



**EHESP**

---

**Directeur d'Hôpital**

Promotion : **2019-2020**

Date du Jury : **Octobre 2020**

---

**Recherche clinique et GHT :  
illusion ou opportunité ?**

*Cadrage d'une expérimentation au sein du GHT 44*

---

**Céline SCHNEBELEN**



---

# Remerciements

---

Ce mémoire n'existerait pas sans le Pr. Antoine Magnan, alors Président de la CME du CHU de Nantes. Je me souviens de ce jour de décembre où je vous écrivais pour vous demander si l'organisation territoriale de la recherche clinique était un sujet, ou pas. Vous m'avez alors servi le projet Lung O<sub>2</sub> sur un plateau et je tenais à vous manifester toute ma gratitude pour cette opportunité. Mon travail de mémoire aura été conduit sous l'égide d'un médecin et à l'heure des interrogations sur l'équilibrage de la gouvernance hospitalière, je suis heureuse de pouvoir témoigner de la complémentarité et de l'harmonie possibles dans le cadre d'une relation médico-administrative.

Je tiens également à remercier mes acolytes, Mme Aurore Foureau, coordinatrice du *cluster* Lung O<sub>2</sub> et Mr Régis Dufresne, stagiaire en M2 Recherche Clinique ainsi que l'ensemble des personnes interrogées dans le cadre de ce mémoire, malgré la crise sanitaire que nous avons connue et qui a largement amputé les disponibilités de chacun. Je remercie particulièrement Mr Patrick Devos, statisticien au CHU de Lille, pour sa disponibilité à de multiples reprises et le décodage de règles complexes et Mme Sandrine Billet, sous-directrice Pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins à la DGOS pour m'avoir fourni l'autorisation d'extraction SIGAPS.

À Mr Michel Louazel, professeur de l'EHESP, un immense merci pour votre écoute, votre disponibilité et surtout pour vos conseils avisés.

J'adresse toute ma reconnaissance à l'équipe de Direction du CHU de Nantes, la « *grinta team* », merci à tous pour votre accueil et bienveillance à mon égard. Je remercie également l'ensemble des professionnels que j'ai pu rencontrer durant mes deux stages hospitaliers. Être à votre contact aura toujours été source d'apprentissage. Je réserve une place particulière pour Mme Sophie Gatault (Douté), Directrice du Pôle Pilotage de l'Efficienc e et des Ressources Financières, ma maître de stage. Sophie, tu es l'une de mes plus belles rencontres professionnelles et travailler à tes côtés, y compris durant la crise, aura été un plaisir et un enrichissement quotidien. Merci aussi de m'avoir accompagnée dans mon goût pour la complexité. Avec toi, le terme compagnonnage prend tout son sens.

Enfin, je ne serai pas en train d'écrire ces lignes sans le soutien indéfectible de mon mari. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir poussée à passer ce concours et te dédie ce travail, toi, fêru de recherche clinique. Et je dois reconnaître que je n'aurai pas tenu ces 2 années sans l'amour de nos deux filles et l'appui sans faille de mes parents.

À vous tous, merci !



---

# Sommaire

---

Introduction.....	1
1 Les coopérations en recherche clinique : dépasser un environnement complexe et concurrentiel.....	9
1.1 Une organisation complexe et hermétique dans un environnement hautement concurrentiel .....	10
1.1.1 Des financements en diminution et dispersés, peu compatibles avec les enjeux nationaux et internationaux.....	10
1.1.2 Un cadre réglementaire très contraint, gage d'éthique et de rigueur mais aussi source de délais incompatibles avec l'intensité de la compétition .....	12
1.1.3 Une organisation en millefeuilles, source de complexité et d'illisibilité.....	14
1.2 Coopérer ou rivaliser ? Telle est la question. ....	16
1.2.1 Une balance bénéfices/risques qui penche du côté des opportunités .....	16
1.2.2 Des coopérations « incitées » par les pouvoirs publics pour instaurer une dynamique.....	19
1.2.3 Des coopérations « volontaires » marquant l'apprentissage de la confiance	21
2 Recherche clinique et GHT : concrétiser le « faire ensemble ».....	25
2.1 Démonstration par l'exemple : le projet Lung O <sub>2</sub> .....	25
2.1.1 Le QQQCCP de Lung O <sub>2</sub> .....	25
2.1.2 Cadrage d'un projet territorial de recherche clinique.....	27
2.1.3 Préparer le cap de la mise en œuvre .....	36
2.2 Devancer la généralisation : entre effort d'ouverture et nécessité de partage ..	37
2.2.1 Ouvrir la recherche clinique aux protagonistes .....	37
2.2.2 Mutualiser ce qui est mutualisable .....	39
2.2.3 Anticiper le partage des données .....	41
Conclusion.....	43
Bibliographie.....	45
Liste des annexes .....	I
Annexe 1 : Liste des personnes interrogées dans le cadre du mémoire .....	II
Annexe 2 : Analyse de l'évolution des crédits MERRI par catégorie d'établissements .....	III

Annexe 3 : Analyse de l'évolution des publications par catégorie d'établissements..	VII
Annexe 4 : Réglementation applicable aux recherches impliquant la personne humaine .....	XI
Annexe 5 : Support de communication « Développons la recherche clinique sur notre territoire ! » .....	XII

---

## Liste des sigles utilisés

---

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	GCS : Groupement de Coopération Sanitaire
ARC : Attaché de Recherche Clinique	GIRCI : Groupement Interrégional pour la Recherche Clinique et l'Innovation
ARS : Agence Régionale de Santé	GHT : Groupements Hospitaliers de Territoire
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques	IHU : Institut Hospitalo-Universitaire
CH : Centre Hospitalier	INCa : Institut National du Cancer
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire	INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
CIC : Centre d'Investigation Clinique	IRC : Infirmier de Recherche Clinique
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer	LABM : Laboratoire d'analyses biologiques médicales
CME : Commission Médicale d'Établissement	MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
CNCR : Comité National de Coordination de la Recherche	ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique	PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
CRC : Centre de Recherche Clinique	PHU : Pôle Hospitalo-Universitaire
CPP : Comité de Protection des Personnes	PIA : Programme Investissement d'Avenir
CRMBSP : Comité de Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique	PMSP : Projet Médico-Soignant Partagé
CSP : Code de la santé publique	PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins	RI : Recherche Interventionnelle
DHU : Département Hospitalo-Universitaire	RIRCM : Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales
DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation	RNI : Recherches Non Interventionnelles
EMRC : Équipes Mobiles de Recherche Clinique	SIGAPS : Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
EPTS : Établissement public à caractère scientifique et technologique	SIH : Système d'Information Hospitalier
ESPIC : Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif	T2A : Tarification À l'Activité
	TEC : Technicien d'Étude Clinique



---

# Méthodologie

---

Ce mémoire professionnel résulte à la fois d'une réflexion personnelle sur deux sujets complexes – la recherche clinique et les coopérations territoriales – et d'un travail approfondi d'analyse en quatre temps :

- Un travail de terrain mené dans le cadre du stage de direction, avec le cadrage méthodologique d'un projet territorial de recherche clinique portant sur les maladies respiratoires. Les nombreux échanges qui ont pu être conduits dans le cadre du pilotage de ce projet ont ainsi permis d'enrichir ce document ;
- Des entretiens ciblés avec des experts ou représentants d'institutions permettant de confronter différents points de vue et intérêts sur la thématique (cf. annexe 1). Ces échanges ont en particulier permis d'interroger si le GHT était une bonne échelle de réflexion et si le modèle envisagé dans ce mémoire pouvait être reproductible ;
- Une analyse des données financières disponibles sur le site du ministère en charge de la santé, conduite sur la période 2012-2019, ainsi qu'une analyse des indicateurs SIGAPS, conduite sur la période 2012-2018. L'étude croisée du financement de la recherche clinique et de la production scientifique résultant des établissements de santé a permis d'assoir la problématique de ce mémoire. Une partie des résultats de ces analyses est présentée et commentée dans les annexes 2 et 3 ;
- Une revue (non exhaustive) de la littérature constituée à la fois d'ouvrages, de publications, de rapports et d'articles de presse permettant de couvrir la problématique traitée dans ce mémoire.



## Introduction

“La vérité scientifique est toujours plus belle que les créations de notre imagination et que les illusions de notre ignorance.” affirmait Claude Bernard, considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale. Cette pensée du XIX<sup>e</sup> siècle s’avère plus que jamais d’actualité eu égard aux débats scientifiques, devenus sociétaux, quant à la méthodologie à employer dans le cadre des essais cliniques. Les sciences, par essence peu démocratiques puisque relevant d’experts, portent en tout temps les espoirs des hommes. Au fil des siècles, la médecine subit une profonde mutation en passant d’un statut d’art à celui de science. C’est ainsi que les progrès médicaux, depuis la vaccination aux thérapies géniques en passant par l’antibiothérapie, n’ont eu de cesse de faire reculer la mortalité.

La recherche biomédicale, définie à l’article L.1121-1<sup>1</sup> du Code de la santé publique (CSP), comprend un véritable *continuum* entre *i*) une phase « fondamentale » menée « à la paillasse », principalement par les scientifiques des universités et/ou des établissements publics à caractère scientifique et technologique (l’Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) par exemple), *ii*) une phase « translationnelle » qui fait office d’interface avec *iii*) la phase « appliquée » menée au sein des établissements de santé. Cette dernière phase dite « au lit du patient » constitue le fondement de la recherche clinique. Pratiquée par les médecins mais aussi par les personnels paramédicaux<sup>2</sup>, elle a vocation à confronter – dans le cadre des essais cliniques – une hypothèse (théorie) et des faits éprouvés (pratique) en impliquant la personne humaine<sup>3</sup>. C’est cette science de l’expérience qui conduit aujourd’hui la pratique médicale *via l’evidence based medicine*<sup>4</sup> et qui garantit qualité, sécurité et pertinence des soins.

- Une nouvelle (r)évolution : la médecine des 4P

La médecine du XX<sup>e</sup> siècle fut avant tout une médecine dite curative, c’est-à-dire axée sur la prise en charge d’une pathologie. Les progrès de l’hygiène et de la pharmacologie ont alors permis un allongement fulgurant de l’espérance de vie à la naissance, notamment grâce au développement des antibiotiques et de la médecine cardiovasculaire. Mais depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle et l’avènement de l’ère du numérique, la pratique de la médecine

---

<sup>1</sup> « Les recherches organisées et pratiquées sur l’être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes " recherche biomédicale " ».

<sup>2</sup> La recherche clinique est essentiellement l’apanage des médecins même si la recherche paramédicale est en voie d’expansion.

<sup>3</sup> Diebolt V et Misse C. Comprendre la recherche clinique et l’innovation à l’hôpital : Enjeux, réglementation, organisation et financement. Dunod. 2014.

<sup>4</sup> Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA. 1992;268(17):2420–2425. doi:10.1001/jama.1992.03490170092032.

se transforme mais n'en est encore aujourd'hui qu'à un stade précoce de sa mue. Quoi qu'il en soit, la convergence médecine / *big data* / patient est en marche.

En 2000, des chercheurs du laboratoire pharmaceutique AstraZeneca soulignent que « l'identification du profil génétique des patients mènera à une prescription de médicaments plus ciblée, sécuritaire et efficace. ». Ainsi l'essor de la génomique, avec le séquençage du génome humain, laisse entrevoir de nouvelles possibilités de prise en charge qui deviendraient personnalisées, c'est-à-dire adaptées au cas de chaque patient. En 2008, le President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) publie un rapport "Priorities for Personalized Medicine" dans lequel le concept de médecine personnalisée est précisé : « La médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront, tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. ». On passe donc de la médecine du « prêt à porter » à la médecine du « sur mesure ». Outre la conception de nouvelles prises en charge non plus par pathologie mais par individu, la médecine personnalisée, de par son intrinsèque pertinence, serait donc plus avantageuse d'un point de vue médico-économique.

C'est le Dr Leroy Hood<sup>56</sup> de l'Institute for Systems Biology de Seattle qui, en 2013, théorise la médecine des 4P avec ses quatre qualités : Personnalisée car tenant compte du profil génétique ou protéique d'un individu ; Préventive car prenant en considération les problèmes de santé en se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ; Prédictive car indiquant les traitements les plus appropriés pour le patient et Participative car amenant les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins.

Le socle de la médecine des 4P repose incontestablement sur l'essor des biotechnologies et la révolution numérique avec l'émergence d'un nouveau corpus de connaissances sur l'individu. Le suivi régulier, dans la durée et individuel de l'évolution de nombreuses pathologies chroniques, quelle qu'en soit la nature (cancer, affections cardio-vasculaires, maladies neurologiques et musculaires, maladies respiratoires, pathologies endocriniennes, maladies infectieuses, etc.), alimente des bases de données

---

<sup>5</sup> Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. Rambam Maimonides Med J. 2013 Apr 30;4(2):e0012. doi: 10.5041/RMMJ.10112. PMID: 23908862; PMCID: PMC3678833.

<sup>6</sup> Flores M, Glusman G, Brogaard K, et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. Per Med. 2013;10(6):565-576. doi: 10.2217/pme.13.57. PMID: 25342952; PMCID: PMC4204402.

grandissantes qui permettent de segmenter de plus en plus finement les populations jusqu'à l'échelle d'un patient dans ce qu'il a de plus singulier. À titre d'exemple, une étude menée en 2017 par des équipes françaises<sup>7</sup> montre que la composition du microbiote intestinal permet de savoir à l'avance comment les patients réagiraient à certains traitements contre le cancer. Une autre équipe genevoise<sup>8</sup> a quant à elle réussi à établir un modèle prédictif visant à déterminer la dose de médicament adaptée à chaque patient atteint du VIH afin d'éviter des troubles cardiovasculaires.

L'avènement des 4P transforme certes la pratique de la médecine mais en premier lieu la pratique de la recherche elle-même qui s'oriente vers des travaux désormais axés sur la validation de bio-marqueurs, la découverte de thérapies ciblées basées sur des profils moléculaires, etc. Le besoin accru de données de santé modifie les besoins de recrutement de patients en élargissant les inclusions bien au-delà des seuls CHU. Par ailleurs, l'ère du *big data* implique une recherche résolument pluridisciplinaire avec l'émergence de nouveaux métiers issus des sciences du numérique, des sciences humaines et sociales, des sciences de l'ingénieur, etc.

Depuis le travail de conceptualisation du Dr Leroy Hood, la médecine du futur s'est vu attribuer deux autres « P », bien que moins novateurs : un cinquième « P » pour la pertinence ou médecine de la Preuve ; partant du principe que, comme la médecine d'aujourd'hui, la médecine des 4P doit être fondée sur les preuves d'un service médical rendu aux patients. L'*evidence based medicine* demeure donc la norme en termes de pratique médicale. Le sixième « P » vaut pour Parcours de soins et plus généralement de santé. En ce sens, les grandes orientations politiques portées par la stratégie nationale de santé servent cette notion de parcours avec l'organisation de la gradation de l'offre de soins *via* les GHT, l'amorçage du virage ambulatoire, la recherche du maintien à domicile des personnes âgées, etc.

Quel que soit le nombre de « P » permettant de qualifier cette nouvelle médecine, cela ne va pas sans soulever certaines problématiques sociétales. En effet, l'aspect prédictif et personnalisé d'une maladie ne supporte plus le principe collectif de notre modèle de protection sociale basé sur une assurance solidaire du risque. Par ailleurs, plusieurs questions d'ordre éthique et déontologique se posent également, notamment en lien avec

---

<sup>7</sup> Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1368-1379. doi:10.1093/annonc/mdx108.

<sup>8</sup> Marsousi N, Samer CF, Fontana P, et al. Coadministration of ticagrelor and ritonavir: Toward prospective dose adjustment to maintain an optimal platelet inhibition using the PBPK approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(3):295-304. doi:10.1002/cpt.407.

l'ultra-segmentation de la population suivant des critères de genre, d'ethnie, etc. et sur l'annonce à un individu bien portant de perspectives d'avenir parfois peu réjouissantes.

Si la médecine des 4P est à la fois une cible à atteindre et une transformation inexorable, elle ne doit cependant pas être un but en soi et disqualifier tous les acquis. La médecine des 4P et la médecine curative actuelle doivent continuer à dialoguer pour se faire progresser dans un élan réciproque. En revanche, l'émergence d'une nouvelle forme de médecine doit nécessairement s'accompagner d'un questionnement sur les éventuelles évolutions à prévoir quant à l'organisation et mode de fonctionnement de la recherche, et ce d'autant plus lorsque la partie se joue sur un échiquier international.

- L'environnement international hautement concurrentiel de la recherche

La recherche scientifique et technologique en général, en santé en particulier, constitue un enjeu majeur de rayonnement international pour la France. Depuis 2010, l'État investit massivement dans la recherche et sa valorisation via le programme d'investissement d'avenir (PIA 1, 2 et 3 dotés de 57Mds d'euros) puis le grand plan d'investissement 2018-2022 (57Mds d'euros également). Il s'agit de soutenir la politique industrielle française pour passer du statut de pays suiveur à celui de pays leader en termes d'innovation. Dès lors, la recherche s'inscrit à l'échelle internationale dans un environnement extrêmement compétitif.

Si la France demeure, par son avance préalablement acquise, le premier pays en termes de recherche clinique en Europe<sup>9</sup>, la situation se dégrade depuis plusieurs années. En effet, le nombre d'essais à promotion industrielle recule régulièrement depuis plusieurs années, sans que l'augmentation du nombre d'essais cliniques à promotion académique ne parvienne à compenser l'écart. Plusieurs rapports alertent les pouvoirs publics sur cette dégradation qui traduit une nette diminution de l'attractivité de la France<sup>1011</sup>.

Cette perte de vitesse s'explique par des financements publics en berne depuis plusieurs années alors que les besoins et les coûts ne cessent d'augmenter afin d'accompagner la permanence du progrès médical qui se joue à l'échelle internationale. Le rapport annexe de l'avant-projet de loi de programmation de la recherche pour 2021-2030 mentionne un risque de décrochage de la France en termes d'investissements avec un effort de recherche global (public et privé) de 2,19% du produit intérieur brut (valeur 2017) contre 2,79% aux États-Unis et 2,37% en moyenne pour l'Organisation de coopération et de développement

---

<sup>9</sup> AFCROs, Les chiffres clés de la recherche clinique en France. Communiqué de presse du 30 janvier 2020.

<sup>10</sup> Académie Française de Médecine. La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle. Bull. Acad. Natle Méd., 2018 ; 202, n°5-6, 837-857, séance du 12 juin 2018.

<sup>11</sup> LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique. 2018.

économiques (OCDE). Alors que cet effort global était de 2,28% en 2014, la France s'éloigne progressivement de l'objectif des 3% fixés dans la stratégie de Lisbonne<sup>12</sup>, axe majeur de la politique économique et de développement de l'Union européenne entre 2000 et 2010.

- Place de la recherche à l'hôpital et place de l'hôpital dans la recherche

La place de la recherche dans les établissements de santé a évolué au gré des lois. L'ordonnance Debré de 1958<sup>13</sup>, acte de naissance des centres hospitalo-universitaires (CHU), a fondé ces établissements d'un nouveau genre sur un triptyque « soins – enseignement – recherche », la mission recherche venant irriguer celle des soins et de l'enseignement. La recherche est alors pleinement l'apanage des CHU. Progressivement, les lois du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière et du 21 juillet 2009 Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST), vont ouvrir la mission de recherche ; d'abord aux établissements assurant le service public hospitalier puis à l'ensemble des établissements de santé. Finalement, la loi de modernisation de notre système de santé (LMSS) du 26 janvier 2016, en rénovant la notion de service public hospitalier avec la constitution d'un « bloc d'obligations » ouvert à l'ensemble des établissements de santé, a fait disparaître la recherche de l'article L6112-2 du CSP.

