CNCR
COMITÉ NATIONAL DE COORDINATION DE LA RECHERCHE

RECHERCHE CLINIQUE

LE CHU PROMOTEUR

WWW.CNCR.FR

COMITÉ NATIONAL DE COORDINATION DE LA RECHERCHE

TABLE DES MATIÈRES

	Tableaux	**4**
	Figures	**4**
	Introduction	**7**
	LES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE ET DANS LE MONDE	**8**
1.	Les essais cliniques dans le monde	**8**
2.	Les études cliniques interventionnelles dans le monde	**10**
3.	Positionnement de la France dans le monde	**12**
4.	Positionnement de la France en Europe	**14**
5.	Promotion française	**16**
	LA PROMOTION DANS LES CHU/CHR : DONNÉES SIGREC	**18**
1.	Études cliniques actives, nouvelles études cliniques	**18**
2.	Typologie	**20**
3.	Études monocentriques ou multicentriques	**21**
4.	Objet et nature de la recherche clinique	**22**
5.	Financement des études	**22**
6.	Inclusions	**24**
7.	Financement DGOS	**27**
	PRODUCTION SCIENTIFIQUE	**30**
1.	Recensement des publications	**30**
2.	Répartition selon les catégories SIGAPS	**31**
3.	Impact scientifique des publications	**33**
4.	Délais de publication	**34**
	Synthèse	**35**
	Bibliographie	**36**
	Méthodologie	**38**
	Remerciements	**41**

TABLEAUX

Tableau 1 : Typologie de la recherche clinique en France 20

Tableau 2 : Répartition des études selon leur caractère monocentrique ou multicentrique 21

Tableau 3 : Répartition par nombre de centres avec inclusions 21

Tableau 4 : Répartition Objet de la Recherche 22

Tableau 5 : Répartition Nature de la Recherche 22

Tableau 6 : Répartition des appels à projets de la DGOS 23

Tableau 7 : Répartition des financements hors appels à projets de la DGOS 32

Tableau 8 : Nombre de patients inclus dans les études actives par année 24

Tableau 9 : Analyse des inclusions 25

Tableau 10 : Analyse des inclusions en isolant les études ayant un grand volume d'inclusions 26

Tableau 11 : Analyse du caractère monocentrique ou multicentrique des études, selon leur financement 27

Tableau 12 : Études actives : année autorisation / année inclusions 29

Tableau 13 : Taux d'enregistrement des études cliniques de SIGREC dans ClinicalTrials.gov 31

Tableau 14 : Performance et excellence des publications 33

Tableau 15 : Performance et excellence des publications, selon leur source de financement 33

Tableau 16 : Performance et excellence des publications, selon le caractère monocentrique ou multicentrique 33

Tableau 17 : Délai entre l'année d'autorisation et l'année de publication 34

FIGURES

Figure 1 : Nombre d'essais cliniques enregistrés dans ClinicalTrials.gov depuis 2 000
Source : http://ClinicalTrials.gov 9

Figure 2 : Évolution par année (study start date) du nombre d'études interventionnelles dans le monde 10

Figure 3 : Évolution par année (study start date) des parts des études interventionnelles dans le monde selon leur source de financement 11

Figure 4 : Évolution du classement mondial des 10 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, tous financements confondus 12

Figure 5 : Évolution du classement mondial des 10 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, financement industriel 13

Figure 6 : Évolution du classement européen des 15 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, tous financements confondus 14

Figure 7 : Évolution du classement européen des 15 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, financement industriel 15

Figure 8 : Répartition des essais cliniques à participation française selon les promoteurs 16

Figure 9 : Répartition des 15 500 des essais cliniques selon les promoteurs sur la période 2008-2017 16

Figure 10 : Évolution du nombre d'essais cliniques selon leur promoteur sur la période 2008-2017 17

Figure 11 : Évolution du nombre d'essais cliniques promus par les CHU/CHR et par les industriels entre 2008 et 2017 17

Figure 12 : Répartition des différents types de recherche clinique, selon le promoteur, sur la période 2008-2017 17

Figure 13 : Nombre d'études autorisées par année, sur la période 2008-2017 19

Figure 14 : Nombre d'études actives sur la période 2008-2017 19

Figure 15 : Répartition des essais cliniques selon leur typologie 21

Figure 16 : Nombre de patients inclus dans les études promues par un CHU/CHR 24

Figure 17 : Nombre de patients inclus en isolant les études dont le nombre d'inclusions est supérieures à P99 26

Figure 18 : Nombre d'études actives avec et sans financement DGOS 27

Figure 19: Nombre d'inclusions selon le financement, en isolant les études du percentile supérieur à P99 28

Figure 20 : Nombre d'inclusions par année avec distinction financement DGOS/financement Non DGOS et ≤P99/>P99 28

Figure 21 : Volumes d'inclusions et durée des études 29

Figure 22 : Répartition des études selon les catégories SIGAPS 32

Figure 23 : Répartition des études financées ou non par la DGOS, selon les catégories SIGAPS 32

Figure 24 : Répartition des études monocentriques et multicentriques selon les catégories SIGAPS 32

INTRODUCTION

À la croisée entre la recherche et le soin, les centres hospitaliers universitaires (CHU/CHR) jouent un rôle essentiel dans la recherche translationnelle, qui vise à toujours améliorer la prévention, le diagnostic et la prise en charge des patients. À ce titre, ils sont des acteurs majeurs en termes d'essais cliniques, soit au titre de promoteur, soit au titre de centres investigateurs pour les études promues par les Entreprises du Médicament (LEEM) notamment les laboratoires pharmaceutiques et les études portées par d'autres promoteurs académiques (CHU, Inserm, ANRS, groupes coopérateurs, sociétés savantes).

En novembre 2018, le LEEM a publié son enquête intitulée Attractivité de la France pour la recherche clinique [1]. Cet état des lieux de la recherche clinique menée en France entre 2016 et 2017 par les laboratoires pharmaceutiques s'intéresse à l'évolution de la position de la France au sein de la compétition mondiale. Il aborde cette question d'un point de vue industriel. Il conclut que « les industriels sont les principaux financeurs des essais cliniques ».

Mais pourquoi, dans l'inconscient collectif, la notion d'essai clinique est-elle systématiquement associée aux laboratoires pharmaceutiques ? Pourquoi les CHU/CHR ne bénéficient-ils pas d'une image de promoteur comme l'industrie pharmaceutique, alors même que le nombre d'essais qu'ils promeuvent est supérieur à celui des industriels ? La recherche clinique est pourtant partie intégrante de leurs missions.

La mise en place de SIGREC, il y a maintenant dix ans, a permis de recenser l'ensemble des études promues par les CHU/CHR et de constater leur grand nombre et leur grande diversité. En revanche, cette base ne recense pas les essais promus par des académiques non établissements de santé ni par les industriels. L'accès public à la base ClinicalTrials.gov, principale base de recensement des essais cliniques réalisés dans le monde, permet également d'identifier les différents promoteurs ainsi que les pays dans lesquels ces essais sont réalisés. L'ANSM dispose également du recensement des études interventionnelles sur les médicaments ou dispositifs médicaux.

Basé sur les données disponibles dans ClinicalTrials.gov et celles de la base SIGREC, ce travail vise à positionner les CHU/CHR dans le paysage des essais cliniques réalisés en France. Nous aborderons d'abord, via les données publiées dans ClinicalTrials.gov, (i) la position de la France dans les essais cliniques interventionnels, (ii) l'analyse des sources de financement (industriels, académiques, hôpitaux, …), (iii) les principaux promoteurs des essais réalisés en France, notamment les CHU/CHR. L'étude des données de la base SIGREC nous permet ensuite de faire un focus précis sur les 8 000 essais promus par les CHU/CHR entre 2008 et 2017. Nous nous intéresserons enfin à la production scientifique induite par ces études.

Nous espérons que notre analyse, qui présente l'activité de promotion d'essai clinique des CHU et des CHR, puisse contribuer à la reconnaissance de son importance et attester de sa réussite.

LES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Le site web ClinicalTrials.gov est la base de données américaine en accès libre la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. En juillet 2019, il recensait plus de 310 000 essais enregistrés dans 210 pays [2]. Ce site dépend des National Institutes of Health (NIH), institution gouvernementale des États-Unis en charge de la recherche médicale et biomédicale. Les informations publiées sur le site ClinicalTrials.gov proviennent du promoteur ou de l'investigateur principal (« Sponsor / Collaborator ») de l'essai clinique.

1. LES ESSAIS CLINIQUES DANS LE MONDE

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il existe une grande variété d'essais cliniques : ils peuvent être interventionnels ou observationnels, à visée différente : thérapeutique (portant sur les médicaments par exemple), diagnostique, physio-pathologique, ….

En 2005, l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), regroupant des éditeurs de revues médicales – dont le Journal of the American Medical Association (JAMA), le New England Journal of Medicine, le PLOS Medicine et la U.S. National Library of Medicine – instaurèrent, comme condition supplémentaire à la soumission d'un article, de déclarer les essais cliniques dans un registre avant de commencer le recrutement de patients [3]. Il recommandait alors ClinicalTrials.gov. L'ICMJE appela les éditeurs d'autres revues biomédicales à faire de même. Selon lui, l'enregistrement de l'essai clinique dans une base de données gratuite et accessible au public est un moyen d'arriver à une totale transparence des résultats.

En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que tous les essais cliniques devaient être enregistrés [4]. Selon l'OMS, « l'enregistrement de tous les essais cliniques interventionnels est une responsabilité scientifique, éthique et morale. » En 2007, l'OMS a lancé le Registre International des Essais Cliniques (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), portail qui inclut les données présentes dans ClinicalTrials.gov. La même année, le Congrès américain a voté une loi qui rend la déclaration de tout essai clinique réalisé aux États-Unis obligatoire dans ClinicalTrials.gov [5].

En France, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a modifié ses conditions d'attribution des financements des projets retenus dans le cadre de ses appels à projets annuels, pour encourager l'enregistrement des essais cliniques sur un site public. En effet, à partir de 2013, elle précise, dans ses circulaires relatives au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), au Programme de Recherche Médico-Économique (PRME), au Programme de Recherche sur la Performance du Système

de Soins (PREPS), au Programme de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP), au Programme de Recherche Translationnelle (PRT), que « pour demeurer éligibles aux financements de la DGOS, les projets retenus doivent obligatoirement être inscrits sur le site ClinicalTrials.gov ou sur un registre compatible. Les données de ce registre devront être maintenues à jour » [6]. Depuis sa création, ClinicalTrials.gov montre une hausse du nombre d'essais cliniques enregistrés. Cette augmentation se fait plus forte à partir de 2006 (*figure 1*).

