ABSTENTION : 1

REFUS DE VOTE : 0

II. Accueil et suivi des chercheurs nouvellement recrutés

Le recrutement de personnels permanents est un investissement sur le long terme que l'Inserm devrait assortir de mesures de soutien. En effet, la réussite de l'insertion des personnels au sein de leurs laboratoires d'accueil conditionne le dynamisme de leur recherche. Il convient donc d'y accorder une attention toute particulière à tous les niveaux : Commissions Scientifiques Spécialisées en tout premier lieu, mais également Services des Ressources Humaines des Administrations Déléguée Régionales et du siège de l'Inserm.

Force est de constater qu'actuellement, et contrairement aux lauréats du Programme ATIP/Avenir, les jeunes chercheurs recrutés par l'Inserm sur concours ne bénéficient d'aucun soutien spécifique pour mener à bien leurs projets de recherche. Les moyens qui leur sont alloués sont directement liés aux financements disponibles dans leur équipe / unité d'affectation. Or cette absence de mesures d'accompagnement spécifiques pour les personnels

nouvellement recrutés (eg., accès aux ressources en termes de personnel et/ou de moyens financiers) peut avoir des conséquences délétères pour le l'amorçage des nouveaux projets.

Le Conseil Scientifique recommande que le soutien apporté par le laboratoire d'accueil soit clairement explicité, par exemple sous la forme d'une rubrique dédiée dans le dossier de candidature décrivant les moyens qui seront effectivement attribués au chercheur s'il est recruté (locaux, ligne budgétaire, co-encadrement des étudiants, aide technique etc...).

Le Conseil Scientifique recommande aussi qu'une réflexion soit engagée concernant la mise en place à l'Inserm d'un « starting package » attribué aux nouveaux entrants. Ce soutien initial pourrait inclure : (i) au niveau ressources humaines, une contribution au co-financement d'une allocation de thèse (eg. de type Inserm-Région) et (ii) une enveloppe financière forfaitaire d'installation.

RÉSULTAT DU VOTE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Sur 25 votants :

OUI à la proposition : 22 VOIX

NON à la proposition : 1 VOIX

ABSTENTION : 0

REFUS DE VOTE : 2

III. Les CDD & la loi SAUVADET

Le Conseil Scientifique de l'Inserm exprime sa préoccupation concernant l'augmentation du nombre de personnels précaires et leur situation au regard des modalités d'application de la loi Sauvadet.

Il rappelle qu'il s'était déjà inquiété de cette situation en 2010 dans La Lettre du Conseil Scientifique N°4 (<http://extranet.inserm.fr/conseil-scientifique>).

Outre la perte de savoir-faire qui conduit à terme à une baisse de qualité de la recherche, les situations de détresse engendrées par les récentes évolutions (exclusions du champ d'application de la loi) conduisent le Conseil Scientifique à préconiser l'ouverture des dispositifs de titularisation également prévus par cette même loi, et ce dans tous les corps de fonctionnaires des EPST, y compris les corps d'ingénieurs de recherche et de chercheurs.

Les modalités d'application de cette recommandation qui devraient faire l'objet d'une large concertation.

RÉSULTAT DU VOTE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Sur 26 votants :

OUI à la proposition : 23 VOIX

NON à la proposition : 1 VOIX

ABSTENTION : 2

REFUS DE VOTE : 0