Développer la recherche à l'hôpital recèle de nombreux atouts, ce qui explique l'engouement de certains établissements pour cette activité. C'est tout d'abord un facteur indéniable de progrès médical et de création de connaissances scientifiques. Cet aspect intellectuellement stimulant fait de cette activité un argument majeur en termes d'attractivité médicale et donc de recrutement et de fidélisation des praticiens. Pour le Pr. Joël Ménard, Professeur émérite de santé publique et ancien Directeur général de la santé, « même au sein des contraintes indispensables, la recherche ; c'est aussi le goût de la liberté intellectuelle par la construction d'un monde auquel peu ont accès »<sup>14</sup>. Outre le caractère scientifique et académique, la recherche séduit également les praticiens pour sa pratique en équipe et la « bouffée d'oxygène » qu'elle apporte dans un quotidien parfois répétitif, isolé et empreint de tâches administratives dont les médecins ne voient pas la plus-value. Elle constitue par ailleurs un vecteur d'amélioration des pratiques professionnelles par l'exigence continue de mise à jour des connaissances voire compétences. La recherche constitue ainsi un véritable enjeu de qualité et de sécurité des soins et en ce sens, devrait

---

<sup>12</sup> <https://www.vie-publique.fr/parole-dexpert/38558-de-la-strategie-de-lisbonne-la-strategie-europe-2020>

<sup>13</sup> Ordonnance n°58-1373 du 30 décembre 1958 relative à la création de centres hospitaliers et universitaires, à la réforme de l'enseignement médical et au développement de la recherche médicale.

<sup>14</sup> Diebolt V et Misse C. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : Enjeux, réglementation, organisation et financement. Dunod. 2014.

être accessible – autant pour les patients que pour les professionnels – en tout point du territoire.

La recherche porte par ailleurs d'autres effets structurels bénéfiques, notamment en termes d'image de marque, élargissant ainsi les capacités de recrutement de patients ou limitant leur fuite vers des établissements de référence proposant des traitements plus innovants. Il existe donc un impact financier immédiat, à la fois en termes de tarification à l'activité (T2A) par la valorisation d'une activité de soins stimulée mais aussi, le cas échéant, en termes de financements sur l'enveloppe des Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI) si la recherche est suffisamment développée.

Malgré ces arguments, relativement peu d'établissements de santé pratiquent une activité de recherche clinique : en 2019, seuls 133 établissements de santé, toutes catégories confondues, touchent un financement MERRI (cf. annexe 2).

La recherche biomédicale, la recherche clinique en particulier puisque réalisée au « lit du patient », dépend largement de l'activité des établissements de santé. Il est difficile d'évaluer l'apport de chaque catégorie d'établissement dans l'effort de production national. Néanmoins, ce travail a été réalisé pour les CHU, principaux producteurs de publications scientifiques : dans son « Panorama de la production scientifique globale des 32 CHU-CHR », le Comité national de coordination de la recherche (CNCR) met en évidence que toutes disciplines confondues, sur la période 2006-2015, les seuls CHU ont contribué à hauteur de 17% de la production scientifique française et à 55% des publications biomédicales françaises.

Malgré ces ratios fructueux, la Cour des comptes s'inquiète de la capacité des CHU à rester compétitifs et visibles sur le plan international<sup>15</sup>. Elle préconise notamment d'organiser les CHU en réseaux avec des « têtes de réseau » et de modifier les modalités d'affectation des crédits MERRI en privilégiant un financement à la qualité et en relevant les seuils d'éligibilité. Ce dernier point reviendrait à anéantir les efforts consentis depuis plusieurs années par certains établissements de santé, en particulier les centres hospitaliers généraux (CH), pour pratiquer une activité de recherche clinique (cf. partie 1.1.1). Ainsi, maintenir le rôle prédominant des établissements de santé dans la recherche biomédicale – dans un environnement économiquement contraint et fortement concurrentiel – nécessite de réinterroger certaines orientations stratégiques, notamment en termes de pilotage et de financement.

---

<sup>15</sup> Cour des comptes. Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale. Communication à la commission des affaires sociales du Sénat. 2017.

- Territoire = GHT ?

La notion de territoire est depuis quelques années très présente dans le discours politique. Porteur de proximité, le territoire se veut une être réponse au besoin d'adaptation de politiques publiques trop centralisées et ne répondant pas aux besoins spécifiques de certaines régions et/ou populations. Mais les territoires sont multiples et bornés par des frontières administratives (commune, département, région, État, etc.) ou géographiques (littoral, montagne, fleuve, vallée, etc.) qui conditionnent différents flux de population.

En 2016, la loi de modernisation de notre système de santé créé un nouvel espace avec l'avènement des groupements hospitaliers de territoire (GHT). Les 136 groupements créés suivent des logiques de délimitation très hétérogènes<sup>16</sup> : parfois calqués sur le périmètre des départements, parfois suivant des découpages infra voire supra-départementaux. Mais force est de constater que leur périmètre ne correspond pas toujours aux usages de la population<sup>17</sup>.

La philosophie des GHT est d'amener les établissements de santé, prioritairement les établissements publics de santé, à coopérer autour d'un projet médico-soignant partagé (PMSP). Pierre angulaire des groupements, ce PMSP a vocation à graduer, par filière, l'offre de soins disponible sur le territoire afin d'assurer une égalité d'accès à des soins de qualité à l'ensemble de la population. À cette fin, certaines activités médico-techniques sont organisées en commun et certaines fonctions sont désormais mutualisées. Après la logique concurrentielle instaurée par la T2A, le GHT fonde donc la logique coopérative avec l'émergence d'une stratégie de groupe pour l'ensemble des établissements publics de santé.

Si le PMSP dispose d'un axe enseignement et recherche, soutenu par un CHU en tant qu'établissement support au GHT ou établissement associé, la recherche clinique y est dans les faits peu développée, priorité ayant été donnée à l'objectif de structuration des filières de soins et de gradation de l'offre. Mais à l'heure de la coopération obligatoire pour les établissements publics de santé, et au regard des enjeux préalablement cités, il est étonnant de constater que la recherche clinique soit le parent pauvre des feuilles de route des GHT qui paraissent être, pour l'instant, le cadre de coopération le plus accessible et approprié. En effet, *via* les CHU qui sont soit établissement partie au groupement soit établissement associé, cela revient à travailler aussi à l'échelle du périmètre des subdivisions universitaires.

---

<sup>16</sup> IGAS. Bilan d'étape des GHT. Rapport N°2019-034R. 2019.

<sup>17</sup> Robillard J. Le découpage des GHT serait le symptôme d'une vision jacobine éloignée des usages de la population. Hospimedia. 30 juin 2017.

Face aux évolutions de la médecine, face au contexte concurrentiel qui draine la recherche biomédicale, face au nouveau cadre de régulation de l'offre de soins avec la création des GHT, il est temps de s'interroger sur le modèle à poursuivre pour garantir l'égalité d'accès à l'innovation sur l'ensemble du territoire, dans un contexte budgétaire qui demeure contraint. **Dans ce contexte, les coopérations territoriales peuvent-elles être une réponse à la nécessaire évolution de la recherche clinique ? Les GHT en particulier pourraient-ils être une opportunité en ce sens ?**

Pour y répondre, la première partie de ce travail s'attachera à expliciter la complexité des organisations actuelles inhérentes à la recherche clinique et à présenter les coopérations territoriales existantes. Dans un second temps, le développement d'un projet de recherche clinique à l'échelle d'un GHT sera appréhendé dans son cadrage et accompagné de préconisations visant à permettre la généralisation d'un tel projet.

# 1 Les coopérations en recherche clinique : dépasser un environnement complexe et concurrentiel

Depuis plusieurs années, l'activité de recherche clinique des établissements de santé se construit dans une logique de concurrence voire d'opposition. Les modalités de financement attisent les stratégies individuelles qui poussent les établissements acteurs de la recherche clinique à investir dans leurs propres ressources, à fois matérielles et humaines. Certaines catégories d'établissements de santé, en particulier les centres de lutte contre le cancer (CLCC) et les établissements privés, ont mis en place des stratégies de groupe afin de rationaliser leurs efforts de développement. Si la réforme des GHT avait pour objectif de structurer une stratégie de groupe sur certaines fonctions mutualisées pour les établissements publics de santé, les coopérations en matière de recherche clinique ne sont encore guère enclenchées.

---

## **Préambule : vocabulaire inhérent à la recherche clinique.**

*La recherche clinique prend deux formes : une activité de promotion et une activité d'investigation, distinction liée au rôle et au degré de responsabilité endossés dans l'essai clinique.*

*L'investigation, réalisée au « lit du patient » par les médecins, consiste à mettre en œuvre l'essai clinique dans les conditions prévues au protocole de recherche<sup>18</sup>. Comparativement à la promotion, il s'agit de l'activité la plus simple à réaliser au regard des ressources et expertises requises et donc la plus répandue parmi les établissements de santé pratiquant une activité de recherche clinique. Selon le degré de complexité du protocole, l'investigation nécessite un plateau technique plus ou moins développé (imagerie, pharmacie à usage intérieur (PUI), laboratoire d'analyses biologiques médicales (LABM), etc.) et des ressources humaines qualifiées en plus ou moins grand nombre (technicien d'étude clinique (TEC), attachés de recherche clinique (ARC), infirmier de recherche clinique (IRC), etc.).*

*La promotion est quant à elle bien plus complexe car signifie élaborer, financer, conduire et assumer l'ensemble des responsabilités inhérentes à la réalisation du protocole de recherche<sup>19</sup>. Cette activité nécessite des compétences en gestion de projet et des expertises rares et précieuses tant au niveau scientifique (chef de projet, biostatisticien, data manager, ARC monitoring, etc.) pour définir la méthodologie du protocole de*

---

<sup>18</sup> Article L.1121-1 du CSP : « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs ».

<sup>19</sup> Article L.1121-1 du CSP : « La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. ».

*recherche, déceler des financements et analyser les résultats de l'investigation, qu'au niveau juridique (qualiticien, juriste, etc.) pour veiller au respect du cadre réglementaire. La promotion est dite « industrielle » lorsque le protocole de recherche émane d'un industriel des produits de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) et « académique » lorsqu'elle est conduite par des institutions (établissement de santé, organismes de recherche, agences nationales, fondations, associations, etc.). Dans son infographie « Recherche clinique, le CHU promoteur », le CNCR met en évidence que sur la période 2008-2017, 47% des études ouvertes en France ont été promues par les CHU, 35% par les industriels, 10% par les autres établissements de santé et 8% par des institutions.*

---

## **1.1 Une organisation complexe et hermétique dans un environnement hautement concurrentiel**

### **1.1.1 Des financements en diminution et dispersés, peu compatibles avec les enjeux nationaux et internationaux**

Les sources de financement de la recherche à l'hôpital sont multiples. Il existe des financements privés, provenant essentiellement des industries du médicament et des produits de santé, voire de fondations, d'associations (ex : la fondation de France, l'association française contre les myopathies, etc.) et de mécènes. Mais la majeure partie des financements provient de fonds publics avec des crédits de l'Union Européenne, des crédits des collectivités locales (en particulier les régions), des crédits d'État (sur des appels à projets de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de l'Agence nationale de la recherche (ANR), de l'Institut national du cancer (INCa), etc.) et surtout les crédits de l'assurance maladie gérés par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Au sein de l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) hospitalier, il existe une enveloppe appelée « Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation » (MERRI) destinée au financement de l'activité de recherche et d'innovation des établissements de santé, non soumise à la T2A. C'est incontestablement une chance et un atout pour les établissements de santé de voir cette activité reconnue, promue et valorisée par les pouvoirs publics. Mais contrairement à l'ONDAM hospitalier qui croit chaque année d'environ 2%, les crédits MERRI recherche et innovation<sup>20</sup> ont diminué de 13% entre 2012 et 2019 (cf. annexe 2), alors que sur la même période, de plus en plus d'établissements de santé sont entrés en compétition pour obtenir ces crédits.

---

<sup>20</sup> Crédits finançant l'activité de recherche en tant que telle mais également les actes hors nomenclature, les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), les centres nationaux de référence, etc.

Les financements sont alloués suivant plusieurs modalités avec des parts fixes forfaitaires et des parts variables liées aux appels à projets<sup>21</sup>. Si l'activité de recherche clinique n'est pas soumise à la T2A, sa logique de financement ressemble néanmoins à un financement à l'activité puisque la partie fixe, visant globalement à financer les charges fixes des établissements de santé, est calculées sur la base d'indicateurs agrégés d'activité et de production (activité de publication, activité d'inclusion de patients dans des essais cliniques et activité d'enseignement). La logique concurrentielle qui domine le financement de l'activité de court séjour vaut aussi pour la recherche clinique.

Par conséquent, depuis les années 2010, dans le cadre d'une politique nationale volontariste<sup>22</sup>, l'ensemble des établissements de santé et en particulier les CH, ont été incités à pratiquer une activité de recherche clinique<sup>23</sup>. C'est ainsi qu'entre 2012 et 2019, le nombre de CH pouvant prétendre à un financement fixe est passé de 33 à 60 représentant ainsi 5% des 1,6Mds d'euros alloués (cf. annexe 2). Les autres établissements – CLCC, établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) et privés (regroupés ou non en GCS) – captent 13% de cette enveloppe et les CHU 82%. Si les CHU perçoivent la majeure partie des financements, c'est parce que l'expertise incarnée par les personnels hospitalo-universitaires et les structures institutionnelles de soutien à la recherche y sont installées depuis plusieurs décennies et que c'est sur eux que repose le rayonnement national et international de la recherche clinique.

Plusieurs réformes des modalités de financement ont été appliquées au périmètre d'une enveloppe dont le montant demeure fermé. Notamment à compter de 2016, le modèle de la part fixe et de la part modulable a été modifié pour devenir une seule « dotation socle ». De la même manière, le financement des structures de soutien à la recherche s'articule désormais autour de cinq missions : 1) Organisation, surveillance et coordination de la recherche et 2) Conception des protocoles, gestion et analyse des données (missions des DRCI) ; 3) Investigation (missions des CIC et CRC principalement) ; 4) Coordination territoriale (missions des GIRCI<sup>24</sup>) ; 5) Préparation, conservation et mise à disposition des ressources biologiques (missions des centres de ressources biologiques dits CRB).

---

<sup>21</sup> Le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), créé en 1993, se décline en 8 appels à projets avec en 2019 une autorisation de dépenses de 130M d'euros.

<sup>22</sup> APM news. La DGOS conseille aux CH de se lancer dans la recherche clinique, source de recettes importantes. 23 juin 2014.

<sup>23</sup> Jung C, Durrmeyer X, Gonalons R. La recherche clinique en centre hospitalier général. Gestions hospitalières. N°594. 2020.

<sup>24</sup> A l'échelon interrégional, les groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation (GIRCI) – au nombre de sept – assurent une mission regroupant l'animation territoriale, dont la gestion de certains appels à projets, la formation et l'information, la mise à disposition d'outils et de procédures standardisés, l'appui à la recherche pour les établissements de santé sans structure dédiée et pour les offreurs de soins de ville.

La dotation socle, d'un montant de 1,6Mds d'euros en 2019, a perdu 100M d'euros depuis 2012, alors que dans le même temps, le nombre d'établissements pouvant y prétendre est passé de 86 en 2012 à 133 en 2019 (cf. annexe 2). Si la part relative des CHU se maintient au-dessus des 80% de l'enveloppe, le montant alloué en valeur a lui diminué passant de 1,4Mds d'euros en 2012 à 1,3Mds d'euros en 2019 (avec de fortes fluctuations intermédiaires) ; perte nette profitant aux CH et aux établissements privés.

Le financement des DRCI a lui aussi connu une diminution progressive depuis 2012, passant de 77 à 71,5M d'euros (cf. annexe 2). Pour autant, le nombre de structures financées reste stable, variant entre 46 et 49. Le financement du soutien à l'investigation accuse lui aussi une baisse passant de 44 à 40M d'euros entre 2012 et 2019 (cf. annexe 2). Le nombre de structures financées est lui passé de 30 à 49, globalement au bénéfice de l'ensemble des catégories d'établissements.

L'impact de la diminution constante des financements de la recherche clinique, cumulé au soutien du développement de la recherche clinique dans les établissements hors CHU, peut se mesurer sur le volume et la qualité de la production scientifique en termes de publications<sup>25</sup>. Cinq à sept ans sont nécessaires entre le lancement d'un projet de recherche et sa publication. Les effets de la diminution des financements initiée en 2012 ne peuvent se percevoir qu'à compter de 2017 ; année à partir de laquelle on peut noter un fléchissement du nombre de publications avec un premier ou dernier auteur dans une revue de rang A ou B (cf. annexe 3).

### **1.1.2 Un cadre réglementaire très contraint, gage d'éthique et de rigueur mais aussi source de délais incompatibles avec l'intensité de la compétition**

Le Code de Nuremberg<sup>26</sup>, issu du jugement de Nuremberg en 1947, constitue le premier règlement de portée internationale en matière d'expérimentations pratiquées sur l'être humain, positionnant le consentement volontaire du sujet comme une obligation préalable absolue. En 1964, la déclaration d'Helsinki par la *World Medical Association* énonce les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.

L'émergence d'un marché pharmaceutique européen à la fin des années 1980 amène la création en 1990 de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), instance de coopération internationale

---

<sup>25</sup> La base de données SIGAPS recense les publications réalisées par les établissements de santé, réparties par disciplines médicales, par catégorie de revue (catégorie A, B, C, D, E, NC en fonction du facteur d'impact) et par rang d'auteurs (le premier auteur étant celui qui a réalisé la majeure partie du travail scientifique et le dernier auteur celui qui a guidé et coordonné l'étude).

<sup>26</sup> [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm\\_CodeNuremberg\\_TradAmiel.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf)

réunissant les autorités de régulation de l'Union Européenne, du Japon et des États-Unis ainsi que l'industrie pharmaceutique afin de concerter les aspects scientifiques et techniques du développement de nouveaux médicaments et développer des référentiels. Parmi eux, la diffusion en 1996 du *E6 : Good Clinical Practice Consolidated Guideline*, recommandations de bonnes pratiques cliniques (BPC) sans valeur légale en tant que telles mais tellement décisives qu'intégrées dans le droit européen et national<sup>27</sup>.

La réglementation applicable en France découle de textes nationaux et européens, dont les contours ne sont pas toujours harmonisés mais qui visent à respecter les droits de ceux qui acceptent de participer à une expérimentation et à garantir qualité des données recueillies et intégrité de leur analyse.

La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 pose les fondements des aspects relatifs à la bioéthique s'appliquant aux essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Depuis, le corpus juridique s'est étoffé avec la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé. Cette dernière pose des contraintes en fonction du type de recherche mené, c'est-à-dire en fonction du type de risques encourus pour le patient ou le volontaire sain (cf. annexe 4). Se distinguent ainsi : « 1° Les recherches interventionnelles (RI) qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ; 2° Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales (RIRCM) [...] ; 3° Les recherches non interventionnelles (RNI) dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. ».

Outre la loi, plusieurs instances de surveillance et de contrôle prennent part à l'élaboration d'un essai clinique ; en particulier les comités de protection des personnes (CPP) visant à vérifier que les dispositions juridiques qui s'appliquent aux expérimentations humaines sont respectées ; l'ANSM en tant qu'autorité compétente pour autoriser les essais cliniques et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) visant à encadrer le traitement des données de santé présentant un caractère d'intérêt public.

Parallèlement aux étapes de contrôle et de validation des protocoles impliquant la personne humaine, les essais industriels sont soumis à la signature d'une convention – devenue

---

<sup>27</sup> Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF n°277 du 30 novembre 2006.

« unique » dans le cadre d'une démarche de transparence et de simplification administrative<sup>28</sup> – liant, pour un même lieu de recherche, le promoteur industriel à l'établissement investigateur et, le cas échéant, une structure tierce destinataire de contreparties. Mis bout à bout, il faut compter sept mois en moyenne entre la première demande d'autorisation et l'inclusion du premier patient dans un essai clinique industriel<sup>29</sup>. Malgré les efforts entrepris<sup>30</sup>, les différentes étapes menant jusqu'à l'inclusion d'un premier patient dans un protocole de recherche à promotion industrielle demeurent trop longues, eu égard aux enjeux de compétition internationale.