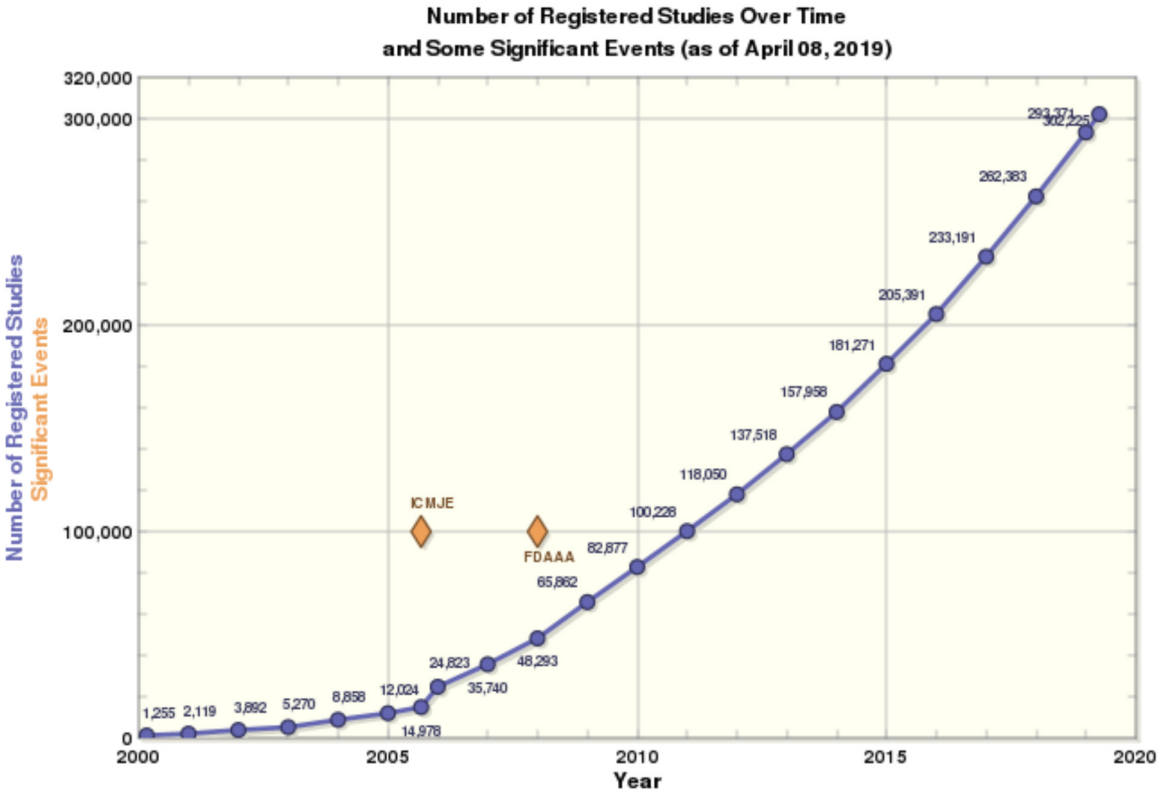


Figure 1 : Nombre d'essais cliniques enregistrés dans ClinicalTrials.gov depuis 2000. Source : http://ClinicalTrials.gov

Pour la suite de l'analyse, tout essai clinique, qu'il soit observationnel ou interventionnel, enregistré comme étant démarré entre 2008 et 2017 dans ClinicalTrials.gov, tout promoteur, tout statut et toute phase confondus, a été extrait en mars 2019. Les études cliniques déclarant au moins un centre investigateur en France ont été extraites en juillet 2018.
Cela représente **198 483** essais cliniques présents dans ClinicalTrials.gov.

2. LES ÉTUDES CLINIQUES INTERVENTIONNELLES DANS LE MONDE

Selon l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, les recherches interventionnelles « comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle » ou « ne comportent que des risques ou des contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » [7].

ClinicalTrials.gov recense 156 201 études cliniques interventionnelles, selon les critères précédemment énoncés. Entre 2008 et 2017, le nombre d'essais cliniques interventionnels augmente, de 11 826 en 2008 à 19 125 en 2017 (*figure 2*). La notion de recherche interventionnelle n'est pas, dans ClinicalTrials.gov, exactement transposable à la définition réglementaire en France.

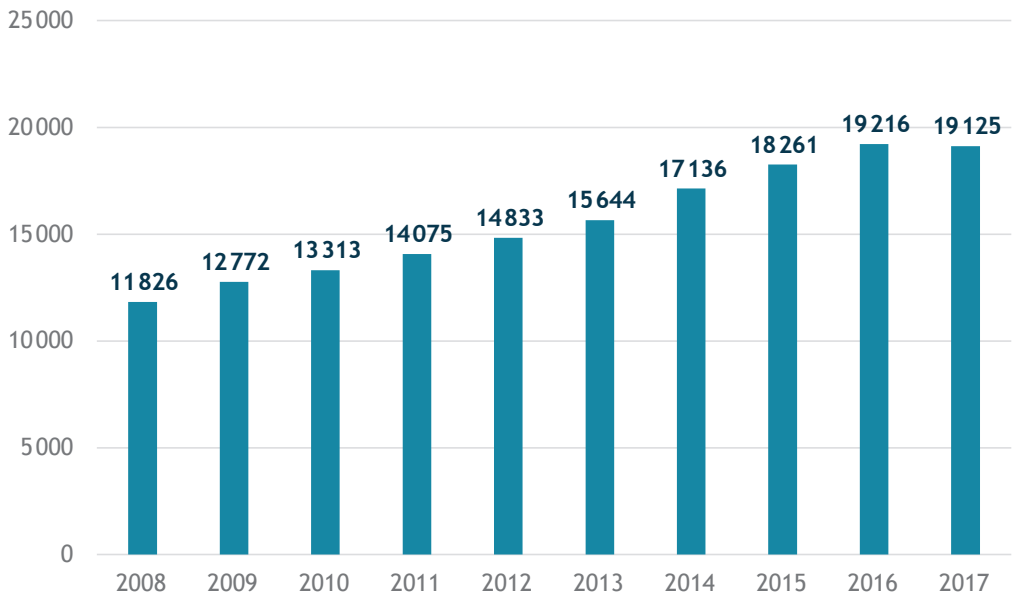


Figure 2 : Évolution par année (study start date) du nombre d'études interventionnelles dans le monde

Lors de l'enregistrement de l'essai clinique dans la base de données, le promoteur peut renseigner la pathologie, l'intervention, le titre, la description et le design de l'essai, les critères d'éligibilité, les pays et les coordonnées des contacts dans les différents pays dans lesquels l'essai clinique est mené. Il peut aussi préciser les sources de financement de l'essai. Dans ClinicalTrials.gov, elles sont répertoriées selon quatre catégories : « NIH », « Other U.S. Federal agency », « Industry » et « All others (individuals, universities, organizations) ». « NIH » est le sigle des National Institutes of Health, l'agence gouvernementale américaine qui supervise la recherche médicale et biomédicale. « Other U.S. Federal agency » désigne par exemple la Food and Drug Administration (FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, la principale agence fédérale américaine en matière de protection de la santé publique) ou le Département des Anciens Combattants des États-Unis.

En tenant compte des sources de financement, les évolutions sur la période 2008-2017 diffèrent. Ainsi, les essais cliniques interventionnels financés par les NIH accusent une légère baisse en dix ans, passant de 9 % en 2008 à 6 % en 2017 (*figure 3*). Il est observé une stagnation du nombre d'essais cliniques interventionnels financés par les autres agences fédérales américaines, à 2 % par an. Les plus importantes évolutions concernent les études interventionnelles financées par des individus, des universités ou des entreprises (courbe Financement « Autre ») et celles financées par des industriels. Les premières affichent une progression de + 17 % en dix ans, passant de 62 % en 2008 à 79 % en 2017. À l'inverse, la part des études interventionnelles financées par l'industrie montre une baisse de - 15 % en dix ans, passant de 35 % en 2008 à 20 % en 2017.

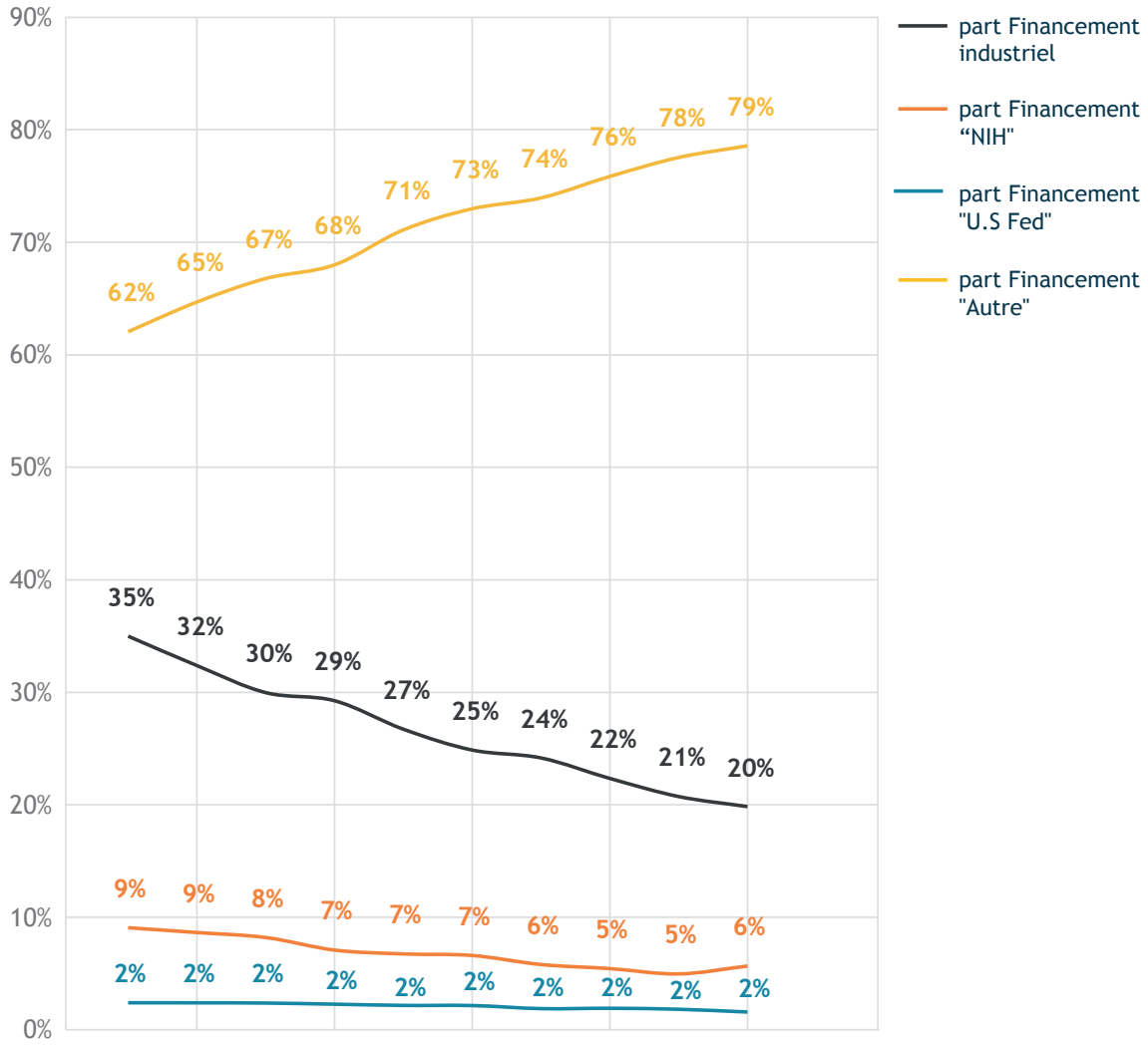


Figure 3 : Évolution par année (study start date) des parts des études interventionnelles dans le monde selon leur source de financement

3. POSITIONNEMENT DE LA FRANCE DANS LE MONDE

Sélectionner tous les essais cliniques interventionnels, toutes sources de financement confondues, qui ont au moins un centre investigateur dans un pays, démarrés entre 2008 et 2017, enregistrés dans ClinicalTrials.gov, permet d'établir le classement des États investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées. Cela permet aussi de connaître le positionnement de la France dans le monde.