### **1.1.3 Une organisation en millefeuilles, source de complexité et d'illisibilité**

La recherche clinique est un monde à part dans l'hôpital, avec ses codes, ses acteurs, son vocabulaire. La gouvernance de la recherche clinique impacte particulièrement les CHU, dont l'activité de recherche fait partie intégrante de leurs missions originelles et qui s'inscrivent dans un périmètre hospitalo-universitaire par le biais d'une convention d'association avec une ou plusieurs universités<sup>31</sup>.

D'autres établissements de santé (CLCC notamment) et établissements publics de recherche (Inserm et CNRS en particulier) entrent également dans la composition de ce paysage hospitalo-universitaire. Dès lors, le décret n°2006-1355, du 7 novembre 2006, instaure dans chaque CHU un comité de la recherche en matière biomédicale et de santé publique (CRMBSP), instance consultative visant à coordonner les activités de recherche des différents acteurs précités<sup>32</sup>.

La loi HPST a durablement inscrit la recherche dans la gouvernance des CHU avec la nomination au sein du Directoire d'un vice-président « recherche »<sup>33</sup> et la structuration des pôles d'activité clinique et médico-technique sous la forme de pôles hospitalo-universitaires<sup>34</sup> (PHU) dont l'activité de recherche fait partie intégrante des contrats de pôle. Par ailleurs, les directeurs généraux de CHU sont désormais nommés par décret pris sur

---

<sup>28</sup> Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé.

<sup>29</sup> LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique. 2018.

<sup>30</sup> Depuis le 15 octobre 2018, l'ANSM a mis en place deux circuits courts permettant de réduire les délais d'instruction à 40 ou 25 jours selon le type d'essai, ce qui pourrait réduire le délai médian présenté ici.

<sup>31</sup> Article L.6142-5 du CSP.

<sup>32</sup> Le Projet de loi de programmation de la recherche pour les années 2021 à 2030 prévoit de remplacer le CRMBSP par un comité territorial de la recherche en santé, rassemblant l'ensemble des acteurs, y compris ambulatoires, autour du CHU et de l'université.

<sup>33</sup> Article L.6143-7-5 du CSP.

<sup>34</sup> Article L.6146-1 du CSP.

le rapport du ministre en charge de la santé et du ministre en charge de l'enseignement supérieur et de la recherche<sup>35</sup>.

Au sein des hôpitaux pratiquant une activité de recherche clinique, figure souvent sur l'organigramme une Direction en charge de la recherche (plus ou moins « et de l'innovation »). Cette Direction a vocation à concevoir, mettre en œuvre et évaluer la politique de recherche de l'établissement. À ce titre elle pilote, le cas échéant, la délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI), structure d'appui à l'activité de promotion. Il existe d'autres structures d'appui aux projets de recherche clinique pour soutenir cette fois-ci l'activité d'investigation. Il s'agit notamment des centres d'investigation clinique (CIC), essentiellement présents dans les CHU du fait d'une labellisation Inserm et des centres de recherche clinique (CRC), promus dans le cadre d'un appel à projets de la DGOS en 2011<sup>36</sup> ouvert à l'ensemble des sites hospitaliers ne comportant pas de CIC.

Pour faire face à l'enjeu de coordination et de continuité entre recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique, innovation et valorisation de l'innovation, de nouvelles entités sont apparues pour faciliter les interfaces, faisant apparaître par la même occasion de nouvelles structures dans l'écosystème. Parmi celles-ci figurent les instituts hospitalo-universitaires (IHU) et les départements hospitalo-universitaires (DHU).

La recherche en santé étant par nature transversale et donc pluri-disciplinaire et plurielle en termes d'acteurs, le besoin de coordination se fait de plus en plus pressant afin de garantir cohérence à l'ensemble des politiques publiques et pertinence des financements accordés dans un contexte de compétition acérée. À cette fin, plusieurs organismes ont vu le jour depuis une dizaine d'années, venant encore accroître la complexité de l'écosystème. Peuvent être cités l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), l'alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS), le Comité National de coordination de la recherche, l'infrastructure nationale de recherche clinique F-CRIN, le Comité national de coordination de la recherche (CNCR), etc. Cette multiplicité de structures et d'acteurs, dont les missions de coordination se superposent parfois, tend à compliquer la compréhension qu'un individu néophyte peut avoir du système. Ce manque de lisibilité de l'organisation de la recherche clinique, entraînant un « coût d'entrée » important, tend à décourager les personnes souhaitant s'y impliquer.

---

<sup>35</sup> Article L.6143-7-2 du CSP.

<sup>36</sup> Circulaire DGOS/PF4 n°2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.

## 1.2 Coopérer ou rivaliser ? Telle est la question.

### 1.2.1 Une balance bénéfiques/risques qui penche du côté des opportunités

En termes de coopération, « aller vers » signifie la poursuite – avec un ou plusieurs partenaires – d'un objectif commun au bénéfice de l'intérêt général. Si l'ambition paraît louable, logique voire intuitive, sa mise en œuvre est loin d'être évidente.

Il existe des freins inhérents à toute coopération, quel qu'en soit le domaine d'application. Les opérations de codécision, cogestion, coresponsabilité revêtent des enjeux stratégiques constituant les fondements mêmes de toute coopération<sup>37</sup>. Mais les coopérations étant menées par des hommes, dans le sens individualités, elles sont nécessairement singulières et donc fragiles. En effet, ce qui peut fonctionner un temps avec certains partenaires pourra perdre de sa dynamique par le changement d'une seule personne.

Ainsi, le premier combat à mener pour accomplir un projet de coopération est de lutter contre la défiance ou construire la confiance et l'adhésion au projet. Il faut ainsi travailler sur les représentations que peuvent se faire chaque acteur d'une même situation, des objectifs fixés et trouver un point d'équilibre dans les intérêts « à faire » de chacun et le respect de son autonomie. Un travail d'analyse de la rédaction des premières conventions constitutives signées en 2016 a permis de mettre en exergue l'importance de la notion de confiance avant toute opération de coopération, confiance qui se construit dans l'habitude de travailler ensemble et donc la connaissance mutuelle des partenaires<sup>38</sup>. Ainsi, lorsqu'elles existaient, les coopérations préalablement tissées entre établissements – communauté hospitalière de territoire, fédération médicale interhospitalière – ont permis de faciliter la constitution de GHT.

La T2A déployée dans les établissements de santé depuis 2008 a fortement incité les établissements à construire leur stratégie dans une logique de concurrence afin que chacun puisse le plus possible développer ses activités de soins et donc maximiser ses recettes. Parallèlement, la DGOS a ouvert les financements MERRI à l'ensemble des établissements en les incitant à développer leur propre activité de recherche clinique pour augmenter et diversifier leurs sources de recettes<sup>39</sup>.

---

<sup>37</sup> Louazel M, Mourier A, Ollivier E, Ollivier R. Le management en santé. Gestion et conduite des organisations en santé. Presses de l'EHESP. 2018.

<sup>38</sup> Keller C, Le Duff G, Piolin T, et al. GHT : le droit à l'épreuve de la réalité hospitalière. Gestions hospitalières. N°593. 2020.

<sup>39</sup> APM news. La DGOS conseille aux CH de se lancer dans la recherche clinique, source de recettes importantes. 23 juin 2014.

Ainsi les CH, établissements privés et ESPIC ont pu déployer des stratégies pour développer cette activité. Mais la recherche clinique étant une activité complexe, exigeante et « à part », ces établissements ont dû consentir des investissements importants, qu'il s'agisse de moyens matériels mais surtout humains avec le recrutement de personnels spécialisés et dédiés leur permettant d'atteindre un seuil de production suffisamment élevé (de 250 000 euros<sup>40</sup>) pour émarger sur l'enveloppe des MERRI. Dans ce contexte, chaque établissement voit en premier lieu son intérêt à développer sa propre activité de recherche clinique pour pouvoir prétendre aux financements MERRI. C'est bel et bien la logique d'opposition qui prévaut.

Par ailleurs, la recherche clinique fut pendant des décennies l'exclusivité des CHU puisque priorisée dans leurs missions propres. Ils ont développé un savoir et un savoir-faire unique qui permet à la recherche clinique française de rayonner internationalement. Mais en matière de coopération, le savoir-être compte tout autant et la position de supériorité de certains CHU a pu décourager certains CH à solliciter un appui ou accepter de développer des projets communs. Dans un travail de référencement de projets nationaux ayant pu conduire à une territorialisation de la recherche clinique, l'appréhension en première intention des CH à coopérer avec un CHU est clairement ressortie au double motif *i*) d'une volonté d'hégémonie du CHU et *ii*) d'une volonté du CHU de s'approprier les MERRI du CH.

Pourtant, développer une activité territoriale de recherche clinique *via* la coopération entre établissements de santé possède une triple vertu : *i*) cela permet de diversifier le profil des patients recrutés, aussi bien en termes de critères sociaux, culturels, environnementaux que d'habitude de vie ; *ii*) de recruter plus rapidement le nombre de patients nécessaires à l'étude clinique et *iii*) d'augmenter significativement le nombre de patients recrutés sur un même territoire ; l'ensemble renforçant la robustesse des protocoles menés à bien.

La crise sanitaire Covid-19 a d'ailleurs mis en exergue ce besoin accru de coopération : début juin 2020, 55 études thérapeutiques Covid-19 étaient déployées en France, le seul CHU de Nantes ayant pris part à 13 protocoles permettant 78 inclusions (soit une moyenne de 6 patients inclus par protocole). Si les établissements de santé, l'Inserm et les industriels se sont montrés prolixes en matière de promotion, ce fut au détriment du recrutement des patients et donc du recueil de données cliniques, trop disséminé et parcellaire pour rendre ces études conclusives.

---

<sup>40</sup> Le seuil de 250 000€ représente en moyenne 5 publications par an sur 3 ans.

Dans la logique et continuité du parcours de soins, le CNCR a proposé le concept de « parcours recherche » pour les patients, venant en support du développement de la médecine des 4P, nourrie par les multiples données désormais recueillies par tous les établissements de santé dans un format numérique relativement homogène. En particulier, l'aspect prédictif de cette médecine du futur s'appuiera sur un nouveau modèle de cohorte, type de RNI<sup>41</sup> dont le périmètre de recrutement sera possiblement étendu à l'ensemble des établissements de santé, en tout point du territoire, et non plus restreint à certains sites investigateurs.

En ce sens, les GHT constituent une véritable opportunité pour impliquer l'ensemble des établissements de santé – à fortiori les établissements publics de santé – et ainsi permettre aux patients d'accéder à la recherche clinique puis à l'innovation, en étant inclus dans différents types de cohortes. Par ailleurs, pour les établissements dont les infrastructures permettent de répondre aux BPC, les GHT doivent également permettre de favoriser en proximité l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques promus par les établissements supports (CH ou CHU) et/ou les établissements associés (CHU). Il s'agit ainsi de mettre en place une gradation de l'offre de recherche clinique en fonction des moyens techniques et humains de chaque établissement, suivant l'éventail RI, RIRCM et RNI.

Mais territorialiser la recherche clinique par la voie des GHT signifie concrètement développer la recherche clinique dans les CH. Il est actuellement difficile de tirer des conclusions quant à l'activité de recherche clinique dans les CH tant les situations sont hétérogènes. En 2019, 60 CH percevaient la dotation socle, 1 avait une DRCI financée (CH de Versailles) et 7 autres une structure d'investigation financée (CH Annecy-Genevois, CH de Cayenne, CHNO des Quinze-Vingt, CH Sainte-Anne, CHI de Créteil, CH du Mans, CHD Vendée). De par les moyens et compétences rares et spécifiques que nécessite l'activité de promotion, les CH sont naturellement plus tournés vers l'activité d'investigation, qu'ils réalisent efficacement. Malgré des résultats encourageants sur les dernières années (cf. annexes 2 et 3), le développement de la recherche clinique dans les CH reste une étape à franchir.

Pour aller en ce sens, certains outils sont d'ores et déjà disponibles tels que la convention unique dans le cadre de la promotion industrielle. Mesure de simplification administrative rendue applicable à l'ensemble des établissements, maisons et centres de santé par la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, la convention unique

---

<sup>41</sup> Recherches observationnelles de type cohorte, biocollections, registres.

permet la signature d'un seul contrat liant le promoteur industriel et l'ensemble des structures (liées au lieu de recherche autorisé) participant au même protocole. Sur la seule année 2018, la DGOS a répertorié 259 contrats signés en CH dans le cadre de ces conventions uniques à promotion industrielle. Dans un contexte de forte compétition internationale, cette mesure permet de réduire les délais de mise en œuvre des protocoles de recherche clinique en évitant la signature d'autant de conventions que d'établissements. Le dispositif équivalent pour la promotion académique n'existe pas à ce stade.

Par ailleurs, afin d'inciter les établissements publics de santé à unir leurs forces, il est offert la possibilité aux établissements parties d'un GHT de déclarer ensemble leur activité de recherche auprès de la DGOS dans l'objectif de maximiser les crédits attribuables dans le cadre de la dotation socle. Pour l'exercice 2020, seuls 6 GHT<sup>42</sup> sur les 136 constitués ont décidé de faire cette déclaration commune d'activité, démontrant l'ampleur de l'effort à fournir pour inciter les établissements publics de santé à initier une stratégie de groupe, y compris en matière de recherche clinique.

### **1.2.2 Des coopérations « incitées » par les pouvoirs publics pour instaurer une dynamique**

Afin d'initier un mouvement de coopération et de rationalisation des moyens engagés dans la recherche clinique, la circulaire DGOS/PF4 n°2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique a transformé les délégations interrégionales à la recherche clinique (DIRC) en groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI). L'objectif de ces structures interrégionales, au nombre de sept, est d'animer et soutenir la recherche clinique sur cet échelon territorial en rationalisant des outils et ressources que peu d'hôpitaux peuvent développer seuls. La notion de masse critique apparaît clairement comme un argument en faveur de ces groupements afin de favoriser attractivité et compétitivité. En ce sens, les moyens affectés par la DGOS aux GIRCI peuvent permettre de financer des postes de professionnels mutualisés susceptibles d'intervenir pour le compte de l'ensemble des établissements de l'interrégion.

Ainsi, les GIRCI sont mandatés pour assurer les missions de « formation/information des professionnels de recherche clinique ; d'aide à la réponse aux appels d'offres européens ; d'appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur (assurance-qualité, monitoring, vigilance, élaboration et diffusion de grilles communes de coûts/surcoûts) ; de

---

<sup>42</sup> GHT Maine et Loire ; GHT 94 Est ; GHT Yvelines Nord ; GHT Nord-Ouest Vexin Val-d'Oise ; GHT Atlantique 17 ; GHT Léman Mont-Blanc.

soutien à la participation des établissements de santé non universitaires aux activités de recherche. ». Ils jouent donc un rôle essentiel d'animation territoriale avec l'installation d'une dynamique de travail en réseau mais aussi d'appui et d'orientation aux établissements, notamment ceux non pourvus de DRCI. Ils sont par ailleurs pourvus d'un guichet unique pour la recherche en soins primaires.

En particulier, les GIRCI pilotent chaque année les PHRC-I<sup>43</sup>, I pour interrégional, visant à soutenir des projets de recherche territoriaux, ouverts à l'ensemble des établissements de santé, aux GCS, aux maisons de santé et centres de santé de l'interrégion. Pour favoriser l'interrégionalité, les projets multicentriques doivent comprendre au minimum 50% de leurs centres d'inclusions dans la même interrégion et l'établissement de santé, le GCS, la maison ou le centre de santé coordonnateur doit être situé au sein de l'interrégion. Au titre de l'exercice 2020, c'est une enveloppe de 25M€ qui est consacrée aux PHRC-I.

Les GIRCI regroupent à minima les établissements de l'interrégion pourvus d'une DRCI (majoritairement les CHU) et dans l'idéal tous les établissements ayant une activité de recherche identifiable. Ils se structurent au moyen d'une convention voire d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) selon la volonté des acteurs et c'est la DGOS qui assure la coordination et l'évaluation des GIRCI.

Dans l'interrégion Ouest regroupant les régions Bretagne, Centre-Val de Loire et Pays-de-la-Loire, le GIRCI Grand-Ouest (GIRCI GO) est adossé au GCS HUGO<sup>44</sup> qui lui a confié la mission de développer la recherche clinique sur le territoire. Les membres du GIRCI GO sont donc les membres du GCS HUGO ; à savoir les membres fondateurs (CHU d'Angers, CHRU de Brest, CHU de Nantes, CHR d'Orléans, CHU de Rennes et CHU de Tours), d'un membre siège de DRCI (Institut de Cancérologie de l'Ouest) et d'établissements associés (CH du Mans et CHD Vendée). Les autres établissements hospitaliers de l'interrégion ne sont pas membres du GIRCI GO mais bénéficient s'ils le souhaitent de certaines actions telle que la formation.

Dans le cadre de ses missions, le GIRCI GO participe au financement d'outils mis à la disposition de tous les centres d'investigation souhaitant mener à bien un projet de recherche clinique. Il s'agit par exemple de la constitution d'un groupement de commande et d'un marché permettant à chaque établissement d'acquérir et déployer le logiciel de gestion technico-administrative et financière de la recherche Easydore®, propriété du CHU

---

<sup>43</sup> Note d'information N° DGOS/PF4/2020/18 du 28 janvier 2020 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2020.

<sup>44</sup> Groupement de coopération sanitaire des Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest.

de Nantes, en réalisant des économies sur les coûts de licence et de maintenance. Le GIRCI GO cofinance également des réseaux d'investigateurs dédiés à une pathologie d'organe ou d'appareil avec pour objectif la mise en œuvre de projets de recherche collaboratifs et la quête de financements nationaux ou internationaux. Par ailleurs, le GIRCI GO organise ses propres appels à projets afin d'encourager l'émergence de nouveaux projets (y compris en recherche paramédicale) ou jeunes chercheurs.

Un autre dispositif, spécifique à la cancérologie, a été mis en place par la circulaire N°DHOS/INCA/MOPRC/2006/475 du 15 novembre 2006 relative au soutien apporté par l'Institut national du cancer à l'organisation des essais cliniques en cancérologie. Il s'agit des équipes mobiles de recherche clinique (EMRC) visant à renforcer en personnel de recherche clinique qualifié (TEC et ARC) les équipes cliniques d'établissements de santé, publics comme privés, n'ayant pu bénéficier de mesures nationales antérieures de renforcement de ces équipes<sup>45</sup>. L'objectif visé était de dynamiser les inclusions de patients dans les essais cliniques (le plan cancer 2014-2019 ambitionnait 50 000 inclusions par an) afin d'améliorer l'accessibilité des patients à des traitements innovants. En 2007, 26 EMRC étaient créées en France, représentant en 2016 82,6 ETP dédiés à la recherche clinique en cancérologie. Dans une enquête nationale menée par l'Institut national du cancer (INCA) sur la période 2008-2016, le bilan des EMRC semble contrasté : seulement 9,4% des patients inclus en 2016 dans un essai clinique l'ont été par l'intermédiaire d'une EMRC, servant 105 établissements bénéficiaires (majoritairement publics). L'INCa ne présente pas ce dispositif d'appui ni dans son rapport d'activité 2019, ni dans son rapport scientifique 2018 relatif aux actions de recherche en cancérologie.

### **1.2.3 Des coopérations « volontaires » marquant l'apprentissage de la confiance**

D'autres modèles de coopérations ont pu émerger dans le temps, dans l'objectif d'opérer un rapprochement entre acteurs, de leur propre volonté. C'est le cas de nombreuses coopérations scientifiques, plus ou moins structurées, qui permettent de développer en réseau certaines thématiques de recherche. À titre d'exemple, le Réseau européen de recherche en ventilation artificielle<sup>46</sup> (REVA) regroupe au sein d'une association 70 services de réanimation ou de soins intensifs français et internationaux, pour partager des projets de recherche dans le domaine de l'insuffisance respiratoire aiguë et de la ventilation artificielle.

---

<sup>45</sup> Circulaire N°DHOS/OPRC n° 2004-346 du 22 juillet 2004 relative à un appel à projets en vue du renforcement des personnels de recherche clinique en cancérologie.

<sup>46</sup> <http://www.reseau-reva.org>

D'autres coopérations plus administratives ont également pu émerger, notamment en région Pays-de-la-Loire. Structurée autour de deux héli-régions avec une moitié Ouest tournée vers l'Université et le CHU de Nantes et une moitié Est vers l'Université et le CHU d'Angers, cette région présente deux mouvements de coopérations spontanés.

Pour la moitié Ouest, le CHU de Nantes en Loire-Atlantique (44) et le CH de La Roche-sur-Yon (CHD Vendée, qui dispose d'un CRC labellisé) en Vendée (85) ont signé le 8 septembre 2015 une convention relative à la constitution de la DRCI 44-85, aboutissement d'un travail de fond initié dès 2012 pour créer une véritable organisation territoriale de la recherche clinique.

Cette DRCI commune 44-85 a pour mission de promouvoir la recherche et travailler au rapprochement de certaines équipes cliniques afin d'accroître les capacités de recherche et d'innovation des deux établissements. Ainsi, elle permet de partager les compétences rares initialement disponibles au CHU de Nantes et de doter les deux Parties d'éventuelles « surcompétences » pour soutenir à la fois l'activité de promotion (plateforme de biométrie avec méthodologistes et biostatisticiens, *datamanagement*, technico-règlementaire, pharmacovigilance, plateforme médico-économique, assurance qualité) et d'investigation (système qualité du CIC-RIC, accès à certaines plateformes techniques telles que le CRB). Certains outils et moyens matériels sont également mutualisés : logiciels métiers, outils de formation, outils qualité, outils de veille sur les appels d'offres et la réglementation et outils de communication. L'objectif est de créer une synergie entre les établissements, d'accroître l'attractivité du territoire pour les promoteurs externes et ainsi de faciliter l'accès à l'innovation pour les patients en augmentant l'activité de recherche clinique et donc les possibilités d'inclusion.

Les enjeux financiers font l'objet d'une attention particulière dans de ce type d'accord. Ainsi, la dotation MERRI, contribuant au financement des dépenses de fonctionnement, de personnels et d'outils nécessaires à l'accomplissement des missions de la DRCI, fait l'objet de règles préétablies en termes de déclaration d'activité, de gestion de la dotation et d'emploi d'une éventuelle surdotation. Globalement, les contributions de chaque Partie sont évaluées chaque année en fonction du montant de la dotation MERRI et des charges en regard.

Choix a été fait de ne pas créer d'entité juridique ad hoc pour ne pas alourdir les structures et les circuits administratifs ainsi que pour conserver la réactivité et la souplesse d'adaptation nécessaires à l'activité de recherche clinique. Cependant des instances de gouvernance ont été définies : un comité stratégique recherche 44-85 qui valide la politique

et stratégie de recherche commune et assure la gestion des financements ; un bureau recherche 44-85, animé par deux délégués, qui élabore et gère le plan d'actions territorial et les moyens alloués à la DRCI ; et un comité scientifique de la DRCI 44-85 qui définit la liste des projets retenus dans le cadre d'un appel à projets commun cofinancé à parts égales.

Cette collaboration structurée a eu des retombées positives aussi bien dans le domaine médical en termes d'attractivité, de renforcement des effectifs et de flux de praticiens et d'internes que dans le domaine de la recherche clinique en termes d'attractivité pour les promoteurs externes et les personnels spécialisés. Sur un modèle équivalent, le CHU de Nantes travaille désormais avec le CH de Saint-Nazaire (44) pour l'associer à cette DRCI commune.

C'est en 2017 que, pour la moitié Est, un tournant coopératif a également été pris afin de renforcer l'activité de recherche clinique des établissements de l'hémi-région. Sous l'impulsion de la dynamique initiée par le GCS HUGO, les établissements supports des GHT du Maine-et-Loire, de la Sarthe et de la Mayenne ont décidé de s'associer autour d'une Délégation à la recherche clinique et à l'innovation interdépartementale (DRCII), « maison de la recherche » commune coordonnée par le CHU d'Angers et intégrant les CH du Mans (qui dispose d'un CRC labellisé), de Laval, de Cholet et le Centre de santé mentale angevin (Cesame). Comme indiqué dans le communiqué de presse commun : « la future maison de la recherche interdépartementale développera des services utiles à tous les investigateurs et favorisera les collaborations entre cliniciens et chercheurs, afin de mettre à disposition de tous l'expertise et les ressources adaptées, en particulier l'aide à la gestion des données, à la méthodologie et aux biostatistiques. Les activités de gestion, de promotion, de mise en place de partenariats et de valorisation des projets de recherche font également partie des domaines pour lesquels des moyens communs seront proposés. ». Ainsi, les deux hémi-régions ont initié des projets communs avec une vocation similaire : mettre les ressources et compétences rares en commun afin d'en rationaliser l'usage.

À l'hôpital, la recherche clinique constitue une activité à part entière et en aparté tant son écosystème, sa réglementation, son organisation et ses modalités de financement sont complexes. Ce terrain opaque peut à priori paraître impénétrable pour quiconque voudrait y développer des coopérations hors champ scientifique. C'est la DGOS qui a été la première à donner une impulsion *via* différentes instructions, afin d'initier des mouvements de mutualisation. D'autres coopérations, issues de la volonté d'acteurs locaux, ont ensuite vu le jour à la faveur d'une rationalisation des ressources. Mais ces initiatives sont loin d'être

généralisées et force est de constater que le vecteur des GHT n'a pas encore été utilisé pour mener à bien ce type de projet.

## 2 Recherche clinique et GHT : concrétiser le « faire ensemble »

Facteur d'attractivité pour les industriels promoteurs d'essais cliniques, pour les praticiens grâce à la possibilité d'une activité de recherche étendue, et pour les patients en leur donnant accès à l'innovation où qu'ils soient, le maillage territorial de la recherche clinique est une réelle opportunité à saisir. Pourtant, si les GHT ont accompli l'élaboration de leurs PMSP, le volet recherche demeure peu investi, que le CHU soit établissement support du GHT ou établissement associé dans le périmètre de sa subdivision universitaire. Mais « la coopération ne se décrète pas, elle se construit »<sup>47</sup>. Elle se construit avec le temps, permettant aux protagonistes de s'éprouver mutuellement dans les paroles et les actes, avec la volonté des acteurs de s'investir dans un projet au service d'un intérêt collectif et avec une méthode de conduite du projet. C'est sur l'ensemble de ces dimensions que le projet Lung innOvatiOn (Lung O<sub>2</sub>) s'appuie pour construire un projet de recherche partagé au sein du GHT Loire-Atlantique (GHT 44).

### 2.1 Démonstration par l'exemple : le projet Lung O<sub>2</sub>

#### 2.1.1 Le QQQCCP de Lung O<sub>2</sub>

Le projet Lung O<sub>2</sub>, en laissant l'initiative aux acteurs, cherche à démontrer la possibilité de mener des projets de coopération en recherche clinique au sein du GHT 44, composé de 13 établissements parties parmi lesquels figurent le CHU de Nantes en tant qu'établissement support et 3 CH ayant une activité de court séjour : le CH Erdre et Loire (dit CH d'Ancenis), le CH de Châteaubriant-Nozay-Pouancé (dit CH de Châteaubriant) et le CH de Saint-Nazaire. Le GHT 44 représente 5 000 lits et places sanitaires, plus de 16 000 professionnels médicaux et non médicaux pour un budget d'1,5 Mds d'euros. Le PMSP du GHT 44, finalisé en juin 2017, contient un objectif « Renforcer la recherche territoriale au sein du GHT 44 » en s'appuyant sur l'ouverture de la DRCI 44-85 aux autres établissements du GHT 44 et sur le développement collectif de projets de recherche clinique en prenant appui sur certaines filières « motrices », à savoir la médecine intensive-réanimation, la médecine vasculaire, la cardiologie, l'hématologie, la médecine interne, et la pneumologie.

C'est la pneumologie qui déploie un premier projet structuré par l'intermédiaire de Lung O<sub>2</sub>. Dans un contexte d'augmentation continue de la prévalence des maladies respiratoires chroniques (4,5 millions de personnes atteintes d'asthme en France, 3,5 millions de personnes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)) mais qui restent

<sup>47</sup> ANAP et DGOS. Guide méthodologique des coopérations territoriales. 2011. p65.

paradoxalement peu visibles du grand public, le projet Lung O<sub>2</sub> vise à explorer la médecine de précision<sup>48</sup> en utilisant les maladies respiratoires comme démonstrateur.

Il s'agit ainsi de mettre en place une organisation, appelée *cluster*, visant à rassembler et partager les forces des acteurs en présence – Université de Nantes, CHU de Nantes, Inserm, École centrale de Nantes, Université Gustave Eiffel – dans l'objectif de découvrir de nouveaux traitements, biomarqueurs et parcours de soins coordonnés ; de créer un réseau territorial en santé respiratoire ; d'offrir un parcours de formation d'excellence aux étudiants et promouvoir de nouveaux emplois en sciences de la santé ; d'investir le domaine de l'intelligence artificielle au service des maladies respiratoires et d'aborder certaines questions éthiques liées à la médecine de précision.

Pour ce faire, le *cluster* Lung O<sub>2</sub> s'appuie sur l'offre de soins et de recherche du site nantais, constitué du Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (CRCINA) porté par l'Inserm, le CNRS, l'Université de Nantes, et l'Université d'Angers pour l'oncologie thoracique, du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (CRTI) porté par l'Inserm et l'Université de Nantes pour la transplantation ; de l'Institut du thorax porté par l'Inserm, le CNRS, l'Université de Nantes et le CHU de Nantes pour l'asthme ; le service de réanimation du CHU de Nantes pour les pneumopathies induites et du service de pneumologie du CHU de Nantes pour l'ensemble de sa file active.

Ce projet, d'un coût total estimé à 455 000€, bénéficie d'un soutien financier de la Région Pays-de-la-Loire, de l'Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire, et, fait notable, de l'initiative Nantes Excellence Trajectory (NExT), dont l'objectif est « d'affirmer et de développer l'excellence académique et pédagogique du site nantais, et de placer résolument Nantes sur la carte mondiale des sites universitaires, mais aussi d'approfondir l'ancrage dans le territoire et développer les liens étroits qui unissent les acteurs académiques avec les entreprises. ». NExT, fondée par l'Université de Nantes, le CHU de Nantes, l'Inserm et l'École Centrale de Nantes, s'inscrit dans l'appel à projets I-SITE<sup>49</sup> du PIA 2. L'ambition scientifique de l'initiative s'appuie sur deux axes : celui de l'industrie du futur et celui de la santé du futur, focalisé sur trois thématiques : biothérapies innovantes ; médecine nucléaire et cancer et médecine de précision. Dans ce cadre, NExT met en place des appels à projets dont Lung O<sub>2</sub> est un des lauréats.

---

<sup>48</sup> La médecine des 4P devient médecine dite de précision lorsqu'elle appréhende chaque patient dans sa globalité, avec notamment des paramètres psychologiques et comportementaux (notamment en termes d'observance des traitements).

<sup>49</sup> Initiatives-Science – Innovation – Territoires – Économie.

La feuille de route du *cluster* Lung O<sub>2</sub>, visant plusieurs objectifs, a été structurée sous la forme de 5 *work packages* (WP) – ou sous-projets – thématiques : WP1 Management ; WP2 La recherche respiratoire intégrative de la paillasse au domicile ; WP3 : Innovation dans la recherche clinique respiratoire ; WP4 Programme de formation Lung O<sub>2</sub> ; WP5 L'ambition internationale de Lung O<sub>2</sub> : promouvoir la recherche respiratoire nantaise dans le monde. Face à la complexité de ce projet, un coordonnateur expérimenté a été missionné pour en assurer le pilotage de l'ensemble de ces feuilles de route.

En particulier, le WP2 « La recherche respiratoire intégrative de la paillasse au domicile » a pour sous-objectif d'organiser la recherche respiratoire sur le territoire. Dans ce cadre, le Pr. Antoine Magnan, Professeur de pneumologie à l'Université de Nantes et Professeur des universités-praticien hospitalier (PU-PH) au CHU de Nantes, Président de la Commission Médicale d'Établissement (CME) du CHU de Nantes et coordonnateur du projet Lung O<sub>2</sub>, souhaite appréhender « la recherche comme objet de recherche ». C'est précisément sur ce volet du *cluster* Lung O<sub>2</sub> que se joue la territorialisation de la recherche clinique.

Si les GHT 44 (Loire Atlantique) et 85 (Vendée) ont déjà construit des organisations communes avec la mise en place d'une DRCl commune, l'objectif de Lung O<sub>2</sub> est de dépasser la « simple » mise en commun de ressources pour structurer des réseaux d'investigation permettant de développer des projets de recherche commun dans le domaine des maladies respiratoires en associant dans un premier temps le CHU de Nantes et les CH volontaires du GHT 44, puis dans un second temps en invitant également les établissements du GHT 85. Il s'agit d'initier une organisation commune et de créer une masse critique suffisante pour travailler au développement de la médecine de précision en s'appuyant sur les filières médicales matures du GHT 44.

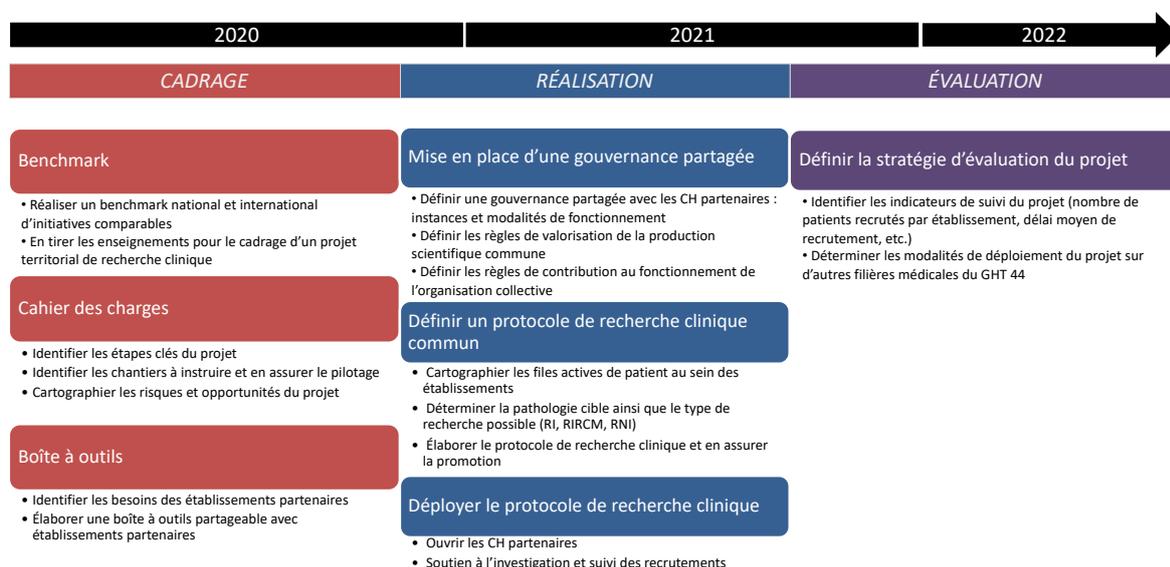
### **2.1.2 Cadrage d'un projet territorial de recherche clinique**

Tel un projet de coopération, le projet Lung O<sub>2</sub>, dans sa dimension maillage territorial de la recherche clinique, est piloté par le CHU de Nantes suivant une méthodologie de gestion de projet. Il a tout d'abord été présenté officiellement, dans ses objectifs généraux, durant la réunion du Collège médical du GHT 44 du 20 janvier 2020. Devant l'intérêt manifesté par le corps médical, une organisation spécifique a été mise en place afin d'en assurer sa mise en œuvre.

Ce projet a été planifié suivant trois phases successives : une première phase dite de cadrage permettant d'identifier les principaux enjeux et de structurer la démarche projet ; suivie d'une phase dite de réalisation visant à déployer au sein du GHT 44 un protocole de

recherche clinique ; puis d'une phase d'évaluation permettant d'apprécier l'atteinte ou non des objectifs fixés dans une perspective de déploiement aux autres filières médicales du GHT 44 voire à d'autres territoires.

Illustration 1 : phasage du projet Lung O<sub>2</sub>



La phase de cadrage a pour objectif d'élaborer un « cahier des charges » pour le pilotage d'un projet de coopération territoriale en recherche clinique, quel qu'il soit, quelle qu'en soit la filière et le territoire concernés. En cela, elle comprend donc une approche conceptuelle déclinable ensuite sur n'importe quel projet. Ce canevas théorique a ensuite été appliqué au projet Lung O<sub>2</sub> afin d'en tester l'exhaustivité et la pertinence.

Cette première phase revêt donc un enjeu crucial car c'est de son apport et de ses conclusions que dépend la mise en œuvre concrète d'un essai clinique partagé. Une attention particulière a été portée aux modalités de pilotage de cette phase que ce soit en termes de ressources affectées que de conduite de projet. Ainsi, une équipe projet opérationnelle « resserrée » a tout d'abord été constituée, avec pour mission de structurer la démarche projet et de préparer les réunions bimestrielles du Comité de suivi projet réunissant les membres de l'équipe projet ; le coordonnateur médical de Lung O<sub>2</sub>, le directeur du pôle affaires médicales, recherche et stratégie territoriale, le directeur de la recherche et de l'innovation et son adjointe. Suivant les ordres du jour, d'autres personnes pouvaient être invitées à participer au Comité de suivi projet.

- Benchmark

L'équipe projet s'est tout d'abord attachée à identifier des initiatives comparables au projet Lung O<sub>2</sub>, aussi bien en France qu'à l'étranger. Plusieurs organisations ont été contactées

dans une visée comparative mais aussi de retour d'expériences afin d'identifier les facteurs de succès et d'échec des projets.

Ainsi la fédération Recherche et Innovation Médicale en Bretagne Occidentale (RIMBO) a été sollicitée. Créée en 2011 suite à un appel à projets de la DGOS<sup>50</sup>, cette fédération<sup>51</sup> repose sur une convention constitutive de type Fédération Médicale Inter-Hospitalière (FMIH) couvrant aujourd'hui le GHT Bretagne Occidentale et le GHT Union Hospitalière de Cornouaille. L'objectif affiché était de potentialiser les capacités de recrutement de patients dans les essais cliniques sur le territoire (en doublant le capacitaire du CHRU de Brest), soutenir les initiatives des médecins pour initier des protocoles de recherche clinique et donner accès à l'innovation en tout point du territoire. En cela, RIMBO et Lung O<sub>2</sub> poursuivent des objectifs similaires. Après sept années d'exercice, le retour d'expérience est des plus positifs avec une DRCl et un CIC devenus territoriaux et l'émergence d'une véritable attractivité du territoire pour les promoteurs industriels.

Le réseau Bretagne recherche clinique hospitalière (BReC'H) a également été créé en 2011, sans fondement juridique, suite à un appel à projets de l'Agence régionale de santé (ARS) visant à dynamiser les collaborations entre les établissements de l'hémi-région Est. Ce réseau regroupe autour du CHU de Rennes six CH – dont quatre éligibles à la dotation socle (Lorient, Vannes, Saint-Brieuc et Saint-Malo) – répartis sur six GHT. Initialement, l'objectif était de soutenir et développer la recherche clinique médicale et paramédicale, optimiser les études de faisabilité et dynamiser le recrutement dans les protocoles de recherche et partager les moyens et les expériences pour répondre plus efficacement aux demandes des promoteurs. Un financement dédié a été octroyé par l'ARS sur les deux premières années puis a été arrêté, laissant ainsi le réseau en difficulté. Le CHU de Rennes poursuit cette mission d'animation territoriale sur ses moyens propres en mutualisant certains outils (formation à la recherche, système d'assurance qualité, guichet unique pour les études de faisabilité, etc.).