À l'échelle mondiale, les États-Unis occupent la première place du classement depuis 2008 (*figure 4*). Ils déclaraient 5 447 essais cliniques interventionnels dans ClinicalTrials.gov en 2008 (soit 46 % des essais cliniques déclarés cette année-là), et enregistraient 7 306 essais cliniques interventionnels dans la base de données en 2017 (soit 38 %). L'Allemagne, qui se classait troisième en 2008 (907 essais cliniques interventionnels, 8 %) perd trois places, et se positionne en sixième du classement en 2017 (923 essais cliniques interventionnels, 7 %). La Chine fait une très forte progression, passant de la onzième place (380 études cliniques interventionnelles en 2008, 3 %) à la seconde place (1 438 cliniques interventionnelles en 2017, 8 %) en dix ans. La France, qui était quatrième en 2008 avec 852 essais cliniques interventionnels (7 %), occupe la troisième place du classement en 2017 (1 271 essais cliniques interventionnels, 7 %). Cela traduit une petite hausse du nombre d'essais cliniques interventionnels déclarés comme ayant au moins un centre investigateur en France enregistrés dans ClinicalTrials.gov (+ 419 études).

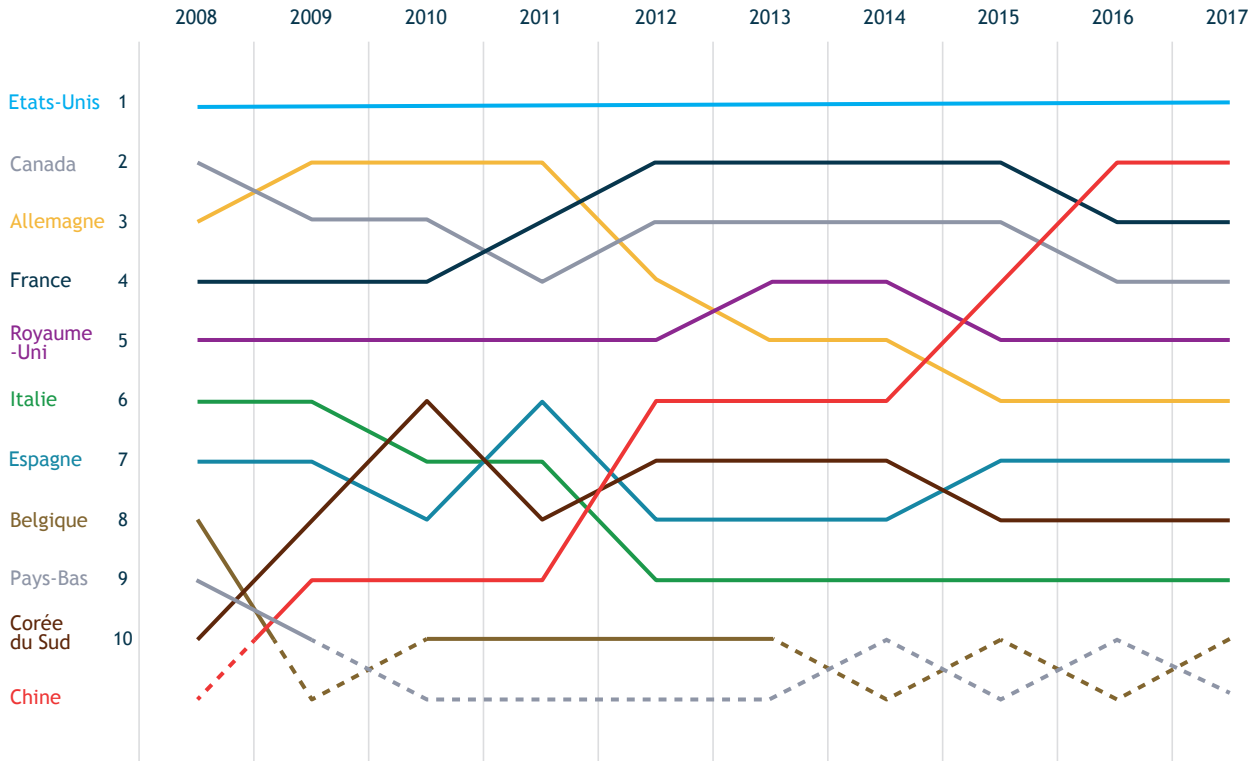


Figure 4 : Évolution du classement mondial des 10 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, tous financements confondus

ClinicalTrials.gov permet aussi de sélectionner les essais cliniques interventionnels selon leur source de financement. La figure 5 montre l'évolution du classement mondial des dix premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées entre 2008 et 2017, avec un financement industriel.

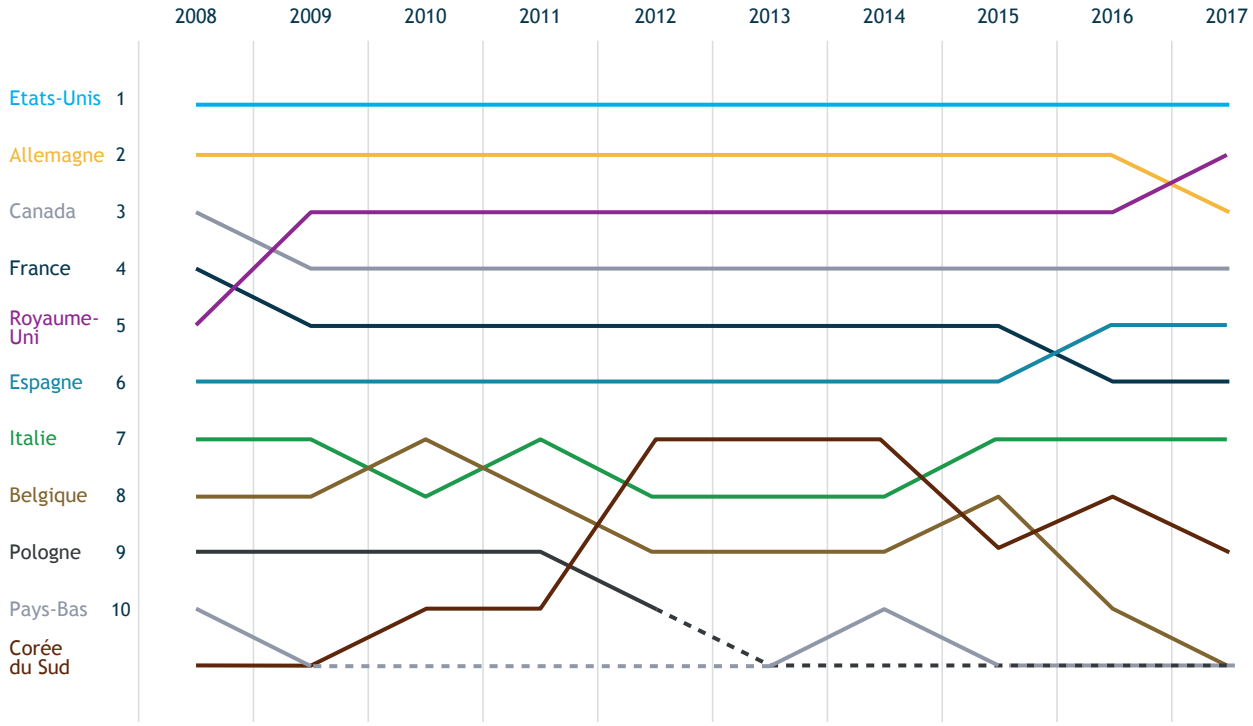


Figure 5 : Évolution du classement mondial des 10 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, financement industriel

Les États-Unis restent premiers de ce classement depuis 2008. Ils déclaraient 2 835 essais cliniques interventionnels en 2008 et 2 931 en 2017. Avec 725 essais cliniques interventionnels déclarées en 2017, le Royaume-Uni gagne trois places en dix ans et se classe deuxième. L'Allemagne a occupé la seconde place entre 2008 et 2016 (respectivement 706 et 709 essais cliniques interventionnels financés par l'industrie), pour se placer troisième en 2017 (661 essais cliniques). Entre 2008 et 2017, la France perd deux places : elle quitte la quatrième place qu'elle occupait en 2008 (505 essais cliniques) pour se placer à la sixième place du classement en 2017 (458 essais cliniques).

Que ce soit tous financements confondus ou seulement d'un point de vue industriel, les États-Unis dominent la recherche clinique interventionnelle mondiale selon les données ClinicalTrials. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que la FDA impose de déclarer les essais cliniques américains dans cette base de données.

Il est par ailleurs surprenant de constater que la France se classe 6ème sur les essais industriels, tout en maintenant une position au 3ème rang si on considère tous les essais et pas seulement les essais industriels. Cela signifie qu'elle participe de plus en plus à des études promues par d'autres institutions, notamment les promoteurs académiques, et en particulier les établissements de santé.

4. POSITIONNEMENT DE LA FRANCE EN EUROPE

Par la suite, l'analyse s'est intéressée à la position de la France par rapport aux autres pays d'Europe géographique, toutes sources de financements confondus (*figure 6*). Au cours de la période 2008-2017, les cinq mêmes pays se retrouvent dans le haut du classement. En 2017, la France est en tête (1 271 essais cliniques interventionnels enregistrés), devant le Royaume-Uni (1 177 essais cliniques interventionnels), l'Allemagne (923 études cliniques), l'Espagne (843 études cliniques) et l'Italie (702 essais cliniques).

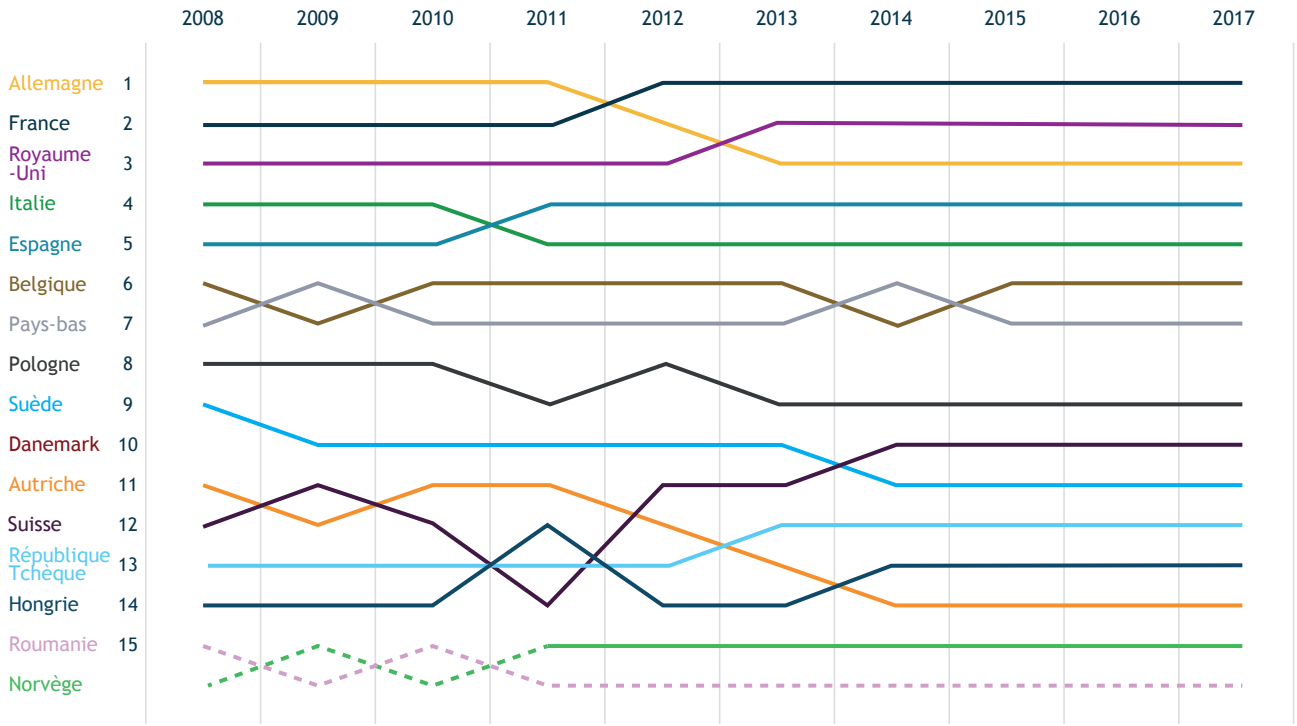


Figure 6 : Évolution du classement européen des 15 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, tous financements confondus

Le classement des pays selon le financement industriel diffère peu. En effet, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Italie se disputent les cinq premières places du classement, sur la période 2008-2017 (*figure 7*). En 2017, le Royaume-Uni occupe la première place (725 essais cliniques interventionnels à financement industriel), devant l'Allemagne (661 essais cliniques), l'Espagne (526 essais cliniques), la France (458 essais cliniques) et l'Italie (425 essais cliniques).

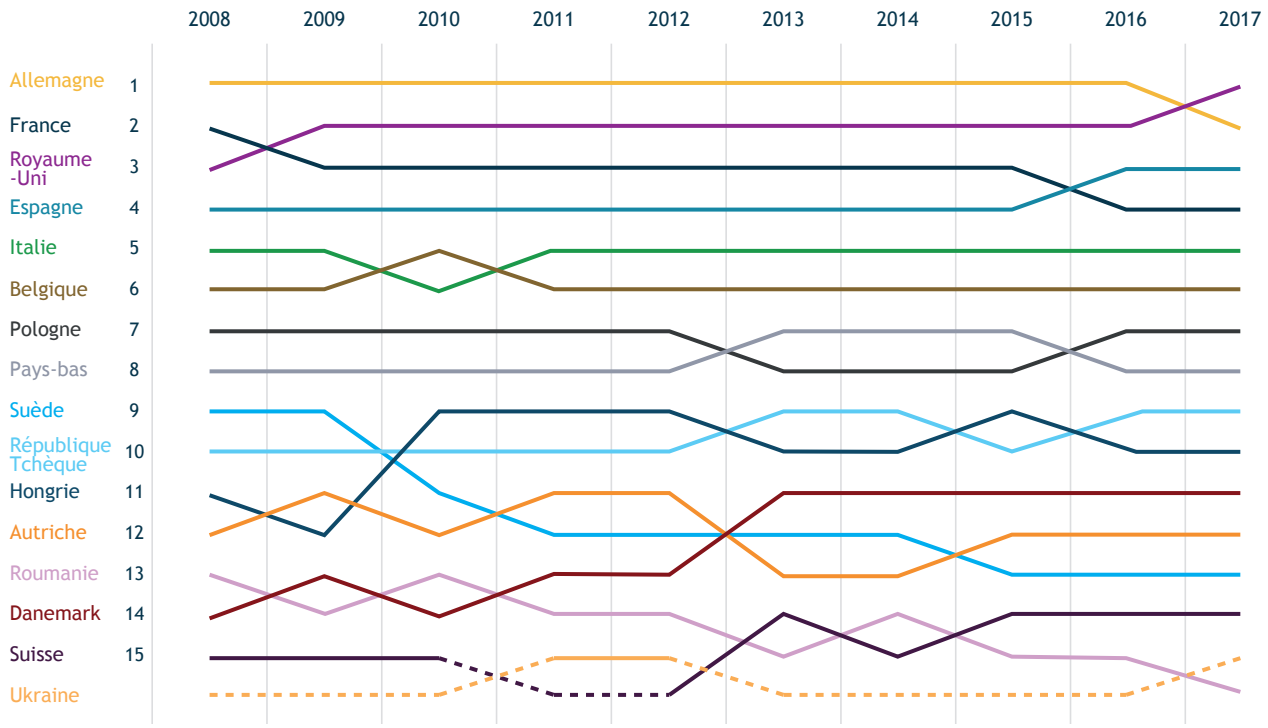


Figure 7 : Évolution du classement européen des 15 premiers pays investigateurs selon le nombre d'études cliniques interventionnelles déclarées sur la période 2008-2017, financement industriel

La France a enregistré 5 241 essais cliniques interventionnels à financement industriel sur la période 2008-2017, ce qui représente 13 % des essais cliniques interventionnels à financement industriel déclarés dans le monde sur la même période. Elle arrive après l'Allemagne (18 %) et le Royaume-Uni (16 %).

On retrouve à nouveau ce décalage entre le rang de la France évalué sur la promotion industrielle et le rang de la France évalué tous types de promoteurs confondus.

5. PROMOTION FRANÇAISE

La France a enregistré 15 459 essais cliniques dans ClinicalTrials.gov, entre 2008 et 2017, quel que soit le type (observationnel ou interventionnel), quel que soit le statut (en cours de recrutement, actif sans recrutement, complété, terminé, abandonné, inconnu), toutes promotions confondues (*figure 8*). Parmi ces essais cliniques, les CHU/CHR en ont enregistrés 7 186, les autres établissements de santé 1 529, les industriels 5 449 et les académiques 1 295.

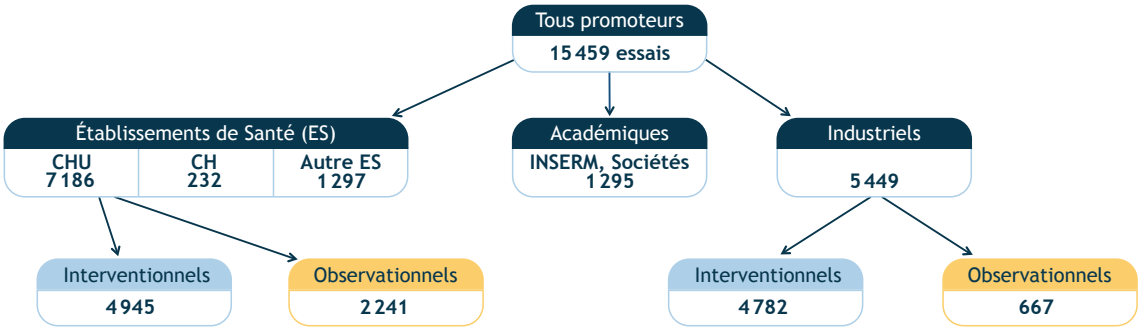


Figure 8 : Répartition des essais cliniques à participation française selon les promoteurs

Les CHU/CHR ont déclaré 4 945 études interventionnelles sur la période 2008-2017, contre 4 782 par les industriels, et 2 241 études observationnelles contre 667 par les industriels. Sur la période 2008-2017, environ 15 500 études ont été ouvertes en France. Sur ces 15 500 études, 5 450 sont promues par des industriels (35 %), 8 700 par des établissements de santé dont 7 200 (46 %) par des CHU/CHR (*figure 9*).

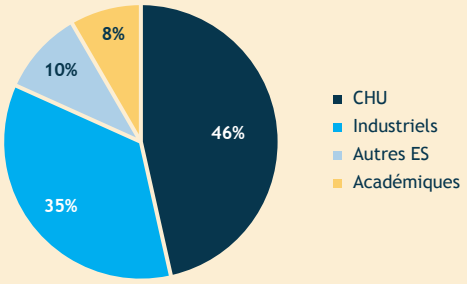


Figure 9 : Répartition des 15 500 des essais cliniques selon les promoteurs sur la période 2008-2017

Alors que le nombre d'études cliniques promues par les académiques et les établissements de santé autres que CHU/CHR augmente peu en dix ans (respectivement + 82 et + 162), le nombre des essais cliniques promus par les CHU/CHR a été multiplié par 3, passant de 364 en 2008 à 1 073 en 2017 (+ 709) (*figure 10*). Ces 1 073 études représentent 55 % des études démarrées en France en 2017 et déclarées dans ClinicalTrials.gov. Par contre, la tendance s'inverse pour le nombre d'études cliniques à promotion industrielle : il affiche une légère baisse en 2017 (- 54) par rapport à 2008. ClinicalTrials.gov distingue les études interventionnelles des études observationnelles, la notion de recherche clinique interventionnelle n'étant pas dans la base de données exactement transposable à la définition réglementaire en France.

Comme le montre la figure 10, la promotion des CHU/CHR est en hausse tandis que la promotion industrielle reste stable sur la période 2008-2017. Ces tendances se retrouvent aussi bien dans l'évolution du nombre d'études cliniques interventionnelles qu'observationnelles (*figure 11*). Le nombre d'essais cliniques interventionnels est passé de 272 en 2008 à 662 en 2017, soit une progression de + 390. Les CHU/CHR ont déclaré 411 essais cliniques observationnels en 2017, contre 92 en 2008, soit une augmentation de + 319. À l'inverse, l'industrie a enregistré 48 essais cliniques interventionnels en moins en 2017 (418) qu'en 2008 (466). Le nombre d'essais cliniques observationnels à promotion industrielle reste constant sur la période 2008-2017.

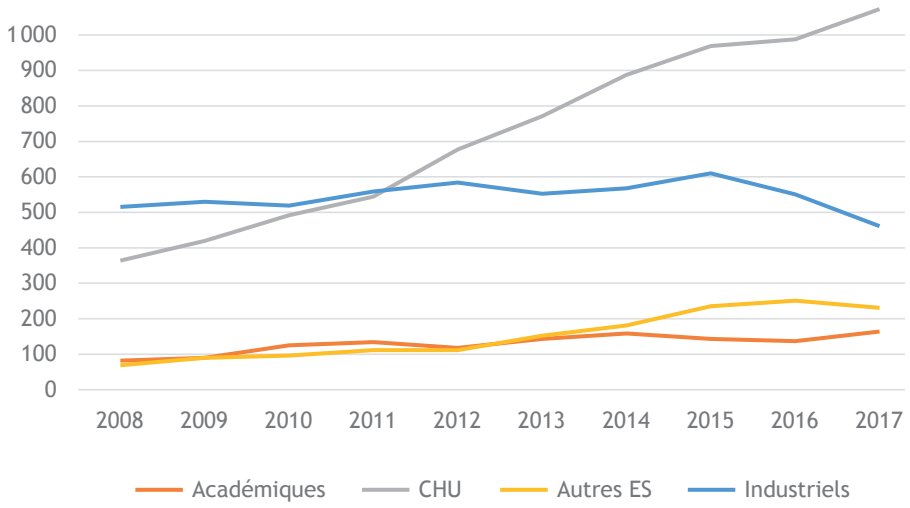


Figure 10 : Évolution du nombre d'essais cliniques selon leur promoteur sur la période 2008-2017