Structuration de l'Activité de Recherche Clinique en Cancérologie (StARCC) est une démarche interrégionale issue d'un appel à projets du GIRCI Nord-Ouest en lien avec le Cancéropôle Nord-Ouest. StARCC 59-62 regroupe 20 établissements adhérents et coexiste avec StARCC 02-60-80 (13 établissements) ; StARCC 27-76 (12 établissements) et StARCC 14-50-61 (10 établissements). Créé en 2018, cette initiative portait comme objectif l'augmentation du nombre de patients inclus, l'amélioration de l'accès à l'innovation

---

<sup>50</sup> Circulaire DGOS/PF4 n°2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.

<sup>51</sup> CHRU de Brest, 2556 lits ; HIA de Brest, 220 lits ; CH de Landerneau, 474 lits ; CH de Morlaix, 1043 lits ; CH de Carhaix 479 lits ; CHIC de Quimper, 1306 lits.

thérapeutique, l'amélioration de la visibilité de la recherche clinique et l'optimisation des collaborations avec les promoteurs industriels. À cette fin, le financement des organisations territoriales a été pensé avec la mise en place d'ARC mobiles (3 ETP pour StARCC 59-62) et des coordonnateurs territoriaux.

Afin d'acquérir une vision européenne des organisations territoriales, l'infrastructure de recherche F-CRIN a été sollicitée. Missionné pour identifier en Europe des modèles d'inspiration et clés de performance pour la réalisation d'essais cliniques en France, le F-CRIN n'a pas relevé de projets équivalents à Lung O<sub>2</sub> parmi les 4 pays faisant l'objet d'études : le Royaume-Uni, l'Espagne, l'Allemagne et la Belgique.

Ce travail de *benchmark* a permis de mettre en exergue plusieurs points saillants pour soutenir ces démarches de développement de la recherche clinique à l'échelle d'un territoire : la nécessité de mettre à disposition du personnel de recherche expérimenté dans les CH périphériques en ayant le besoin ; initier et maintenir un contact régulier entre le CHU et l'ensemble des centres partenaires et sécuriser les financements des ressources mutualisées.

- Cahier des charges

- a) *Définition du périmètre du réseau à constituer*

Le point de départ de tout projet de coopération est d'identifier les partenaires potentiellement parties prenantes, de dresser leurs grandes caractéristiques et d'identifier s'ils sont volontaires ou non pour prendre part au projet. En matière de recherche clinique, selon les projets, les établissements ciblés peuvent être de différentes natures : établissement de santé, public ou privé, autorisé pour des activités de soins de courte, moyenne ou longue durée ou de psychiatrie ; maison ou centre de santé ; etc. En fonction de l'objet de la recherche, il s'agit d'identifier les caractéristiques de ces établissements afin de s'assurer de la pertinence de ce premier travail de ciblage puis de rencontrer les référents de ces établissements pour leur présenter le projet et évaluer leur degré d'adhésion.

Dans le cadre du projet Lung O<sub>2</sub>, la définition du réseau des CH partenaires s'est largement appuyée sur l'organisation des filières médicales de pneumologie déjà en place. Ainsi, le CHU de Nantes ayant mis en place des coopérations médicales avec les CH de Saint-Nazaire, CH d'Ancenis et CH de Châteaubriant, notamment *via* la mise en place de temps médicaux partagés ou de réunions de concertation pluridisciplinaires en cancérologie, ces CH sont naturellement devenus les partenaires ciblés. Les contacts médicaux établis de

longue date entres ces établissements constituent l'assise du projet et donc en soi un élément de faisabilité.

Tableau 1 : Synthèse des caractéristiques des établissements ciblés dans le projet Lung O<sub>2</sub>

	CHU de Nantes	CH de Saint-Nazaire	CH de Châteaubriant	CH Erdre et Loire
<b>Capacitaire MCO</b>	1671 lits et places	478 lits et places	115 lits et places	109 lits et places
<b>Service de pneumologie</b>	✓	✓		
<b>Temps médical partagés en pneumologie</b>		⌚	✓	✓

Le CHU de Nantes dispose d'un service de pneumologie de 66 lits répartis sur 4 unités et le CH de Saint-Nazaire de 26 lits. Le CH de Châteaubriant et le CH d'Ancenis comprennent un service de médecine polyvalente de respectivement 46 lits et 28 lits (dont 5 lits dédiés à la prise en charge des patients en soins palliatifs). Le CHU de Nantes met à disposition de ces établissements des temps médicaux partagés de pneumologie avec des praticiens hospitaliers ou assistants partagés. Ainsi, le CH de Saint-Nazaire disposera d'un mi-temps partagé à compter de novembre 2020 quand le CH de Châteaubriant bénéficie de deux médecins depuis 2011 et 2015 à hauteur de 0,2 ETP chacun et le CH d'Ancenis d'un médecin depuis janvier 2020 à hauteur de 0,2 ETP.

De nombreux contacts ont été initiés avec les CH de Saint-Nazaire, CH de Châteaubriant et CH d'Ancenis, aussi bien envers les praticiens que les directions de ces établissements. Ces rencontres sur site avaient pour objet de présenter le projet Lung O<sub>2</sub> dans l'ensemble de ces composantes pour *in fine* identifier la volonté, ou non, des acteurs à y prendre part.

Ainsi, l'ensemble des médecins exerçant à temps partagé entre le CHU de Nantes et les CH ciblés ont été rencontrés. Ces temps médicaux partagés, initiés à la recherche clinique dans le cadre de leur pratique courante au CHU, représentent une véritable opportunité pour développer la recherche clinique dans des CH qui ne pratiquent pas cette activité en acculturant leurs confrères à cet exercice. Mais il a été clairement établi que l'activité de ces médecins en CH était très dense car concentrée sur un temps de présence réduit et faisant l'objet de beaucoup de sollicitations. De fait, la disponibilité de ces médecins pour développer la recherche clinique dans les CH est moindre et nécessite le support de personnels de recherche clinique expérimentés.

Les Présidents de CME des CH ainsi que les Directions générales et/ou déléguées aux affaires médicales ont été également rencontrés pour chacun des trois sites. Ces échanges ont permis d'identifier les axes stratégiques des établissements en matière de projet médical et de recherche clinique mais aussi leurs capacités à faire et leurs besoins pour faire. L'issue de ces entretiens s'est avérée positive et constructive avec une volonté partagée de développer cette activité, au bénéfice des patients, des établissements et du territoire. À ce stade, les modalités opérationnelles n'ont pas été abordées, puisque non déterminées, mais présentées comme un axe du travail collectif à mener.

*b) État des lieux initial*

Afin de pré-identifier les capacités et contraintes médico-techniques des établissements partenaires, les visites sur site pour rencontrer les référents médicaux et membres de la gouvernance doivent également permettre d'établir un premier diagnostic. Pour ce faire, une grille d'analyse, conçue sur la base des points critiques des BPC, a permis de passer en revue les principales caractéristiques des plateaux techniques des établissements ainsi que leurs ressources dédiées à la recherche clinique.

Tableau 2 : Synthèse des capacités médico-techniques des établissements partenaires dans le projet Lung O<sub>2</sub> et pratique d'une activité de recherche clinique

	CHU de Nantes	CH de Saint-Nazaire	CH de Châteaubriant	CH Erdre et Loire
<b>Imagerie</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Laboratoire d'analyses de biologie médicale</b>	✓	✓		
<b>PUI</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Existence d'une activité de recherche clinique</b>	✓	✓		

Le CHU de Nantes fait partie des CHU « fort chercheurs » : 8<sup>ème</sup> CHU en termes de publications scientifiques ; 7<sup>ème</sup> pour les essais cliniques ; l'établissement participe à plus de 1900 essais cliniques en cours ; dispose d'un budget de 45,5M d'euros en 2019 entièrement mobilisés pour la recherche et emploie plus de 500 professionnels dédiés à la recherche. Le plateau technique du CHU de Nantes possède tous les équipements nécessaires aux investigations les plus pointues : plateau d'imagerie (radiologie conventionnelle, radiologie interventionnelle, gamma-caméras, IRM, tep-scan,

mammographes), laboratoire d'analyses de biologie médicale multidisciplinaire et pharmacie à usage intérieur en capacité d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la dispensation et la traçabilité des médicaments en expérimentation clinique.

Le CH de Saint-Nazaire est un centre hospitalier disposant d'un plateau d'imagerie (radiologie conventionnelle, radiologie interventionnelle, IRM, mammographe), de biologie et d'une PUI. Ce CH a d'ores et déjà développé une activité de recherche clinique lui permettant de percevoir la dotation socle et, dans un cercle vertueux, a investi ce financement dans le recrutement de personnels dédiés à la recherche clinique afin d'assurer l'essor de cette activité. Il dispose à cette fin d'un ARC, d'un TEC, d'un IRC et d'un médecin coordonnateur. Les projets de recherche clinique consistent essentiellement en une activité d'investigation mais un projet de promotion en recherche paramédicale est actuellement en cours de développement.

Le CH de Châteaubriant dispose d'un plateau d'imagerie (radiologie conventionnelle, IRM) et d'une PUI. L'activité de biologie est externalisée. Cet établissement a pu être site associé sur certains protocoles de recherche clinique, majoritairement à partir des urgences, mais n'a pas développé une activité de recherche clinique en tant que telle et ne dispose donc d'aucune ressource dédiée.

La situation du CH d'Ancenis est très semblable à celle du CH de Châteaubriant avec un plateau d'imagerie (radiologie conventionnelle) et une PUI disponibles sur le site d'Ancenis. L'activité de biologie est également externalisée. La recherche clinique n'a pas été développée dans cet établissement qui ne dispose donc d'aucun moyen en regard.

L'ensemble des éléments recueillis, *via* les entretiens avec les différents acteurs et la grille d'analyse, a permis de construire une matrice SWOT pour chacun des établissements<sup>52</sup>. L'expérience établie en recherche clinique, la stratégie de développement de cette activité, les capacités médico-techniques de chacun ont permis d'identifier une cartographie des risques permettant d'ajuster au mieux la stratégie de pilotage du projet.

### c) *Chantier « Communication »*

Enjeu stratégique dans la conduite d'un projet de coopération, la communication doit être envisagée sous ses aspects « interne » et « externe », notamment à la lumière des matrices SWOT préalablement établies. Il s'agit de construire la stratégie de communication comme un enjeu de transparence et de conduite du changement, facteurs décisifs dans la

---

<sup>52</sup> Non présentées dans ce mémoire par soucis de confidentialité.

construction d'une relation de confiance entre partenaires. En effet, selon le territoire identifié, les établissements partenaires se connaissent plus ou moins bien.

Dans le cadre du projet Lung O<sub>2</sub>, les relations sont établies de longue date entre le CHU de Nantes et les CH de Saint-Nazaire, CH de Châteaubriant et CH d'Ancenis par le jeu d'une Communauté hospitalière de territoire (CHT) fondée en 2012 puis du GHT en 2016. L'élaboration du PMSP a permis d'asseoir la dynamique territoriale déjà engagée dans un climat de confiance. Bien que le terrain paraisse favorable, plusieurs outils de communication ont été produits afin notamment de soutenir les entretiens avec les différents acteurs rencontrés : une brochure de présentation du *cluster* Lung O<sub>2</sub> ; une brochure « Développons la recherche clinique sur notre territoire ! » visant à présenter les différents intérêts des protagonistes à coopérer sur des projets de recherche clinique communs (cf. annexe 5) et un site internet dédié au projet Lung O<sub>2</sub><sup>53</sup> avec un espace grand public détaillant les enjeux, objectifs et actualités du projet ainsi qu'un espace membre permettant d'accéder à du contenu complémentaire. Une newsletter dédiée au cluster a également été créée avec un premier numéro édité au mois de juin. En interne, la DRCI du CHU de Nantes structure actuellement une nouvelle Mission territoriale permettant non seulement d'afficher une forte visibilité sur cet objectif d'animation du territoire devenu prioritaire mais aussi pour répondre plus efficacement aux enjeux et besoins des projets.

#### d) Chantier « Ressources humaines »

Les enjeux liés aux ressources humaines sont à traiter dans un chantier *ad hoc* afin d'instruire spécifiquement les problématiques liées à la mutualisation du personnel de recherche (ARC, TEC, IRC, etc.), et aux besoins de formation des établissements partenaires au regard de leurs expériences et acquis passés. Ce chantier ne peut être instruit qu'à l'aune des éléments objectivés dans le cadre de l'état des lieux initial.

Les différents entretiens menés pour le projet Lung O<sub>2</sub> ont laissé apparaître un besoin de formation des acteurs, aussi bien administratifs que soignants, et de mise à disposition de personnel de recherche expérimentés pour soutenir les médecins investigateurs dans le recrutement des patients. L'aspect formation, grâce au support du GIRCI GO, peut facilement être proposé aux CH partenaires. La plateforme LireGO®, exploitée par le CHU de Nantes, offre un catalogue de formations diversifiées en e-learning, dont la formation aux BPC dans l'ensemble de ses dimensions (cadre réglementaire et typologie d'études, information et consentement du patient, gestion des unités thérapeutiques, gestion des échantillons biologiques, gestion des données de l'étude, etc.).

---

<sup>53</sup> <http://lungo2.fr/>

L'aspect mutualisation des ressources humaines, estimé dans un premier temps à hauteur de 0,2 à 0,4 ETP pour le CH de Châteaubriant et de 0,2 ETP pour le CH d'Ancenis – en regard des temps médicaux partagés présents sur ces établissements – pose la question du financement de ces ressources<sup>54</sup>. En effet, les crédits MERRI alloués au CHU de Nantes ne prévoient pas le financement de telles coopérations. Afin de soutenir ce projet, il est envisagé d'établir un avenant à la convention constitutive du GHT pour permettre d'impacter cette nouvelle dépense sur le budget G. La source de recette placée en regard pourrait soit venir d'une subvention, à solliciter, de l'ARS et/ou du Conseil Régional au titre de l'attractivité territoriale ; soit d'un appel à contribution des établissements parties du GHT suivant une répartition à déterminer.

#### e) *Chantier juridique*

Les aspects juridiques de la coopération font l'objet d'un chantier *ad hoc* afin d'analyser les formes possibles et souhaitables du partenariat, les contraintes réglementaires liées à la recherche clinique dans ses différentes formes ainsi que les outils juridiques qui pourraient être envisagés.

La question du support juridique de la coopération est apparue dans le cadre du *benchmark* comme un élément notable dans la réussite du projet, nécessitant un certain degré de formalisation. L'hypothèse d'un groupement de coopération sanitaire (GCS) a été soulevée mais rapidement écartée compte-tenu de sa lourdeur au regard des objectifs du projet et qui, *in fine*, pourrait apparaître comme un frein à la coopération. La solution envisagée est un contrat cadre qui décrit la gouvernance et ses modalités de fonctionnement, les ressources faisant l'objet de mutualisations en précisant les règles de contribution de chacun, les règles de valorisation de la production scientifique commune, etc. Par la suite, chaque projet serait décliné dans le cadre de contrats d'application.

#### f) *Chantier « Bonnes pratiques cliniques »*

Enfin, un chantier « Bonnes pratiques cliniques » vient compléter le panel, visant à établir un diagnostic technique des capacités des établissements partenaires à mener de projets de recherche clinique par type : RI, RIRCM et RNI. Ce chantier de long terme a vocation dans un premier temps à préparer la phase de réalisation en orientant la réflexion et la définition d'un projet de recherche clinique collectif ; puis dans un second temps à mettre en œuvre le projet retenu en assurant les prérequis techniques, juridiques et logistiques. Il s'appuie sur la grille d'analyse employée durant l'état des lieux avec un croisement de la réglementation applicable aux recherches impliquant la personne humaine (Loi Jardé) et du référentiel des BPC.

---

<sup>54</sup> 1 ETP TEC de 5 à 10 ans d'expérience représente un coût chargé de 40 000€ à 46 000€.

À ce stade du projet Lung O<sub>2</sub>, les conclusions de ce chantier n'ont pu être totalement tirées, notamment du fait que la pathologie respiratoire qui fera l'objet d'un protocole de recherche commun n'a pas encore été déterminée. Mais il est probable qu'il ne puisse s'agir d'une recherche clinique de type RI compte-tenu des premiers éléments mis en exergue dans l'état des lieux initial.

### **2.1.3 Préparer le cap de la mise en œuvre**

La mise en œuvre concrète d'un projet de recherche clinique est la prochaine étape clé du projet Lung O<sub>2</sub>. Le type de recherche pouvant être conduit sera déterminé à partir de *i)* l'analyse de la capacité de chaque établissement partenaire à répondre aux BPC et *ii)* du choix de la pathologie à étudier qui sera arrêté sur la base d'une analyse de la cartographie des files actives de patients de pneumologie de chacun des centres<sup>55</sup>.

Ces éléments factuels devront être discutés dans le cadre de la gouvernance du projet Lung O<sub>2</sub> dont le caractère opérant constituera un enjeu stratégique majeur pour la réussite du projet. Ainsi, il pourrait être envisagé de construire une gouvernance « légère » mais suffisamment inclusive pour y associer l'ensemble des acteurs, dans l'objectif d'allier stratégie et proximité dans la mise en œuvre collective du projet. Elle pourrait être formée d'un Comité de pilotage, constitué de la DRCI du CHU de Nantes et du coordonnateur du *cluster* Lung O<sub>2</sub>, des Directions des établissements, Présidents de CME et référents médicaux de chaque centre, se réunissant 2 fois par an pour acter les orientations stratégiques du projet et veiller à son évaluation. Ce Comité de pilotage serait complété d'un bureau opérationnel constitué d'un référent de la DRCI du CHU de Nantes, du coordonnateur du *cluster* Lung O<sub>2</sub> et des médecins référents des CH pour faire le point toutes les 6 à 8 semaines sur les problématiques concrètes rencontrées dans la mise en œuvre du projet.