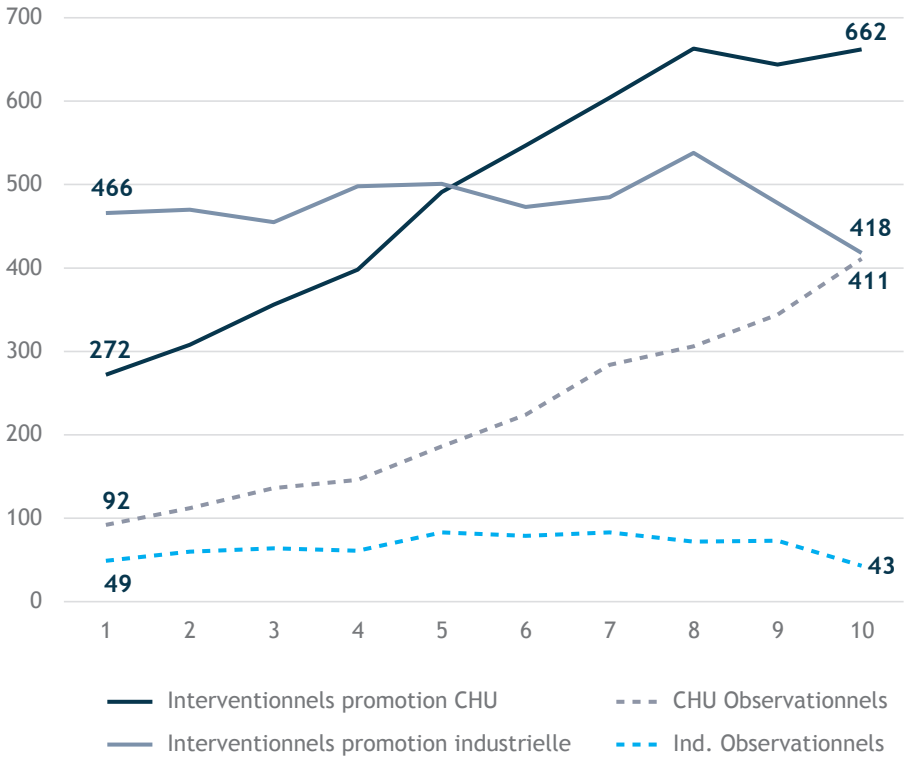


Figure 11 : Évolution du nombre d'essais cliniques promus par les CHU/CHR et par les industriels entre 2008 et 2017

Alors que 90 % de la recherche clinique industrielle porte sur les traitements, la recherche clinique interventionnelle promue par les CHU/CHR couvre un spectre plus large : les traitements (42 %, dont plus de 500 études de phases I et II), les études diagnostiques (19 %) ou encore les études plus fondamentales (Basic Science), notamment la recherche translationnelle (*figure 12*).

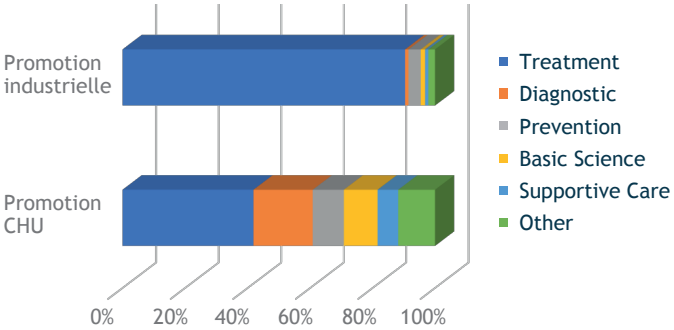


Figure 12 : Répartition des différents types de recherche clinique, selon le promoteur, sur la période 2008-2017

LA PROMOTION DANS LES CHU/CHR : DONNÉES SIGREC

Contrairement à la publication scientifique, la promotion d'études cliniques est une spécificité des établissements de santé. C'est pourquoi le ministère en charge de la santé a souhaité intégrer dans le modèle de financement de la recherche de ces établissements (financements MERRI) des indicateurs relatifs aux essais cliniques. Pour ce faire, le système SIGAPS a été complété en 2008 d'un logiciel de suivi informatisé des essais cliniques promus par les établissements de santé nommé SIGREC (Système d'Interrogation et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques). Sa finalité est de quantifier et de suivre l'ensemble des recherches interventionnelles promues par les établissements de santé. La plateforme SIGAPS/SIGREC est à ce jour installée dans plus de 500 établissements, et notamment les principaux établissements de santé ayant une activité de promotion.

Chaque établissement de santé enregistre dans SIGREC les études dont il assure la promotion. Il renseigne un certain nombre d'informations de nature diverse : type d'étude, identifiants (IDRCB, EudraCT, ClinicalTrials), méthodologie, dates… Il renseigne également la liste des centres investigateurs ainsi que les cumuls d'inclusions annuels, centre par centre. Ces données sont transmises deux fois par an (exports DGOS, en juin et octobre) à la Cellule Opérationnelle SIGAPS/SIGREC qui les utilise pour le calcul des indicateurs servant à la détermination des crédits MERRI des différents établissements.

Les données utilisées dans cette partie du rapport correspondent aux études promues par 32 établissements : les 30 CHU (27 CHU métropolitains et 3 CHU d'outre-mer) et les 2 CHR. Par fluidité, nous les désignerons par la suite par l'appellation « CHU/CHR ».

Ont été retenues dans l'analyse les études interventionnelles : les catégories Recherche Biomédicale (RBM) et Recherche en Soins Courants (RSC) de l'ancienne réglementation, ainsi que les études des catégories RIPH1 et RIPH2 de la nouvelle réglementation. Ne sont considérées que les études actives, correspondant aux études ayant inclus des patients sur la période 2008-2017. Sur la base de ces critères, nous avons identifié pour la période considérée, 7955 études promues par les CHU/CHR.

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre de tableaux et graphiques détaillant les caractéristiques de ces études.

1. ÉTUDES CLINIQUES ACTIVES, NOUVELLES ÉTUDES CLINIQUES

La figure 13 présente la cinétique, par année du nombre d'études autorisées, la figure 14, le nombre d'études actives (études avec inclusion dans l'année). On remarque que le nombre d'études actives (*figure 14*) a fortement augmenté jusqu'en 2014 puis tend à se stabiliser autour de 2 500 études par an.

Le nombre de nouvelles études a lui aussi augmenté au cours du temps pour se stabiliser autour de 800 nouvelles études par an. On peut s'interroger sur le faible nombre de nouvelles études en 2016 et surtout 2017. Cet artefact s'explique par le fait que de nombreux CHU/CHR déclarent dans SIGREC leurs études au démarrage des inclusions. Or, entre la date d'autorisation et les premières inclusions, il peut se passer plusieurs mois. On remarque également que le nombre d'études actives est environ trois fois le nombre de nouvelles études, ce qui traduit le fait que les inclusions sont réalisées en général sur plusieurs années.

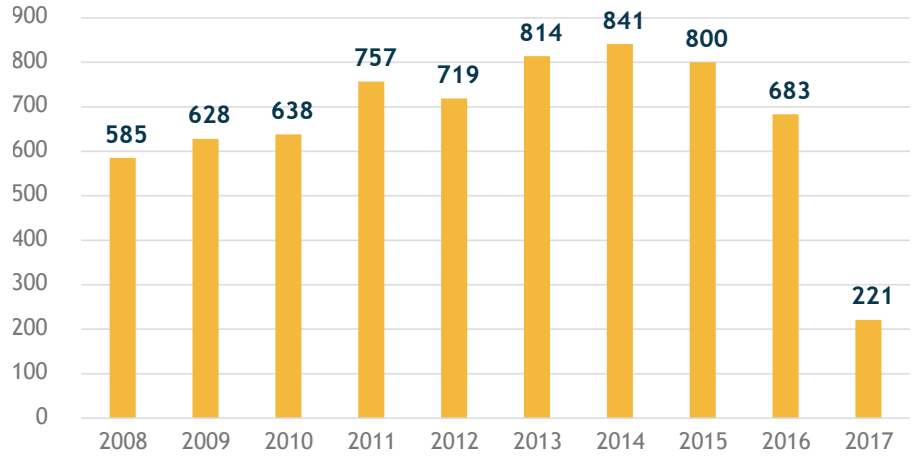


Figure 13 : Nombre d'études autorisées par année, sur la période 2008-2017

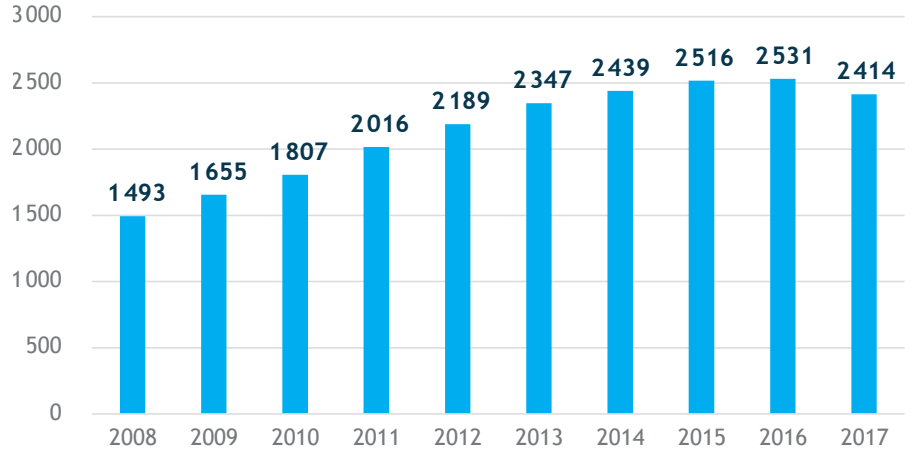


Figure 14 : Nombre d'études actives sur la période 2008-2017

2. TYPOLOGIE

Indispensables à la progression des connaissances et des thérapeutiques, les essais cliniques en France sont soumis à une procédure législative d'encadrement depuis 1988, date de publication de la loi Huriet-Sérusclat.

Cette loi a profondément modifié la pratique de la recherche médicale en France [8]. Elle instaure une protection des patients et des sujets sains participant à la mise en œuvre d'une recherche biomédicale. Elle apporte de nouvelles exigences scientifiques et méthodologiques pour l'évaluation des médicaments. Elle change radicalement le statut de l'investigateur et les responsabilités du promoteur en reconnaissant des droits aux personnes sujets d'expérimentation, qui seront finalement précisés par la loi relative à la politique de santé publique de 2004 [9]. Le corpus législatif oblige les investigateurs à fournir toutes les informations nécessaires avant le début d'une étude afin d'obtenir le consentement écrit des patients. Il contraint le promoteur à souscrire une assurance spécifique et à déclarer à l'autorité de tutelle l'intention de la recherche dans un souci de sécurité et de transparence. Dans le cadre de la loi de 1988, toute recherche biomédicale devait être soumise à un comité consultatif de la protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB).

La loi distinguait d'emblée deux types de recherches : celles « dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête », dénommées « recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct », d'une part et « toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non », dénommées « sans bénéfice individuel direct », d'autre part.

Initialement conçue pour encadrer la recherche sur le médicament, la loi de 1988 ne correspondait pas à la réalité du terrain. C'est alors que la loi de 2004 a supprimé la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct, introduisant une procédure allégée pour les « recherches portant sur les soins courants », tout en renforçant les procédures d'autorisation et de contrôle et en amplifiant les missions et responsabilités des promoteurs.

Cependant, les dispositions relatives à la recherche portant sur les soins courants demeuraient insuffisamment allégées et les recherches non interventionnelles restaient hors champ.

En étendant le champ de la loi aux recherches non interventionnelles (aussi appelées observationnelles), la loi du 5 mars 2012, dite loi Jardé [10], unifie les différentes catégories de recherche existantes dans un ensemble unique : la « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH). La loi identifie désormais au sein de cet ensemble trois catégories de recherches selon le niveau de risque et les contraintes encourues par la personne qui s'y prête : les recherches interventionnelles avec risque supérieur au risque minime (RIPH1), celles qui ne comportent qu'un risque minime et une contrainte faible (RIPH2) et les recherches non interventionnelles (RIPH3). Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contrainte réglementaire et les conditions de recueil du consentement sont différents et modulés en fonction du risque.