Enfin, pour soutenir les centres investigateurs et médecins peu ou non expérimentés en recherche clinique, une boîte à outils, accessible depuis l'espace membre du site internet Lung O<sub>2</sub> a été conçue et mise gracieusement à disposition des partenaires. Elle a été testée par plusieurs médecins et validée par la cellule qualité de la DRCI du CHU de Nantes. Cette boîte à outils propose pour chaque type de recherche clinique – RI, RIRCM, RNI – l'accès à divers documents (recommandations, procédures, check-lists, modèles de convention, grille d'analyse des surcoûts, trame de CV pour les médecins investigateurs, etc.), suivant

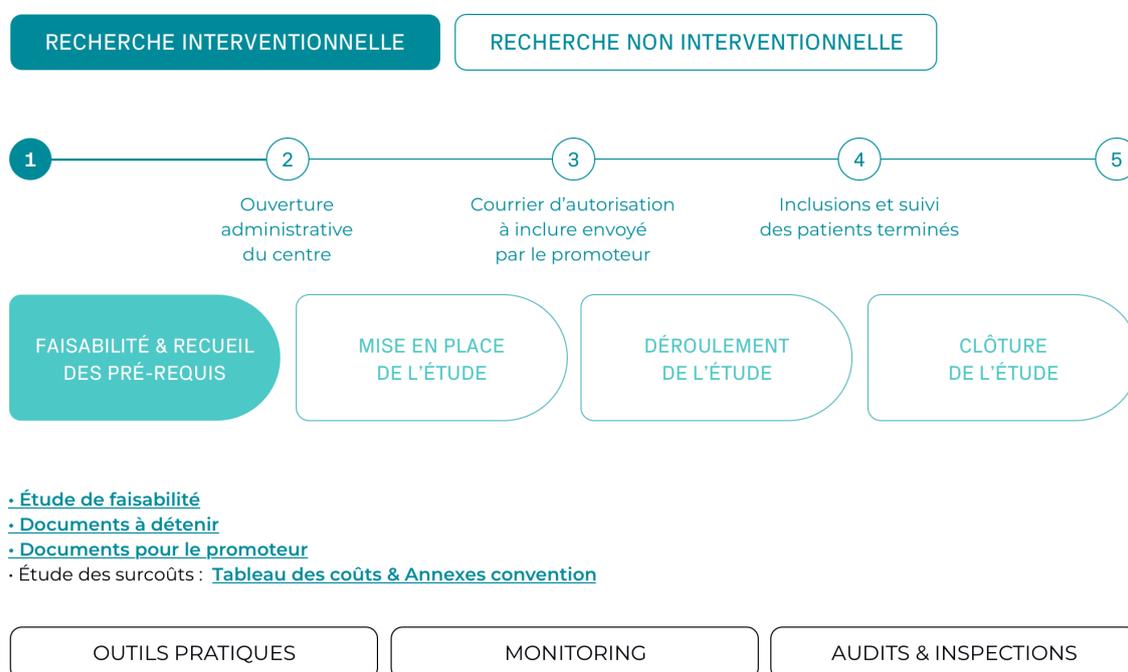
---

<sup>55</sup> L'analyse des files actives de patients de pneumologie des établissements partenaires est réalisée par le DIM de territoire.

les différents étapes clés d'une étude clinique : faisabilité et recueil des prérequis ; mise en place de l'étude ; déroulement de l'étude et clôture de l'étude. Cette boîte à outils révèle l'étendue des mutualisations envisageables dans le cadre des projets de coopération : elle permet à la fois d'acculturer les centres investigateurs et surtout de leur faire gagner un temps précieux en termes de montée en compétences en leur transférant savoirs et outils développés par le centre de référence, en l'occurrence le CHU de Nantes. Cette boîte à outils pourra être enrichie progressivement au gré des retours d'expériences des utilisateurs.

Illustration 2 : extrait de la boîte à outils élaborée dans le cadre du projet Lung O<sub>2</sub>

## Les étapes clés d'une étude



## 2.2 Devancer la généralisation : entre effort d'ouverture et nécessité de partage

### 2.2.1 Ouvrir la recherche clinique aux protagonistes

La recherche clinique est un monde en soi, complexe, requérant une certaine initiation pour quiconque souhaite y évoluer. Pourtant, la recherche gagnerait à se démocratiser, non

seulement pour enrichir le processus de fabrication de la connaissance scientifique et médicale mais aussi pour irriguer nos sociétés d'une plus grande rationalité<sup>56</sup>.

La place des usagers dans la recherche clinique est à interroger. Acteurs incontournables car « objets » volontaires des études cliniques, les usagers sont à la fois dans le système et en dehors. Ils sont indéniablement parties prenantes à certains égards, qu'il s'agisse de leur participation aux CPP, instance de régulation de la recherche biomédicale focalisée sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche ou qu'il s'agisse de leur participation à des essais cliniques en tant que tels. Mises à part certaines initiatives remarquables telles que ComPaRe<sup>57</sup> fondée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'information<sup>58</sup> et le consentement des patients constitue actuellement la quintessence de leur participation à la recherche clinique. Pour autant, il pourrait être utile de considérer leur rôle plus largement en adjoignant des représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé dans la gouvernance de projets de recherche clinique tels que Lung O<sub>2</sub>. L'aspect participatif de la médecine des 4P et l'essor de la démocratie sanitaire tend à amplifier leur association à la gestion des projets. Dans le cadre du Ségur de la santé, France Assos Santé revendique d'ailleurs que les missions de la Commission Des Usagers soient renforcées comme instance d'évaluation des organisations de manière générale, du PMSP en particulier. Cette volonté appelle une nécessaire montée en compétences des usagers et une participation plus large des unions régionales des associations agréées d'usagers du système de santé aux initiatives locales.

L'ouverture de la recherche clinique peut également se traduire par une participation accrue des CH, par le vecteur des GHT, à la recherche clinique. Si cette proposition peut paraître une évidence, voire être d'ores et déjà la réalité, il s'agit ici d'envisager leur rôle différemment. Actuellement, CHU et CH développent majoritairement leur activité de recherche clinique de manière cloisonnée. La territorialisation de la recherche clinique peut amener une réflexion sur la répartition des missions affectées à chaque acteur. Il est d'usage que les CHU pilotent l'ensemble des aspects des projets. Si les compétences de méthodologie et de promotion reviennent logiquement aux CHU de par la concentration des expertises dont ils disposent, les CH pourraient se voir attribuer certaines missions demeurant importantes pour la réalisation de projets territoriaux. Ainsi, les CH pourraient

---

<sup>56</sup> Dans son ouvrage « L'énigme du nénuphar face au virus », Martin Hirsch fait émerger le concept de « populisme scientifique » pour dénoncer le manque de rationalité de certains débats – devenus publics – inhérents à la gestion scientifique des essais cliniques liés à la Covid-19.

<sup>57</sup> ComPaRe, la Communauté de Patients pour la Recherche, rassemble des patients atteints de maladies chroniques souhaitant devenir acteur de la recherche médicale « en répondant *via* internet aux questionnaires des chercheurs, en apportant leur expérience et leur témoignage mais aussi en inspirant leurs propres questions de recherches ».

<sup>58</sup> Le site internet <https://notre-recherche-clinique.fr> a vocation à développer du contenu visant à informer les patients sur ce qu'est un essai clinique et comment y prendre part.

se voir investis du pilotage de certains chantiers tels l'« État des lieux initial », la « Communication », ou plus globalement de l'animation du réseau d'établissements partenaires ou plus précisément de la fonction monitoring des essais cliniques (sous réserve de formation). L'implication renforcée des CH dans le pilotage des projets est une solution envisageable et réalisable pour lutter contre la crainte d'une volonté hégémonique des CHU. Dans le même esprit partenarial, lorsque c'est possible, les CHU doivent penser à associer plus systématiquement les CH aux projets industriels qui leur sont proposés, notamment pour les essais de type RIRCM et RNI ; mais à les associer aussi aux projets dont ils assurent la promotion.

Pour que cette ouverture puisse profiter à tous, il serait nécessaire de réviser les règles de valorisation des publications et inclusions des établissements, qui plus est lorsque ces activités sont générées dans le cadre de projets de coopération. En ce qui concerne les publications, la règle actuellement appliquée est qu'un article compte une seule fois par établissement en prenant en compte l'auteur en meilleure position. Si chaque auteur, quelle que soit sa position, était pris en compte dans le calcul des points SIGAPS, alors la contribution des établissements, CHU comme CH, serait valorisée à juste hauteur dans une stratégie « gagnant-gagnant ». Par ailleurs, la survalorisation financière des patients inclus dans des protocoles de recherche territoriaux devrait être une option à étudier afin d'encourager les coopérations entre CHU et CH.

### **2.2.2 Mutualiser ce qui est mutualisable**

Indéniablement, la recherche clinique doit revoir son organisation et mode de fonctionnement afin de répondre aux enjeux de la médecine de demain et assurer une égalité d'accès aux soins – qui plus est pour les soins innovants – en tout point du territoire. Les CHU, soit en tant qu'établissement support du GHT soit en tant qu'établissement associé, ont l'envergure et la légitimité pour piloter le développement de la recherche clinique sur les territoires, de par leurs liens établis avec les Universités, la présence de structures de soutien à la recherche clinique de type DRCI, CRC ou CIC<sup>596061</sup> et la concentration d'expertises et compétences rares. Ainsi, ils embrassent le périmètre des GHT mais également des subdivisions universitaires.

---

<sup>59</sup> Gaudron P et Mouline A. Sites universitaires et CHU : comment rester dans le groupe des leaders de la recherche et de l'innovation ? *Gestions hospitalières*. N°591. 2019.

<sup>60</sup> Baguet F. Structurer et renforcer la recherche clinique. Le CHU moteur de l'écosystème territorial. *Gestions hospitalières*. N°563. 2017.

<sup>61</sup> Diebolt V, Lang M, Thoby F; participants of the Giens XXXI round table No. 5. What specifications for a centre or network of excellence in clinical research?. *Thérapie*. 2016;71(1):43-57. doi:10.1016/j.therap.2015.11.00.

Envergure et légitimité pour piloter le développement de la recherche clinique sur les territoires, mais les CHU en ont-ils le devoir ? Dans le rapport « Le CHU de demain ; symbiose, créativité et excellence »<sup>62</sup> les présidents des 6 conférences hospitalo-universitaires proposent d'instaurer une responsabilité territoriale conjointe du CHU et de l'Université, notamment dans les domaines de la recherche et de l'innovation afin d'instaurer un nouveau cadre de coopération avec les autres acteurs du territoire. Mais le degré de complexité inhérent à l'activité de recherche clinique et la limitation des financements publics nécessitent de dépasser la seule question du responsable de l'animation du territoire pour penser la rationalisation des moyens disponibles. Ainsi, il convient de penser les projets de coopération en recherche clinique comme des opportunités de mutualisation et d'efficience. L'exemple de la DRCI 44-85 illustre ce propos avec un objectif de partage de compétences et expertises rares mais aussi d'outils qui peuvent s'avérer coûteux à l'échelle de chaque établissement. Tout ce qui est mutualisable doit l'être, au bénéfice de l'intérêt général et non plus d'une concurrence acérée. Le projet Lung O<sub>2</sub> souhaite mettre en œuvre une équipe commune de territoire de TEC/ARC, sur le modèle des équipes médicales communes ayant émergé pour pallier le manque d'effectifs de certaines filières médicales<sup>63</sup>. Mais ces nouveaux schémas d'organisation, de fonctionnement et de pensée entre partenaires nécessitent d'être encouragés par les pouvoirs publics : la coopération doit être financée car finalement moins coûteuse que le déploiement de moyens établissement par établissement. Un financement MERRI alloué aux CHU doit permettre de garantir le financement des moyens mutualisés, en l'assortissant d'une obligation de résultats en termes de coopération.

Mais la mutualisation des ressources ne concerne pas seulement les ressources humaines. Les outils développés par les différentes structures tels que les systèmes d'information, les modules de formation, etc. devraient être partagés entre partenaires. La boîte à outils développée dans le cadre du projet Lung O<sub>2</sub> est une première illustration possible mais il conviendrait d'aller plus loin. Toutefois, la mutualisation des outils peut entrer en collision avec la valorisation de l'innovation. En effet, certains outils font désormais l'objet de marques déposés (le logiciel Easydore® par exemple) et deviennent donc sources de recettes conséquentes pour les établissements les ayant développés. Sans compensation financière de ces recettes par des crédits MERRI, la mutualisation de ces outils ne peut être sérieusement envisagée.

---

<sup>62</sup> Conférence des directeurs généraux de CHU, Conférence des présidents d'université, Conférence des présidents de CME des CHU, Conférence des doyens des facultés de médecine ; Conférence des doyens des facultés d'odontologie ; Conférence des doyens des facultés de pharmacie. Le CHU de demain. Symbiose, créativité et excellence. 2018.

<sup>63</sup> Grall JY. Rapport sur la territorialisation des activités d'urgences. 2015.

### 2.2.3 Anticiper le partage des données

Pour que la médecine des 4P puisse devenir réalité, la constitution et l'accès aux données devient la pierre angulaire de tout projet de recherche. La sensibilisation de l'ensemble des acteurs à ce sujet de fond devient une priorité. Si la territorialisation de la recherche clinique permet de massifier et diversifier le profil des patient recrutés, la constitution de bases de données dédiées à la recherche et accessibles aux chercheurs reste une marche à franchir.

Une fois encore, la constitution des GHT représente une véritable opportunité sur les aspects numériques. Pour appuyer la mise en œuvre des PMSP, qui nécessite une homogénéisation des référentiels métier et des outils, le ministère en charge de la santé s'est doté d'une stratégie numérique portée dans Ma Santé 2022 qui vient compléter les apports de la loi de modernisation de notre système de santé de 2016. Cette dernière a en effet ciblé la gestion des systèmes d'informations hospitaliers (SIH) comme une des quatre fonctions mutualisées assurées par l'établissement support pour le compte des établissements parties au groupement. Cela doit se traduire par « la stratégie, l'optimisation et la gestion commune d'un système d'information hospitalier convergent, en particulier la mise en place d'un dossier patient permettant une prise en charge coordonnée des patients au sein des établissements parties au GHT ». Par système d'information hospitalier convergent, le décret n°2016-524 du 27 avril 2016 relatif aux groupements hospitaliers de territoire précise que « le système d'information hospitalier convergent du groupement hospitalier de territoire comprend des applications identiques pour chacun des domaines fonctionnels. Les établissements parties au groupement utilisent [...] un identifiant unique pour les patients ».

Ainsi, dans le périmètre des soins, la convergence du dossier patient informatisé (DPI) permet que les données produites soient recueillies dans une base de données unique, facilitant le partage d'informations entre les professionnels des établissements parties au groupement et servant *in fine* la continuité des prises en charge.

En revanche, il n'existe pas de parallélisme des formes pour la recherche clinique. En effet, les données issues des soins, hébergées dans le cadre du DPI, doivent être transférées – après anonymisation – dans un entrepôt de données spécifique permettant l'exploitation scientifique des données médicales. Et à ce jour, il n'est nullement mentionné l'objectif national d'une convergence de ces entrepôts de données à l'échelle des GHT ou des GIRCI. La stratégie numérique en recherche clinique se cantonne à la mise en place du Health Data Hub dont l'objectif est « de rassembler les données de santé dans un même schéma d'urbanisation sécurisé ». Cette plateforme de données de santé, alimentée par de

multiples canaux, doit permettre d'évoluer vers une « vraie approche populationnelle et épidémiologique », sans toutefois spécifier d'échéance de mise en œuvre.

Dans cette attente, les membres fondateurs du GCS HUGO ont décidé de créer un entrepôt de données provisoire consacré à l'hébergement des données destinées à l'usage de la recherche clinique pour les établissements du Grand-Ouest. Ce nouvel entrepôt sera alimenté à compter de septembre 2020 par les entrepôts de chaque établissement, qui, pour cette interrégion, sont d'ores et déjà unifiés avec le système eHOP.

Bien que non traités dans la stratégie nationale visant à accélérer le virage numérique, les projets territoriaux de recherche clinique doivent embarquer une composante SIH avec la convergence des entrepôts de données. Dans le cadre du projet Lung O<sub>2</sub>, il s'agirait de connecter les CH de Saint-Nazaire, CH de Châteaubriant et CH d'Ancenis au système eHOP dont est équipé le CHU de Nantes. Le coût du déploiement de telles solutions fait partie des problématiques à résoudre dans le cadre de la territorialisation de la recherche clinique car non porté par le programme HOP'EN qui constitue le plan d'action national des systèmes d'information hospitaliers à 5 ans avec une dotation de 420M d'euros.

Le cadrage méthodologique du projet Lung O<sub>2</sub>, applicable à tout autre projet similaire, a permis de démontrer la faisabilité d'un projet territorial de recherche clinique, sous réserve d'une jauge de confiance entre partenaires existante et suffisante. L'intérêt d'une démarche cadrée de gestion de projet permet de partager des objectifs et définir une trajectoire entre partenaires dont l'activité de recherche clinique peut s'échelonner de « conséquente » à « inexistante ». L'émergence d'une véritable plateforme territoriale de services, de nature diverses, pourrait concrétiser l'aboutissement de telles démarches dont le soutien institutionnel – tant des ARS que de la DGOS – demeure primordial.

## Conclusion

La recherche clinique incarne un *continuum* avec les soins dans une relation symbiotique. Elle comprend une composante technique dont l'objet est de soigner mieux et une composante médico-économique visant à prodiguer le juste soin au moindre coût. Cette double utilité mérite un investissement, à la fois en termes financiers et d'attention portée aux organisations et modalités de fonctionnement, afin de répondre au mieux aux enjeux de compétitivité et d'égalité d'accès aux soins.

Pour que la médecine curative puisse développer des capacités de prédiction, personnalisation, prévention tout en impliquant les patients dans leurs prises en charge, la recherche clinique doit s'adapter pour répondre au paradoxe du « en même temps » : capitaliser sur l'expérience acquise des CHU en concentrant en leur sein les outils et expertises rares pour mieux les ventiler ensuite au bénéfice des établissements du territoire ; des établissements parties au GHT en particulier. Cette concentration de moyens accordée aux CHU *via* un financement de la coopération doit être assorti d'une obligation d'animation territoriale. L'objectif sous-jacent de mutualisation permet de gagner en lisibilité sur les organisations, de générer des économies d'échelle et de développer l'attractivité des territoires.

C'est la société toute entière qui aujourd'hui, appelle de ses vœux une montée en puissance des territoires pour adapter les politiques publiques aux besoins locaux. Cette quête de proximité nécessite le développement de coopérations permettant de construire un maillage territorial de la recherche clinique. Le développement de cette activité dans les établissements de santé non universitaires ne doit cependant pas se faire au détriment de la qualité des essais cliniques et nécessite donc de s'appuyer pleinement sur le savoir-faire des CHU qui doivent y voir l'occasion d'asseoir leur positionnement central dans l'animation des territoires.

« Dans une recherche médicale élargie au monde entier au XXI<sup>e</sup> siècle, la concentration de la recherche médicale de pointe et les changements de son fonctionnement en réseaux régionaux, européens et internationaux sont devenus nécessaires. »<sup>64</sup> . L'échelle des réseaux régionaux peut et doit s'inscrire dans la dynamique des GHT, dont la montée en puissance depuis 2016 est certes très hétérogène<sup>65</sup> mais incontestable de par la définition du PMSP et la mise en place des instances de gouvernance et des fonctions mutualisées. C'est aujourd'hui l'unité de lieu consacrée. La loi de modernisation de notre système de

---

<sup>64</sup> Ménard J. Médecin de passage : Tome 2, Du soin à la recherche. Société des écrivains. 2019.

<sup>65</sup> IGAS. Bilan d'étape des GHT. Rapport N°2019-034R. 2019.

santé de 2016 voulait insuffler un esprit de coopération global et transversal au sein des établissements publics de santé. Ne pas capitaliser sur les prémices de ces nouvelles stratégies de groupe pour développer la recherche clinique dans les CH reviendrait à se priver de la dynamique enclenchée.

La place de l'offre privée dans cette stratégie de groupe publique est légitimement interrogeable. L'opposition actuelle, émanant de la concurrence consubstantielle au mode de financement, gagnerait également à s'effacer au profit d'une coopération public/privé. Mais encore une fois, le financement de la recherche clinique doit se réformer pour mieux encourager les coopérations entre établissements de santé.

Le développement en cours et vivement encouragé de la recherche clinique en soins primaires, nécessairement territorialisée, est un autre enjeu à mesurer dès à présent. La difficulté des industriels à identifier les maisons et centres de santé nécessite de structurer le territoire aussi à l'échelle des soins primaires et de le promouvoir. L'identification du pilote de cette animation territoriale des soins primaires, entre CHU et Université, fait l'objet d'un débat politique qui sera tranché par le prochain vote de la loi de programmation de la recherche pour 2021-2030.

Quoi qu'il en soit, les projets territoriaux de recherche clinique doivent être conduits suivant une méthodologie de gestion de projet qui planifie les actions à mener suivant une analyse des risques et opportunités. Le projet Lung O<sub>2</sub>, dans sa première étape de cadrage, tend à démontrer la faisabilité d'une ambition territoriale pour la recherche clinique tout en mettant à disposition des établissements du GHT 44, mais aussi de tout autre GHT, un canevas éprouvé de gestion de projet. Cette expérience concrète pose pour la suite la question de la pertinence d'ériger la recherche clinique comme une des prochaines fonctions mutualisées des GHT.

---

# Bibliographie

---

## Périodiques et revues

- Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. JAMA. 1992 ; 268(17):2420–2425. doi:10.1001/jama.1992.03490170092032.
- Hood L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. Rambam Maimonides Med J. 2013 Apr 30;4(2):e0012. doi: 10.5041/RMMJ.10112. PMID: 23908862; PMCID: PMC3678833.
- Flores M, Glusman G, Brogaard K, et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. Per Med. 2013;10(6):565-576. doi: 10.2217/pme.13.57. PMID: 25342952; PMCID: PMC4204402.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol. 2017;28(6):1368-1379. doi:10.1093/annonc/mdx108.
- Marsousi N, Samer CF, Fontana P, et al. Coadministration of ticagrelor and ritonavir: Toward prospective dose adjustment to maintain an optimal platelet inhibition using the PBPK approach. Clin Pharmacol Ther. 2016;100(3):295-304. doi:10.1002/cpt.407.
- Académie Française de Médecine. La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle. Bull. Acad. Natle Méd., 2018 ; 202, n°5-6, 837-857, séance du 12 juin 2018.
- Jung C, Durrmeyer X, Gonalons R. La recherche clinique en centre hospitalier général. Gestions hospitalières. N°594. 2020.
- Keller C, Le Duff G, Piolin T, et al. GHT : le droit à l'épreuve de la réalité hospitalière. Gestions hospitalières. N°593. 2020.
- Gaudron P et Mouline A. Sites universitaires et CHU : comment rester dans le groupe des leaders de la recherche et de l'innovation ? Gestions hospitalières. N°591. 2019.
- Baguet F. Structurer et renforcer la recherche clinique. Le CHU moteur de l'écosystème territorial. Gestions hospitalières. N°563. 2017.
- Diebolt V, Lang M, Thoby F; participants of the Giens XXXI round table No. 5. What specifications for a centre or network of excellence in clinical research?. Therapie. 2016;71(1):43-57. doi:10.1016/j.therap.2015.11.00.

## **Ouvrages**

- Diebolt V et Misse C. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : Enjeux, réglementation, organisation et financement. Dunod. 2014.
- Louazel M, Mourier A, Ollivier E, Ollivier R. Le management en santé. Gestion et conduite des organisations en santé. Presses de l'EHESP. 2018.
- Hirsch M. L'énigme du nénuphar face au virus. Stock. 2020.
- Ménard J. Médecin de passage : Tome 2, Du soin à la recherche. Société des écrivains. 2019.

## **Guides et rapports**

- LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique. 2018.
- Cour des comptes. Le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche médicale. Communication à la commission des affaires sociales du Sénat. 2017.
- IGAS. Bilan d'étape des GHT. Rapport N°2019-034R. 2019.
- ANAP et DGOS. Guide méthodologique des coopérations territoriales. 2011.
- Conférence des directeurs généraux de CHU, Conférence des présidents d'université, Conférence des présidents de CME des CHU, Conférence des doyens des facultés de médecine ; Conférence des doyens des facultés d'odontologie ; Conférence des doyens des facultés de pharmacie. Le CHU de demain. Symbiose, créativité et excellence. 2018.
- Grall JY. Rapport sur la territorialisation des activités d'urgences. 2015.

## **Références juridiques**

- Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
- Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
- Code de la santé publique : article L.1121-1.
- Ordonnance n°58-1373 du 30 décembre 1958 relative à la création de centres hospitaliers et universitaires, à la réforme de l'enseignement médical et au développement de la recherche médicale.
- Le Code de Nuremberg : [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm\\_CodeNuremberg\\_TradAmiel.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf)
- Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF N°277 du 30 novembre 2006.
- Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé.

- Code de la santé publique : article L.6142-5.
- Code de la santé publique : article L.6143-7-2.
- Code de la santé publique : article L.6143-7-5.
- Code de la santé publique : article L.6146-1.
- Circulaire DGOS/PF4 N°2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique.
- Note d'information N° DGOS/PF4/2020/18 du 28 janvier 2020 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2020.
- Circulaire N°DHOS/INCA/MOPRC/2006/475 du 15 novembre 2006 relative au soutien apporté par l'Institut national du cancer à l'organisation des essais cliniques en cancérologie.
- Circulaire N°DHOS/OPRC n° 2004-346 du 22 juillet 2004 relative à un appel à projets en vue du renforcement des personnels de recherche clinique en cancérologie.

### **Ressources en ligne**

- AFCROs, Les chiffres clés de la recherche clinique en France. Communiqué de presse du 30 janvier 2020.  
[https://www.afcros.com/images/Communiques\\_Presse/CP\\_20200130.pdf](https://www.afcros.com/images/Communiques_Presse/CP_20200130.pdf)
- La stratégie de Lisbonne : <https://www.vie-publique.fr/parole-dexpert/38558-de-la-strategie-de-lisbonne-la-strategie-europe-2020>
- Robillard J. Le découpage des GHT serait le symptôme d'une vision jacobine éloignée des usages de la population. Hospimedia. 30 juin 2017.
- APM news. La DGOS conseille aux CH de se lancer dans la recherche clinique, source de recettes importantes. 23 juin 2014.
- Réseau européen de recherche en ventilation artificielle : <http://www.reseau-reva.org>
- Site du *cluster* Lung O<sub>2</sub> : <http://lungo2.fr>
- ComPaRe, la Communauté de Patients pour la Recherche : <https://compare.aphp.fr>
- Site d'information grand public sur la recherche clinique : <https://notre-recherche-clinique.fr>
- Ministère des solidarités et de la santé. Ségur de la santé. Les conclusions. Dossier de presse de juillet 2020. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_de\\_presse\\_-\\_conclusions\\_segur\\_de\\_la\\_sante.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_conclusions_segur_de_la_sante.pdf)



---

## Liste des annexes

---

- **Annexe 1** : Liste des personnes interrogées dans le cadre du mémoire
- **Annexe 2** : Analyse de l'évolution des crédits MERRI par catégorie d'établissements
- **Annexe 3** : Analyse de l'évolution des publications par catégorie d'établissements
- **Annexe 4** : Réglementation applicable aux recherches impliquant la personne humaine
- **Annexe 5** : Support de communication « Développons la recherche clinique sur notre territoire ! »

## **Annexe 1 : Liste des personnes interrogées dans le cadre du mémoire**

Les entretiens menés avec les personnes listées ci-après se sont déroulés sur la base de questions ciblées mais sans grille d'entretien générique. Ces échanges précieux ont permis de mûrir la réflexion qui irrigue ce mémoire. Ne sont mentionnées ici que les personnes sollicitées en dehors du cadre du projet Lung O<sub>2</sub>.

Par ordre alphabétique :

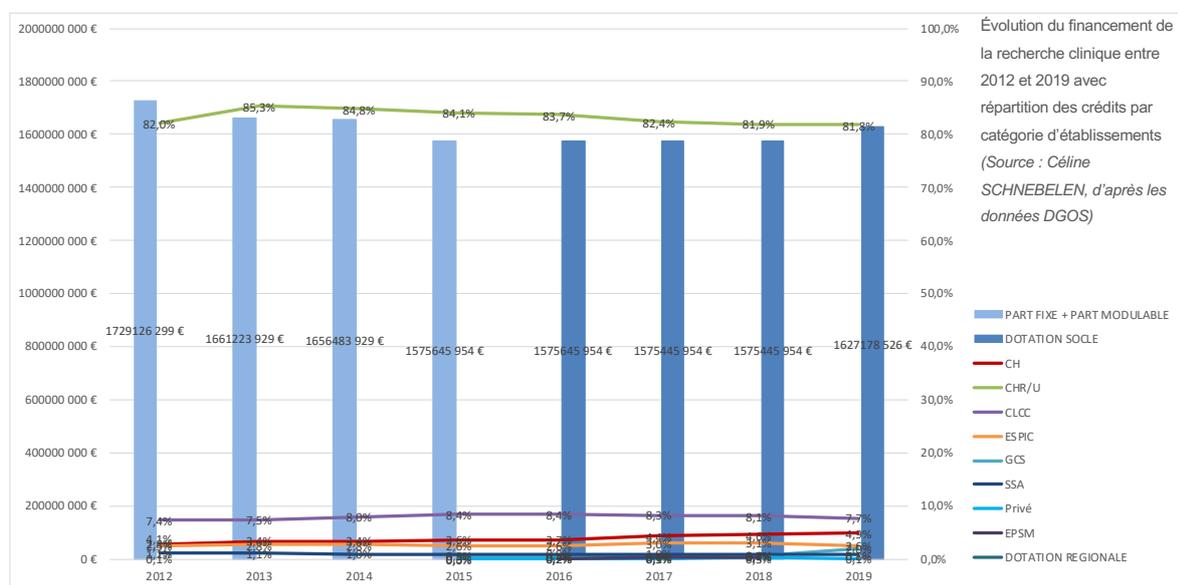
- Mr Harold ASTRE ; Chef de bureau ; Bureau Innovation et recherche clinique (PF4) ; DGOS
- Dr Thomas BOREL ; Directeur Recherche, Innovation, Santé Publique et Engagement Sociétal ; LEEM
- Mme Cécile CHEVANCE ; Responsable du Pôle Finances et FHF data ; FHF
- Mr Patrick DEVOS ; Chef de projet national des projets SIGAPS et SIGREC ; CHU de Lille
- Mr Vincent DIEBOLT ; Directeur de F-CRIN
- Mr Pierre FABRE ; chargé de mission ; Bureau Innovation et recherche clinique (PF4) ; DGOS
- Pr Pascale JOLLIET ; Doyen de l'UFR de médecine et des techniques médicales ; Université de Nantes
- Pr Antoine MAGNAN ; Président du CNCR
- Pr Alain MERCAT ; Président de la CME du CHU d'Angers
- Pr Isabelle PELLIER ; Responsable scientifique de la DRCI du CHU d'Angers
- Mr Olivier PLASSAIS ; Directeur des services numériques ; GHT 44
- Mr Gérard RAYMOND ; Président de France Assos Santé

## Annexe 2 : Analyse de l'évolution des crédits MERRI par catégorie d'établissements

**Objectif** : la finalité de cette analyse est d'évaluer l'évolution globale des financements destinés à la recherche clinique dans le cadre de l'enveloppe MERRI et d'objectiver l'évolution de la part relative de ces financements par catégorie d'établissements.

**Méthodologie** : les fichiers excel librement accessibles sur le site internet du ministère en charge de la santé ont été analysés en années pleines sur la période 2012-2019 ; 2012 représentant le point de départ d'une remodelisation des financements MERRI. Pour chacune des huit années d'analyse, les fichiers de chacune des trois circulaires budgétaires ont été consolidés afin d'établir l'évolution de certains crédits emblématiques du financement de la recherche clinique. Sur la période ciblée, la dénomination de certains crédits a pu être modifiée mais l'analyse s'effectue à périmètre constant.

### 1. Évolution du financement de la recherche clinique entre 2012 et 2019 avec répartition des crédits par catégorie d'établissements (Source : Céline SCHNEBELEN, d'après les données DGOS)



Entre 2012 et 2015, le financement de la recherche clinique s'opérait via l'allocation d'une part fixe et d'une part modulable. Mais la DGOS ayant acté en 2011 la suppression progressive de la part fixe au profit de la part modulable, le financement de la recherche clinique s'est peu à peu établi sur la base de critères d'activité, agréant différents

indicateurs liés à la recherche mais aussi à l'enseignement et à l'innovation. En 2016, une dotation socle unique remplace les parts fixe et modulable.

Entre 2012 et 2018, les crédits alloués aux établissements de santé au pire diminuent, au mieux stagnent. En 2019, les crédits sont en légère augmentation, sans toutefois atteindre le niveau de 2014.

Sur la même période, la part des CHU dans l'attribution de ces crédits diminue tendanciellement pour s'établir à 82% des parts, au profit des CH (2,8% en 2012 à 4,9% en 2019) et de GCS (0,1% en 2012 à 2% en 2019). Le nombre d'établissements pouvant prétendre à la part modulable était de 86 en 2012 contre 133 en 2019 qui émargent sur la dotation socle, témoignant ainsi d'une volonté d'ouverture des crédits MERRI à l'ensemble des établissements de santé et non plus aux seuls CHU et CLCC. Mais le déclin du montant de l'enveloppe, cumulé à cette politique d'universalisation des crédits MERRI, a abouti à une dispersion de crédits pour chacune des catégories d'établissements.

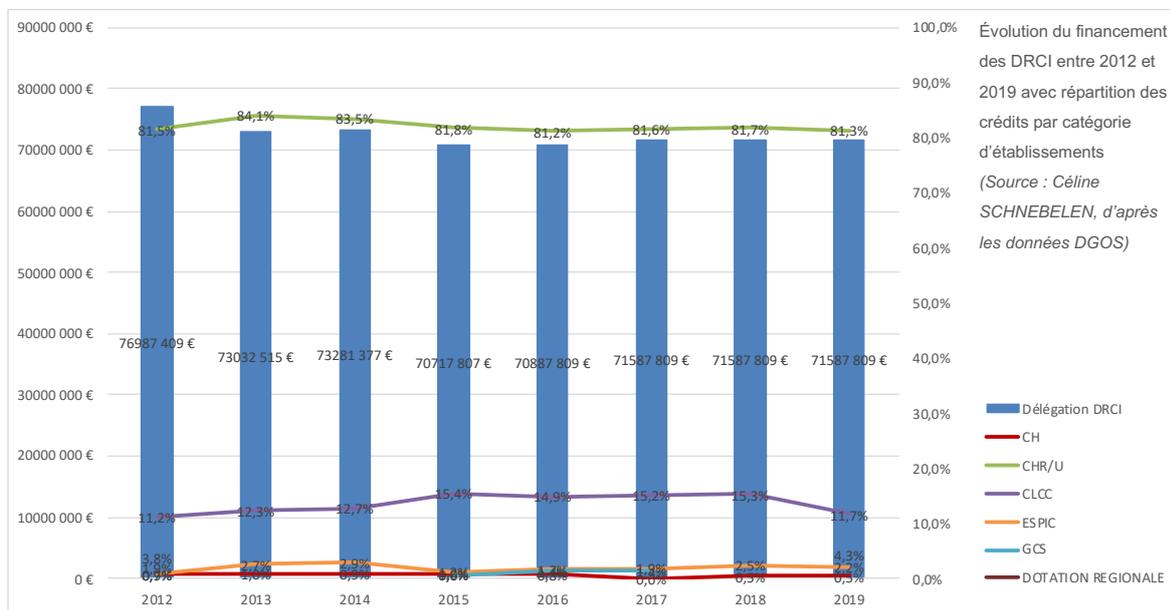
Les récentes annonces faites dans le cadre du Ségur de la santé<sup>66</sup> permettent d'envisager une enveloppe revalorisée à hauteur de 2Mds d'euros en 2028. En appliquant les différents taux d'évolution de l'ONDAM hospitalier, il apparaît que la dotation socle devrait déjà être calibrée à hauteur de 2Mds d'euros depuis 2019. L'atteinte de cet objectif en 2028 laisse augurer un nouveau retard de financement d'environ 400M€<sup>67</sup> qui sera difficilement rattrapable.

Année	PART FIXE + PART MODULABLE	DOTATION SOCLE	Taux évolution ONDAM ES voté	Financement attendu
2012	1 729 126 299 €			1 729 126 299 €
2013	1 661 223 929 €		2,60%	1 774 083 582 €
2014	1 656 483 929 €		2,30%	1 814 887 505 €
2015	1 575 645 954 €		2,00%	1 851 185 255 €
2016		1 575 645 954 €	1,75%	1 883 580 997 €
2017		1 575 445 954 €	2,00%	1 921 252 617 €
2018		1 575 445 954 €	2,00%	1 959 677 669 €
2019		1 627 178 526 €	2,40%	2 006 709 933 €

<sup>66</sup> Pilier 2, Mesure 16 « Soutenir et dynamiser la recherche en santé » : « renforcer l'effort financier sur les MERRI à hauteur de 50M€ par an (400 M€ sur la période 2021-2028) ».

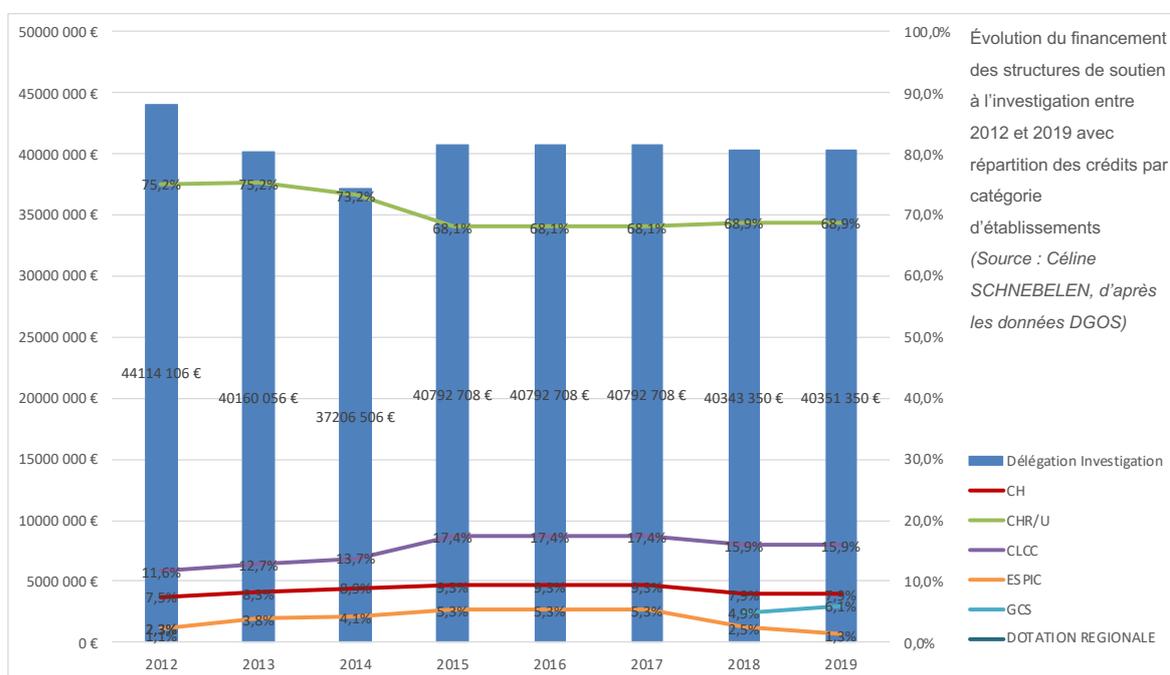
<sup>67</sup> En appliquant une taux d'évolution moyen de l'ONDAM hospitalier à hauteur de 2% par an.

2. Évolution du financement des DRCI entre 2012 et 2019 avec répartition des crédits par catégorie d'établissements (Source : Céline SCHNEBELEN, d'après les données DGOS)



Sur la période 2012-2019, le nombre de DRCI financées par des crédits MERRI s'échelonnent entre 46 et 49 (dont 30 sont portées par un CHU). Ces structures de soutien à l'activité de promotion ont également connu une diminution ou stagnation des crédits alloués, passant de 77M€ en 2012 à 71,5M€ en 2019. La part des CHU dans le financement des DRCI se stabilise entre 81% à 82% des crédits au profit des ESPIC (0,7% en 2012 à 2,2% en 2019) et de GCS (1,9% en 2012 à 4,3% en 2019).