Le tableau 1 fournit la répartition des études actives sur les dix dernières années. On remarque une forte proportion de recherches biomédicales et en moindre mesure de recherches en soins courants donc dépendant encore de la loi Huriet-Sérusclat. Seuls 3 % des études relèvent de la nouvelle réglementation, ce qui est normal, la loi Jardé étant devenue applicable fin 2016.

Typologie étude	Nombre d'études	Part
RBM	6789	85,3%
RSC	917	11,5%
RIPH1	95	1,2%
RIPH2	154	1,9%
TOTAL	7955	

Tableau 1 : Typologie de la recherche clinique en France

La figure 15 permet d'apprécier les évolutions respectives des recherches biomédicales et des recherches en soins courants au cours du temps. On observe un fort accroissement des recherches en soins courants au cours du temps.

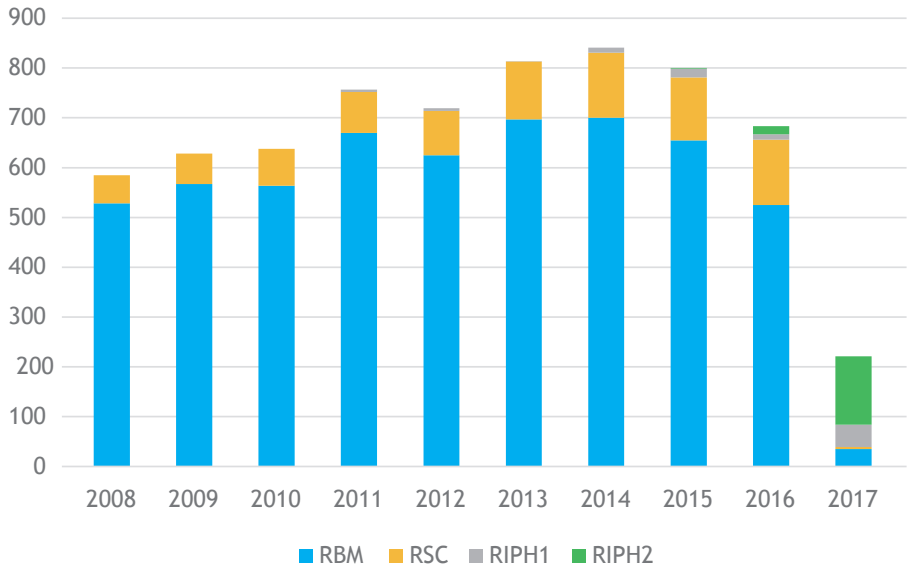


Figure 15 : Répartition des essais cliniques selon leur typologie

3. ÉTUDES MONOCENTRIQUES OU MULTICENTRIQUES

Dans SIGREC, le promoteur déclare la liste des centres et si l'étude est monocentrique ou multicentrique. Si l'étude est multicentrique, on peut préciser son caractère national ou international.

Au cours de la période 2008-2017, 53,1 % (4228) des études étaient monocentriques et 46,9 % (3727) multicentriques (*tableau 2*).

Étude	Nombre d'études	Part
Monocentrique	4228	53,1 %
Multicentrique	3727	46,9 %
Total	7955	

Tableau 2 : Répartition des études selon leur caractère monocentrique ou multicentrique

Parmi les 3727 études multicentriques, 233 (3 %) sont internationales. Sur l'ensemble de ces études multicentriques internationales, 18,45 % sont de phase I ou II (43 études) ; 13,30 % sont des études en soins courants (31 études) ; 41,20 % ont un financement DGOS (96 études) ; 53,22 % portent sur des médicaments (124 études) ; 10,73 % portent sur des dispositifs médicaux (25 études) ; et 13,30 % concernent des produits classés « Hors produit de Santé » (31 études). En termes de nombre de centres ayant inclus des patients, 43,35 % de ces études se répartissaient sur 1 à 5 centres (101 études) ; 40,34 % sur 6 à 20 centres (94 études) et 16,31 % sur plus que 20 centres (38 études). Une analyse par année montre que ces taux sont relativement stables au cours du temps (voir annexe).

Il arrive qu'une étude envisagée comme multicentrique au démarrage se termine avec un seul centre ayant inclus des patients. Une autre définition, employée par la DGOS pour le calcul des indicateurs, consiste à considérer une étude comme multicentrique si plusieurs centres ont inclus des patients dans l'étude. Si on s'intéresse au nombre de centres avec inclusions (*tableau 3*), on remarque que, sur la base de ce critère, le nombre d'études monocentriques est relativement plus élevé, passant de 53,1 % à 60,7 %.

Nombre de centres	Nombre d'études	Part
1	4825	60,7 %
2 à 5	1680	21,1 %
6 à 10	688	8,6 %
11 à 20	490	6,2 %
21 et plus	272	3,4 %
Total	**7955**	

Tableau 3 : Répartition par nombre de centres avec inclusions

4. OBJET ET NATURE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Si on analyse l'objet et la nature des recherches (*tableaux 4 et 5*), on remarque que les CHU/CHR réalisent en majorité des études « Hors Produits de Santé ». Les études sur le médicament ne représentent que 20% de leurs recherches. Les études sur les dispositifs médicaux représentent environ 15% de leurs études.

Parmi les 1682 études portant sur un médicament, on retrouve 33% d'études de phase I ou II, taux à peu près constant sur la période 2008-2017. Les études de phase I ou II représentent 8% du total des études promues par les CHU/CHR.

La majorité des études promues par les CHU sont de nature thérapeutique (*tableau 5*). Ce résultat n'est pas étonnant, l'hôpital ayant vocation à expérimenter et valider de nouveaux traitements ou prises en charge thérapeutiques. 24% des études sont de nature physiopathologique : ce chiffre traduit l'implication des CHU/CHR dans la recherche translationnelle et donc la nécessité de mieux comprendre les mécanismes d'une pathologie afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques. On remarque aussi que les CHU/CHR ont été promoteurs, sur la période considérée, de plus de 1000 études diagnostiques.

Objet	Nombre d'études	Pourcentage
Hors produit de Santé	2130	26,8%
Médicament	1682	21,1%
Dispositif Médical	1150	14,5%
Autre*	3153	39,6%

** Alicament / Nutrition ; Chimiothérapie anticancéreuse / Thérapie ciblée ; Chirurgie ; Curiethérapie ; Endoscopie ; Imagerie ; Immunothérapie ; Radiothérapie ; Soins de support ; Thérapeutique chirurgicale ; Thérapie cellulaire ; Thérapie génique ; …*

Tableau 4 : Répartition Objet de la Recherche

Nature	Nombre d'études	Pourcentage
Thérapeutique	2181	27,4%
Physiopathologie	1905	23,9%
Diagnostique	1084	13,6%
Autre*	3762	47,3%

** Dépistage ; épidémiologie ; génétique ; pharmacologie ; physiologie ; prévention ; pronostique ; Sciences Humaines et sociales ; …*

Tableau 5 : Répartition Nature de la Recherche

5. FINANCEMENT DES ÉTUDES

La conception, la mise en place, le suivi et l'analyse d'une étude clinique peuvent être couteux, surtout si cette étude est complexe (de phase précoce par exemple) et déployée dans de nombreux centres. Dès lors, ce type d'étude requiert un budget spécifique.

Dans ce cas, le coordonnateur doit trouver un financement suffisant pour couvrir les coûts de l'étude. Ces financements peuvent être de différentes natures :

- Les appels à projets de la DGOS (Programme Hospitalier de Recherche Clinique (dans toutes ses déclinaisons)), Programme de Recherche sur la Performance du Système de Soins, Programme de Recherche Médico-Economique, …) ;
- Les appels à projets de l'Agence Nationale de la Recherche ;
- Les financements de collectivités locales (Région, Agences Régionales de Santé, …) ;

- Les financements caritatifs ou de mécénat: Ligue, ARC, Fondations, Sociétés savantes, Associations de patients…
- Les appels d'offres internes ;
- Les appels à projets de l'Union européenne (H2020 notamment) ;
- Les partenariats industriels.

Les appels à projets de la DGOS représentent un financement important. En 2018, le PHRC National représentait 66,2 millions d'euros. Le PHRC Interrégional a permis de verser 24,8 millions d'euros en 2017. Il ressort ainsi que 30 % des études analysées dans ce rapport ont été financés par la DGOS.

On remarque que les PHRC National et Interrégional représentent presque 80 % des financements accordés (*tableau 6*), le PHRC Cancer 9 %, le reste étant réparti sur les autres appels à projets de la DGOS.

Financement DGOS	Nombre d'études	Part dans DGOS
PHRC National	971	39,9 %
PHRC Interrégional	939	38,6 %
PHRC Cancer	219	9,0 %
Autre (PHRIP ; P-STIC ; PREPS ; PRME ; PRT ; PREQHOS ; SERI ; PHRI ; …)	302	12,4 %

Tableau 6 : Répartition des appels à projets de la DGOS

Parmi les 70 % d'études non financées par un appel à projets de la DGOS (*tableau 7*), on retrouve plus de 3 000 études financées sur fonds propres, 572 études par un partenariat industriel et 508 études financées par un organisme à but non lucratif.

Financements NON DGOS	Nombre d'études	Part dans non DGOS
Fonds propres	3 011	54,5 %
Industriels	572	10,4 %
Organismes à but non lucratif	508	9,2 %
EPST	391	7,1 %
Autres (Fondations ; Fonds européens ; Associations ; InCA ; …)	1 041	18,8 %

Tableau 7 : Répartition des financements hors appels à projets de la DGOS

6. INCLUSIONS

Année d'inclusion	Nombre inclusions	Total inclusions
2008	1493	75007
2009	1655	96091
2010	1807	113293
2011	2016	105909
2012	2189	121296
2013	2347	122564
2014	2439	139046
2015	2516	217454
2016	2531	234944
2017	2414	191614

Le tableau 8 fournit, pour chaque année, le nombre d'études actives ainsi que le nombre de patients inclus dans ces études.

Tableau 8 : Nombre de patients inclus dans les études actives par année

On remarque (*figure 14*) que le nombre d'études actives se stabilise après 2014 autour de 2500. On observe également une augmentation régulière du nombre de patients inclus dans les études promues par un CHU/CHR. Prudence toutefois dans l'interprétation des données d'inclusion car certaines études diagnostiques, prévues pour inclure plusieurs milliers de patients, peuvent biaiser les données. C'était le cas en 2015 et 2016 avec une étude ayant réalisé presque 100000 inclusions de patients la première année et autant la deuxième année (*figures 16 et 17*).

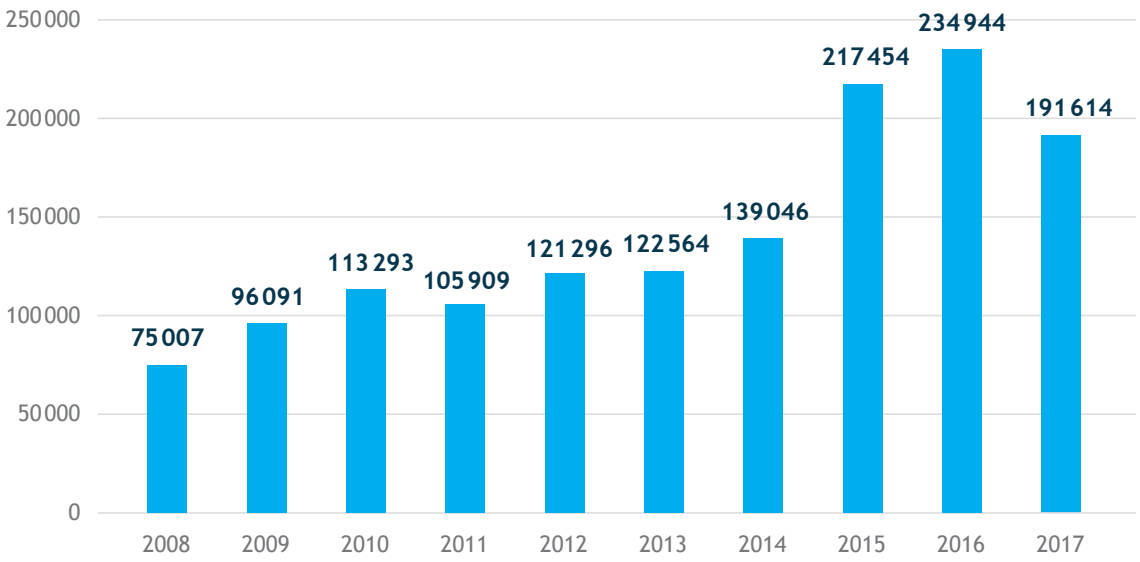


Figure 16 : Nombre de patients inclus dans les études promues par un CHU/CHR

La distribution des inclusions n'est pas symétrique et la notion de moyenne a peu de sens. Avec ce type de distribution, il est préférable d'utiliser des indicateurs tels que la médiane et les quartiles. On peut également utiliser les percentiles.

Le tableau 9 fournit les percentiles d'inclusion pour chaque année. Si on détaille l'année 2008, on voit que 25 % des études avaient entre 1 et 5 inclusions (Q1 = premier quartile), 25 % entre 5 et 16 inclusions (médiane à 16). Le 3ème quartile est à 43, ce qui signifie que 25 % des études ont entre 16 et 43 inclusions en 2008. 10 % des études ont plus de 104 inclusions, 5 % plus de 184. Enfin, on remarque que seul 1 % des études ont plus de 460 inclusions en 2008, avec un maximum de 4713 inclusions.

Année d'inclusion	N	Min	Q1	Médiane	Q3	P90	P95	P99	Max
2008	1493	1	5	16	43	104,4	184	460,44	4713
2009	1655	1	6	16	43	102	180,6	779,44	6148
2010	1807	1	6	15	40	109,4	200	706,42	10949
2011	2016	1	6	15	39	100	181,25	536,95	7281
2012	2189	1	6	16	40	100	184	626,48	15615
2013	2347	1	6	16	40	96	160,7	641,54	7670
2014	2439	1	6	16	41	95	173	577,96	13913
2015	2516	1	6	17	39	103	180,5	569,35	90162
2016	2531	1	6	16	38	100	176,5	670,3	97693
2017	2414	1	5,25	15	40	105,7	205,75	961,1	24443

Tableau 9 : Analyse des inclusions

L'analyse du tableau 9 montre que les quartiles ont peu évolué en dix ans, avec une médiane de 16 inclusions par an et par étude. On remarque également que chaque année il existe des études à grand volume d'inclusions. Si on veut analyser la progression des inclusions, il est important d'isoler ces études qui ont un impact important sur la somme.

	P100		≤ P99		>P99		
Année	Nombre d'études	Total inclusions	Nombre d'études	Total inclusions	Nombre d'études	Total inclusions	Part
2008	1493	75007	1478	55656	15	19351	25,8%
2009	1655	96091	1638	65461	17	30630	31,9%
2010	1807	113293	1788	72556	19	40737	36,0%
2011	2016	105909	1995	74 883	21	31026	29,3%
2012	2189	121296	2167	80389	22	40907	33,7%
2013	2347	122564	2323	85532	24	37032	30,2%
2014	2439	139046	2414	90966	25	48080	34,6%
2015	2516	217454	2490	94196	26	123258	56,7%
2016	2531	234944	2505	95162	26	139782	59,5%
2017	2414	191614	2389	102803	25	88811	46,3%

Tableau 10 : Analyse des inclusions en isolant les études ayant un grand volume d'inclusions

L'identification des 1% d'études ayant les plus grands nombres d'inclusions permet d'analyser séparément les études ayant un nombre d'inclusions inférieur ou supérieur au 99ème percentile des inclusions. Le tableau 9 montre qu'il est très important d'isoler ces études car, bien que s'agissant de peu d'études (1% des études, soit entre 20 et 30 études par an), elles peuvent représenter jusqu'à plus de 50% des inclusions réalisées au cours d'une année.
On remarque que même en isolant ces études (*tableau 10*), le nombre d'inclusions a tendance à augmenter régulièrement au cours du temps (environ 56000 en 2008, versus 103000 en 2017). On observe également cette tendance sur la figure 17.

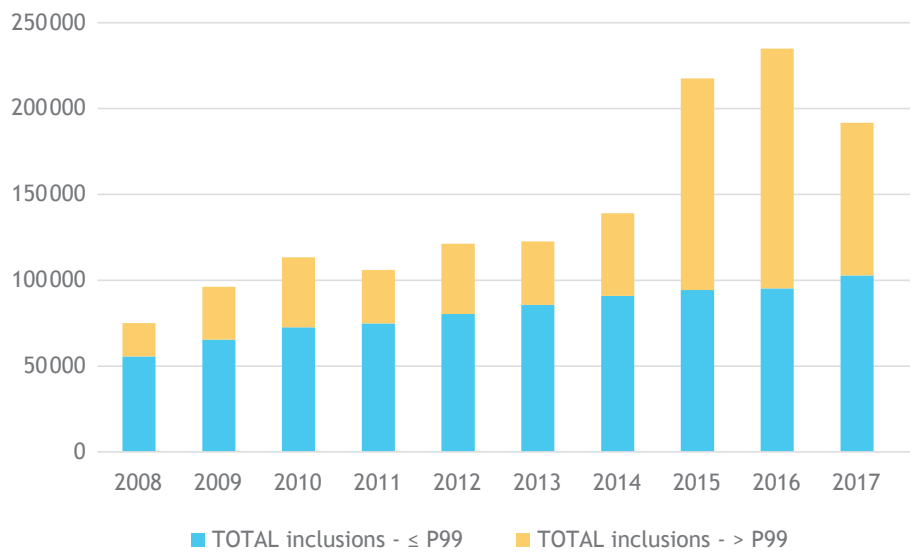


Figure 17 : Nombre de patients inclus en isolant les études dont le nombre d'inclusions est supérieur à P99

7. FINANCEMENT DGOS

L'analyse des sources de financement a montré qu'environ 30% des études ont bénéficié d'un financement à la suite de leur réponse à un appel à projets de la DGOS. C'est pourquoi il nous paraît important de réaliser un focus sur ces études.

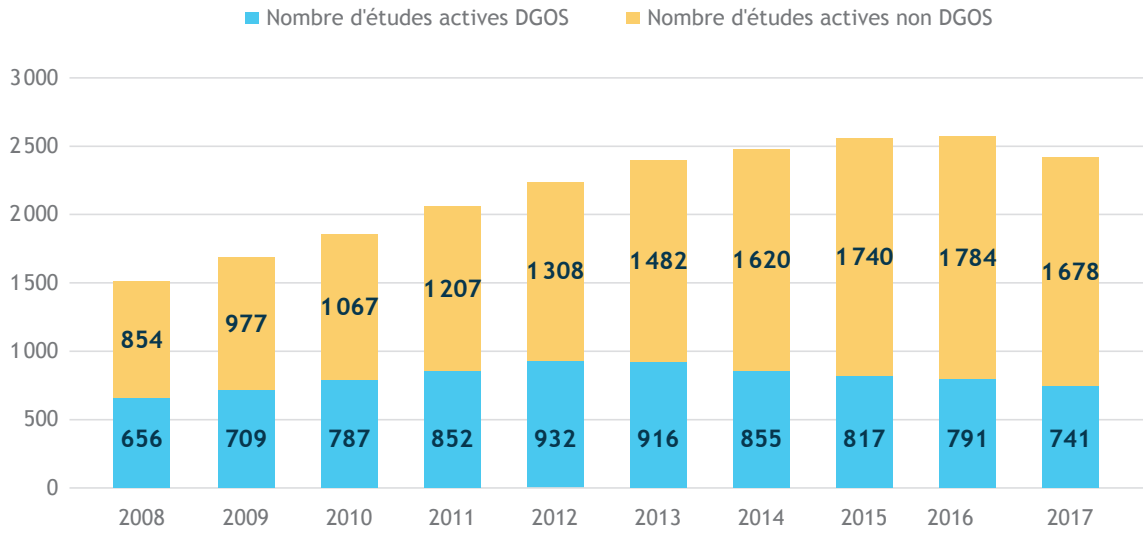


Figure 18 : Nombre d'études actives avec et sans financement DGOS

La figure 18 montre qu'environ 800 études actives par an ont bénéficié d'un financement de la DGOS. On remarque également que ces études sont en grande proportion (73%) multicentriques, avec un nombre de centres recruteurs élevé (*tableau 11*).

	Tout type de financement		DGOS		NON DGOS	
Nombre des centres	**Nombre d'études**	**Part**	**Nombre d'études**	**Part**	**Nombre d'études**	**Part**
1 centre	4825	60,7%	668	27,5%	4157	75,3%
2 à 5 centres	1680	21,1%	783	32,2%	897	16,2%
6 à 10 centres	688	8,6%	441	18,1%	247	4,5%
11 à 20 centres	490	6,2%	337	13,9%	153	2,8%
Plus de 20 centres	272	3,4%	202	8,3%	70	1,3%
TOTAL	**7955**		**2431**		**5524**	

Tableau 11 : Analyse du caractère monocentrique ou multicentrique des études, selon leur financement

28 % des études ayant reçu un financement de la DGOS portent sur le médicament et 40 % sont à visée thérapeutique. Cela confirme la volonté des pouvoirs publics de financer des études ayant un impact rapide sur la prise en charge des patients.

Depuis 2011 le nombre d'inclusions des études financées par la DGOS reste stable, avec en moyenne 40 000 inclusions par an. En revanche, on remarque une augmentation en continu du nombre d'inclusions par an pour les études non financées par la DGOS (*figure 19*).