3. Évolution du financement des structures de soutien à l'investigation entre 2012 et 2019 avec répartition des crédits par catégorie d'établissements (Source : Céline SCHNEBELEN, d'après les données DGOS)



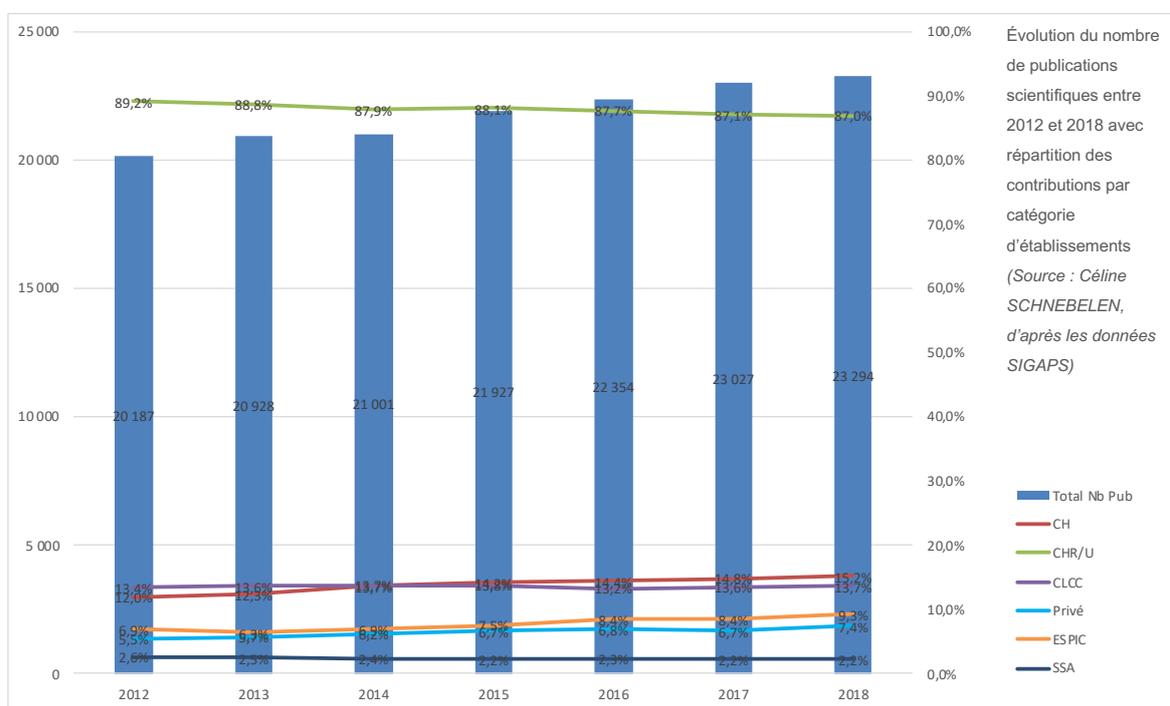
Entre 2012 et 2019, le financement des structures de soutien à l'investigation (principalement les CRC et CIC) ont également accusé une diminution des moyens attribués avec des crédits s'échelonnant à hauteur de 44M€ en 2012 contre 40M€ en 2019. Le nombre de structures financées à quant à lui aussi diminué passant de 60 en 2012 à 49 en 2019. La part des CHU dans l'attribution de ces crédits a diminué de plus de 6% pour s'établir à 69% en 2019 au profit des CLCC (12% en 2012 à 16% en 2019) et de GCS (1,1% en 2012 à 6,1% en 2019).

### **Annexe 3 : Analyse de l'évolution des publications par catégorie d'établissements**

**Objectif** : la finalité de cette analyse est d'évaluer l'évolution de la production scientifique de chaque établissement, à la fois en quantité et en qualité, au regard de l'évolution des financements alloués à ces catégories d'établissements. Toutefois, il est à noter qu'un minimum de quatre à cinq ans sont nécessaires entre le démarrage d'un projet de recherche et sa publication. Les effets de la diminution des financements initiée en 2012 ne peuvent se percevoir au mieux qu'à compter de 2016, ce qui correspond quasiment à la fin de la période d'analyse ; les données n'étant disponibles que jusqu'à 2018.

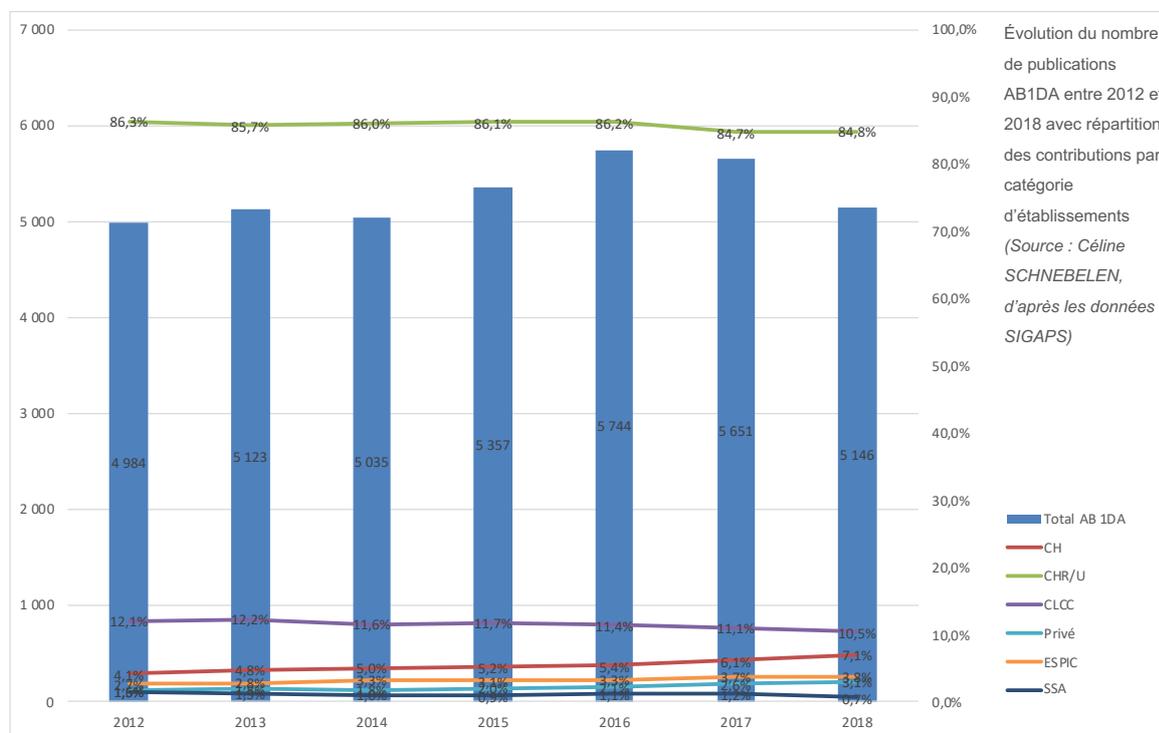
**Méthodologie** : l'accès à la base de données SIGAPS nécessite une autorisation préalable de la DGOS. Une fois cette autorisation délivrée, Mr Patrick DEVOS, Chef de projet national des projets SIGAPS et SIGREC au CHU de Lille, a pu extraire le nombre de publications par année, entre 2012 et 2018, par catégorie de revue, par rang d'auteur et par catégorie d'établissements. Le score SIGAPS a ainsi pu être calculé suivant la méthode consacrée : score C1 (attribution de 8 à 1 point en fonction de la catégorie de la revue, les catégories A et B étant les plus prestigieuses) x score C2 (attribution de 4 à 1 point en fonction de la position de l'auteur dans la publication, la première et la dernière position étant les plus valorisées). Ainsi, une publication scientifique peut rapporter de 1 à 32 points, chaque point étant ensuite traduit en euros dans le cadre de la modélisation de la dotation socle.

1. Évolution du nombre de publications scientifiques entre 2012 et 2018 avec répartition des contributions par catégorie d'établissements (Source : Céline SCHNEBELEN, d'après les données SIGAPS)



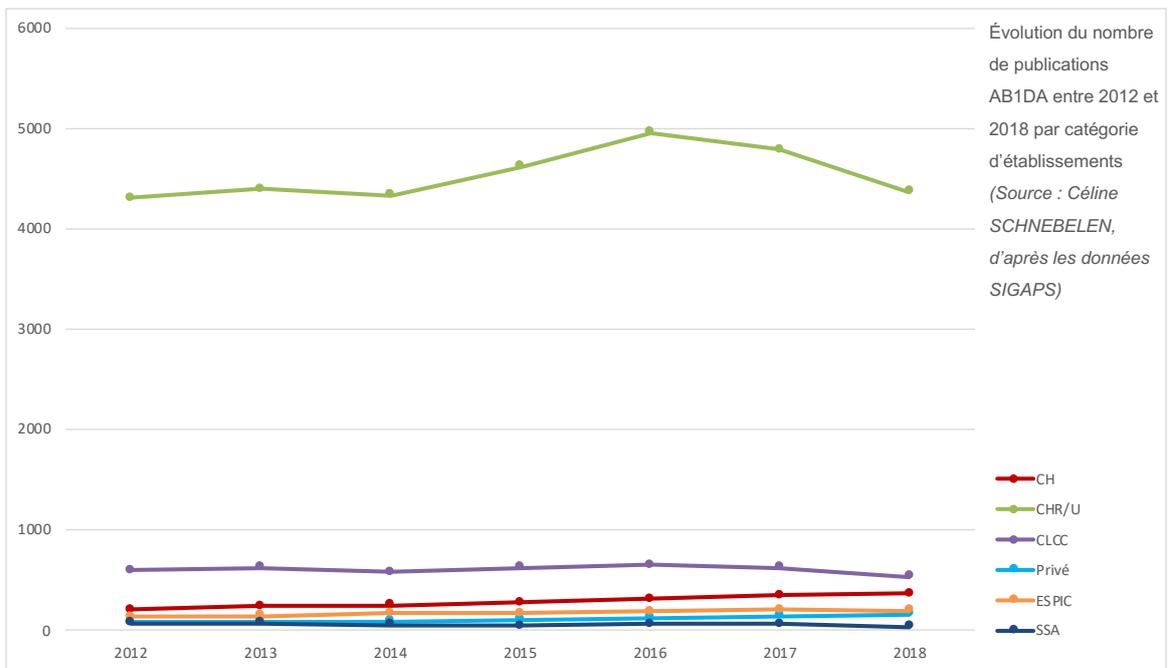
En sept ans, le nombre de publications scientifiques a augmenté de plus de 15%. La part des CHU a progressivement diminué, représentant 89% des publications en 2012 contre 87% en 2018. La progression provient des CH (12% en 2012 à 15% en 2018), des établissements privés (5,5% en 2012 à 7,5% en 2018) et des ESPIC (7% en 2012 à 9% en 2018). Les catégories d'établissements bénéficiaires de l'ouverture de l'enveloppe MERRI ont donc pleinement contribué à l'augmentation en volume de la production scientifique nationale.

2. Évolution des publications scientifiques de haut rang entre 2012 et 2018 avec répartition des contributions par catégorie d'établissements (Source : Céline SCHNEBELEN, d'après les données SIGAPS)



Les publications scientifiques dans une revue de catégorie A ou B avec un premier ou dernier auteur (AB1DA) sont les publications qui permettent à la recherche clinique française de rayonner au niveau international et de se positionner favorablement dans cet environnement extrêmement concurrentiel.

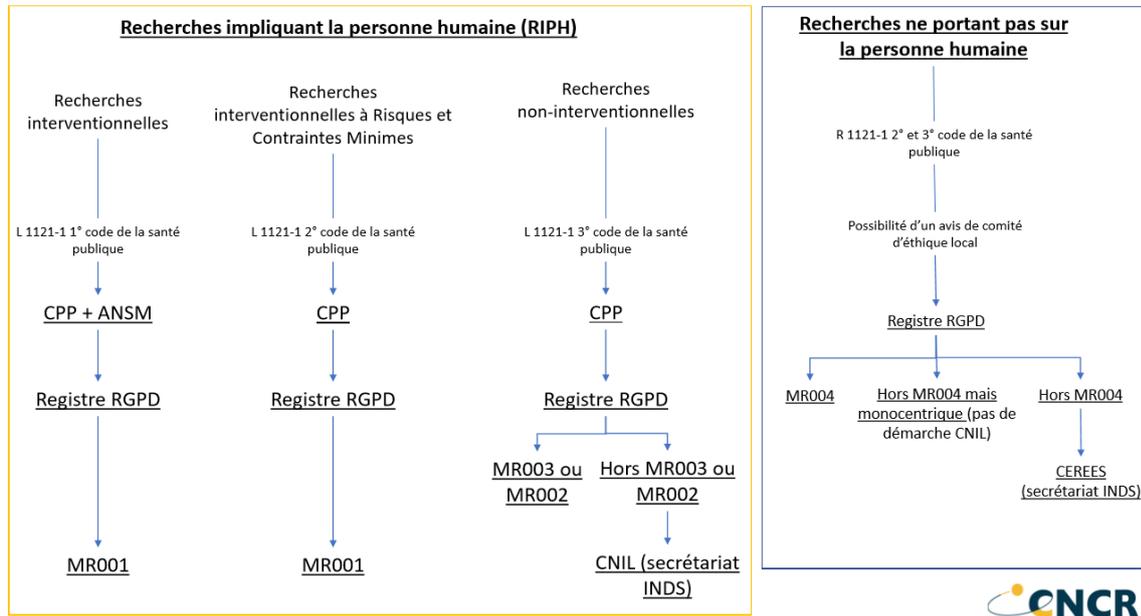
Entre 2012 et 2018, le nombre de publications AB1DA a connu une légère phase ascendante en 2015 et 2016 avant de diminuer de nouveau sur 2017 et 2018 pour revenir au niveau des années 2012-2013-2014. La part des CHU dans ces productions les plus qualitatives reste prédominantes mais subit un léger déclin (86% en 2012 à 85% en 2018). La part des CLCC est également en diminution (12% en 2012 à 10,5% en 2018) alors que celle des CH (4% en 2012 à 7% en 2018), des établissements privés (1,5% en 2012 à 3% en 2018) et des ESPIC augmente (3% en 2012 à 4% en 2018).



L'analyse des parts relatives de chaque catégorie d'établissement est à mettre en perspective de leurs volumes respectifs de publications AB1DA. La production des CHU demeure largement supérieure à 4000 publications annuelles alors que l'activité cumulée des CH, établissements privés et ESPIC varie entre 400 et 700 publications annuelles.

## Annexe 4 : Réglementation applicable aux recherches impliquant la personne humaine

(Source : CNCR)



## Annexe 5 : Support de communication « Développons la recherche clinique sur notre territoire ! »

(Source : CHU de Nantes)

CHU de Nantes  
**livret d'information**

**Lung 02 comme démonstrateur sur notre territoire**

Lung 02 est un groupe (aussi appelé cluster) de recherche interdisciplinaire et intégrée en santé respiratoire visant à construire un pôle de recherche innovant dans le domaine des maladies pulmonaires regroupant des unités de recherche et des services de soins en pathologies respiratoires. Il s'agit de créer un Réseau interdisciplinaire, unique en France, capable de rivaliser avec des initiatives équivalentes en Europe via la création d'un réseau territorial en santé respiratoire. Ce projet, qui va permettre de co-construire avec l'ensemble des établissements volontaires un collectif et des outils associés, bénéficiera ensuite aux autres spécialités médicales souhaitant s'engager sur un projet territorial de recherche.

**D'autres l'ont déjà fait !**

La fédération Rimbo regroupant 7 établissements de 2 GHT différents mène avec succès, depuis 2011, des projets de recherche communs (CHU de Brest, CH de Morlaix, CH de Quimper, CH de Landerneau, CH de Carhaix, Centre de Perharidy (ESPIC), HIA de Brest).

CHU de Nantes  
**livret d'information**

Développons  
**la recherche clinique**  
sur notre territoire !



**CHU de Nantes**  
www.chu-nantes.fr  
Centre Hospitalier Universitaire  
5 allée de l'Île Gloriette – 44093 Nantes Cedex 1  
Pôle direction générale – Service communication – juin 2020





CHU de Nantes  
**livret d'information**

*Pour permettre aux patients de bénéficier d'un meilleur accès à l'innovation, développer la recherche clinique en dehors du CHU de Nantes est indispensable. La mise en place du Groupement hospitalier de territoire en Loire-Atlantique (GHT 44) a d'ores et déjà permis de créer une synergie médicale et de filière qu'il est désormais possible de mettre à profit pour la recherche clinique. Le Projet médical et de soins partagé (PMSP) porte aussi sur le renforcement de la recherche clinique au sein du territoire comme un de ses objectifs prioritaires en s'appuyant sur la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) commune « 44-85 ». Cette DRCI constitue une plateforme de moyens et d'expertises permettant aux chercheurs et investigateurs de nos établissements publics de santé de porter ou participer à différents protocoles. Il s'agit ainsi de soutenir les initiatives des communautés médicales et paramédicales en termes de moyens opérationnels, de méthodologie, de valorisation scientifique... afin de mettre en place des projets de recherche communs.*

CHU de Nantes  
**livret d'information**

**Quel intérêt ?**

Pour les CH et les CHU	Pour les patients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dynamique et visibilité du territoire (en particulier lors de soumission à des appels d'offres)</li> <li>• Attractivité médicale : recrutement et fidélisation des ressources médicales</li> <li>• Attractivité partenariale : notamment vis-à-vis des promoteurs industriels</li> <li>• Accès à des ressources financières complémentaires (MERRI...)</li> <li>• Création et partage de connaissances médicales et scientifiques</li> <li>• Outil de formation continue</li> <li>• Structuration et harmonisation des filières de soins</li> <li>• Décloisonnement des spécialités médicales</li> <li>• Renforcement du travail en équipe inter-établissement</li> <li>• Augmentation des files actives de patients</li> </ul>	<p>Égal accès à l'innovation sur l'ensemble des territoires (thérapeutique, diagnostique, parcours de soins...)</p>
<b>Pour nous tous</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coordination d'un parcours recherche au bénéfice des patients</li> <li>• Amélioration de la qualité et de la sécurité des prises en charge</li> <li>• Augmentation du nombre de patients recrutés dans les essais cliniques</li> </ul>	

En alliant nos forces, les protocoles de recherche clinique s'en trouveront enrichis avec une diversification des profils des patients recrutés et une amélioration de notre capacité de recrutement (en volume et en délais).

SCHNEBELEN

Céline

Octobre 2020

## DIRECTEUR D'HÔPITAL

Promotion 2019-2020

### Recherche clinique et GHT : illusion ou opportunité ?

*Cadrage d'une expérimentation au sein du GHT 44*

#### **Résumé :**

Les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) ont sans conteste permis d'organiser, structurer et graduer l'offre de soins sur les territoires en s'appuyant sur un projet médico-soignant partagé et sur des fonctions mutualisées. L'avènement d'une stratégie de groupe pour les établissements publics de santé, menée tambour battant au profit de l'identification de filières médicales et de la gradation de l'offre de soins, a quelque peu laissé de côté le développement de la recherche clinique. Pourtant les CHU, en tant qu'établissement support ou associé, ont pour mission d'assurer la coordination des missions hospitalo-universitaires au bénéfice des GHT inclus dans le périmètre de leurs subdivisions universitaires.

Pour pallier cette lacune, le CHU de Nantes, établissement support du GHT Loire-Atlantique, a pris l'initiative de conduire le projet territorial de recherche clinique sur les maladies respiratoires Lung InnOvatiOn (Lung O<sub>2</sub>), suscitant une coopération avec trois centres hospitaliers plus ou moins expérimentés en la matière. C'est l'opportunité pour le CHU de Nantes d'endosser son rôle d'animateur du territoire en pilotant un maillage dédié à la recherche clinique. Le projet Lung O<sub>2</sub> vise à dépasser la mise en commun de ressources rares, forme de coopération actuellement la plus répandue, pour construire un projet collectif qui a vocation à se déployer sur les quatre établissements. L'aboutissement d'un tel projet est d'accroître le rayonnement et l'attractivité de tout un territoire, dans un cercle vertueux servant *in fine* l'amélioration de l'égalité d'accès à des soins innovants pour la population.

L'objet de ce mémoire est non seulement de présenter une analyse des enjeux liés à de telles coopérations, qui se déroulent dans un environnement fortement concurrentiel et économiquement contraint ; mais aussi de proposer un cahier des charges générique visant à structurer la démarche projet et à faciliter l'adhésion des partenaires.

#### **Mots clés :**

Recherche clinique, Lung O<sub>2</sub>, cahier des charges, GHT, coopération, CHU de Nantes

*L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*