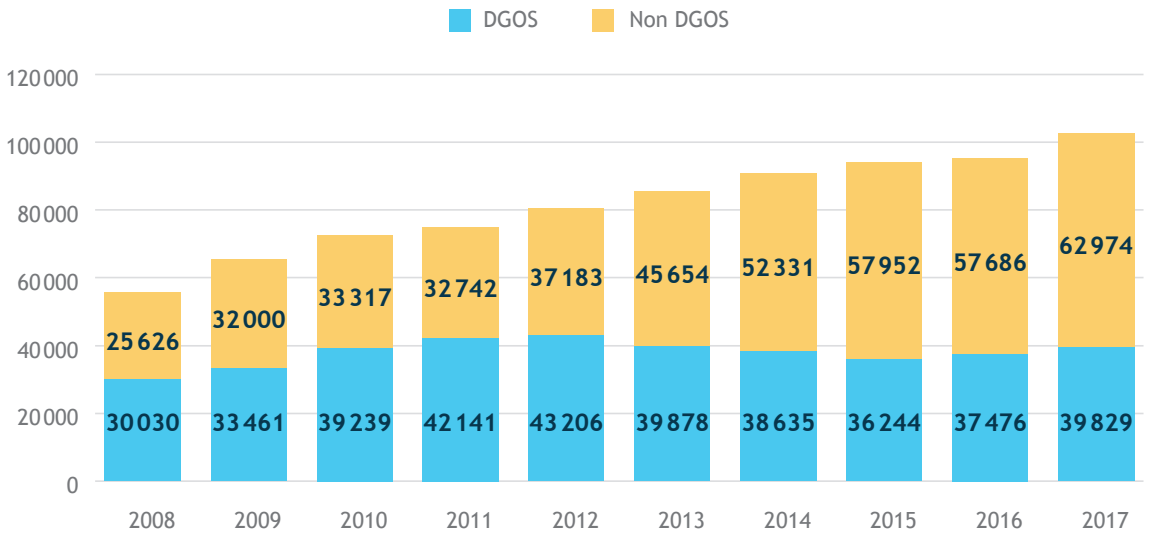


Figure 19 : Nombre d'inclusions selon le financement, en isolant les études du percentile supérieur à P99

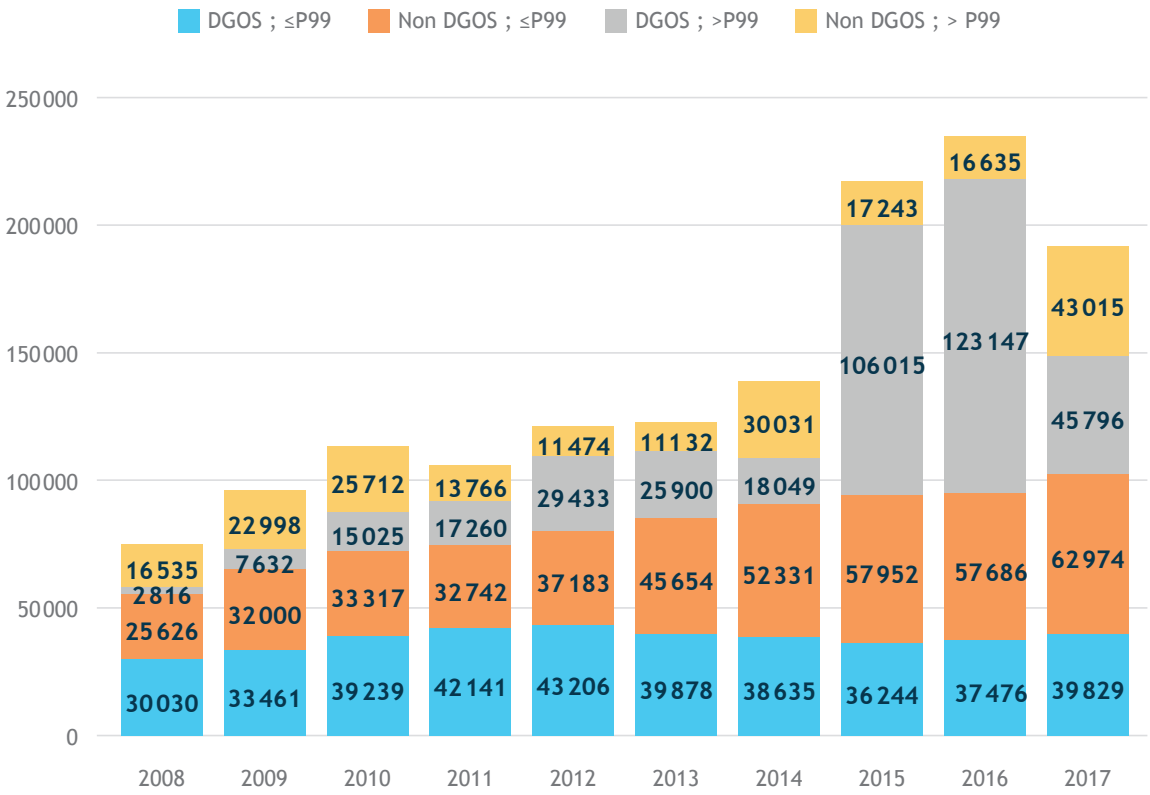


Figure 20 : Nombre d'inclusions par année avec distinction financement DGOS/financement Non DGOS et ≤P99/>P99

La figure 20 montre que la DGOS finance également des études à grand volume d'inclusions : par exemple, l'étude DEPISTREC (NCT02244450, 187 855 inclusions sur deux ans), portant sur l'utilité d'un dépistage néonatal généralisé des Déficits Immunitaires Combinés Sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie qui a bénéficié d'un financement PRME.

Enfin, si on regarde les études actives selon leur année d'autorisation et les années d'inclusions (*tableau 12*), on constate que les inclusions peuvent démarrer dès l'année d'autorisation avec un pic de recrutement de patients durant les deux années suivant l'année d'autorisation. Cependant, les inclusions peuvent continuer pendant de nombreuses années après l'année d'autorisation de l'étude.

	Année autorisation									
Année d'inclusions	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**
N	298	297	289	351	340	390	357	315	294	221
N+1	516	547	549	674	641	723	729	705	626	-
N+2	446	464	481	563	527	613	605	597	-	-
N+3	327	333	352	400	382	453	424	-	-	-
N+4	183	226	225	255	242	265	-	-	-	-
N+5	101	121	132	138	136	-	-	-	-	-
N+6	51	66	67	76	-	-	-	-	-	-
N+7	24	36	34	-	-	-	-	-	-	-
N+8	14	18	-	-	-	-	-	-	-	-
N+9	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 12 : Études actives : année autorisation / année inclusions

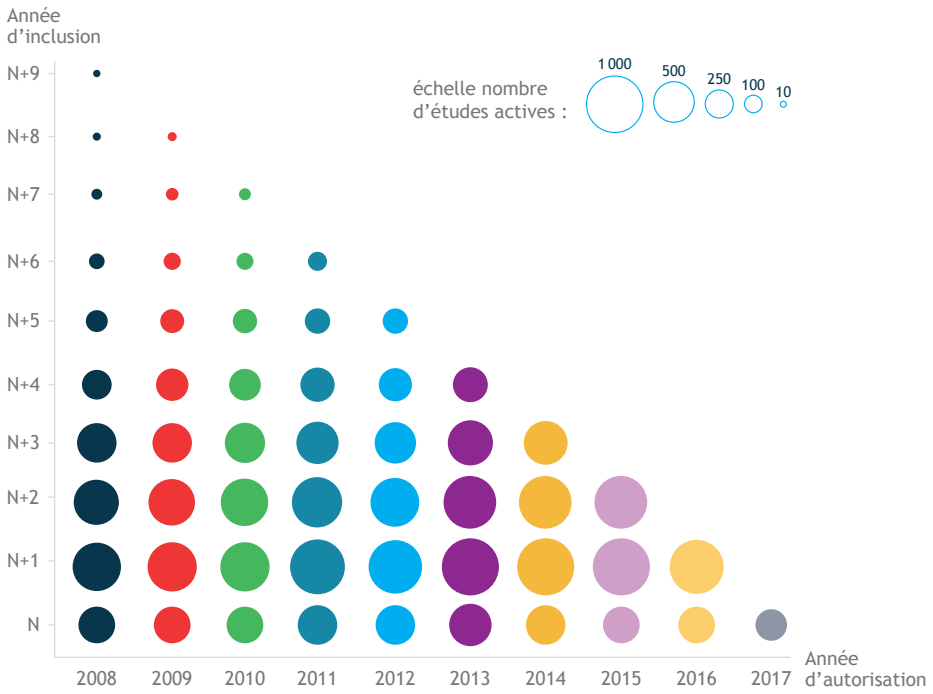


Figure 21 : Volumes d'inclusions et durée des études

La figure 21 montre que les études commencées l'année de l'obtention de leur autorisation ont une majorité d'inclusions l'année suivant leur démarrage. La durée d'une étude peut aller jusqu'à douze ans, avec une majorité d'inclusions en deux à quatre ans. Le nombre d'études actives reste à peu près stable sur la période 2008-2017, autour de 2 500.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

La publication des résultats d'un essai clinique est primordiale car elle permet d'accroître les données disponibles sur une pathologie ou de modifier la prise en charge des patients. En général, la publication des résultats se fait par le biais d'un article scientifique. Ce processus est long et, le plus souvent, la publication n'est disponible qu'un à deux ans après la fin des inclusions.

Depuis 2012, la publication des résultats des essais cliniques est obligatoire en Europe dans les douze mois suivant la fin des inclusions [11]. En pratique, cette obligation est peu respectée. En avril 2019, la base EudraCT comprenait un total de 57 687 essais cliniques, dont 27 093 achevés [12]. Sur ces derniers, 18 432 auraient dû afficher des résultats. Pourtant, ce n'était pas le cas pour 5 855 d'entre eux (environ 32 %). Les situations problématiques sont davantage constatées pour les essais promus par des sponsors académiques (23,6 % de résultats mis en ligne vs 77,2 % pour les promoteurs dits « commerciaux »).

De même, l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la Commission européenne et le réseau des directeurs d'agences du médicament nationales estiment que « les essais cliniques sont les principaux moteurs de l'innovation médicale et du progrès en matière de soins et de prévention des maladies. La sous-déclaration des essais cliniques dont l'issue est positive peut entraîner des redondances potentiellement évitables dans la conduite des essais cliniques et compromettre l'efficience économique et scientifique de la recherche clinique. Les essais cliniques négatifs non déclarés peuvent quant à eux avoir des conséquences néfastes pour la santé publique. »

1. RECENSEMENT DES PUBLICATIONS

La déclaration des résultats dans ClinicalTrials.gov étant peu effectuée, nous avons cherché à identifier les publications réalisées dans le cadre des 7 955 études promues par les CHU/CHR.

SIGAPS recense toutes les publications réalisées par un établissement et SIGREC toutes les études dont l'établissement assure la promotion. En 2017, un module a été développé dans l'objectif d'associer les publications relatives à un essai clinique, parmi lesquelles une publication qui décrit les résultats obtenus sur le critère de jugement principal : la publication princeps. En pratique, deux cas sont possibles :

- Une publication a un NCT. Dans ce cas, le logiciel cherchera à associer la publication à une étude SIGREC qui contient le même NCT. Si l'étude est retrouvée, l'association est faite automatiquement. Il reste à préciser si la publication est princeps ou non et valider l'association. Une interface permet de visualiser les associations PMID-EC sur la base des NCT.
- Beaucoup d'études anciennes n'ont pas été déclarées à ClinicalTrials.gov. L'association des publications ne pourra donc pas se faire via le NCT. On peut cependant, pour toute étude présente dans SIGREC, associer manuellement une ou plusieurs publications.

Malheureusement, on remarque que peu d'associations manuelles ont été réalisées et que la grande majorité des publications recensées l'ont été via le NCT.

Une analyse, réalisée sur les 7955 études actives en 2008-2017 (*tableau 13*), montre que le taux d'enregistrement dans ClinicalTrials.gov est passé de 33,85% en 2008 à 88,69% en 2017.

Année autorisation	Nombre d'études totales	Nombre d'études actives avec NCT	% études avec NCT
2008	585	198	33,85%
2009	628	304	48,41%
2010	638	406	63,64%
2011	757	536	70,81%
2012	719	547	76,08%
2013	814	665	81,70%
2014	841	736	87,51%
2015	800	736	92,00%
2016	683	599	87,70%
2017	221	196	88,69%

Tableau 13 : Taux d'enregistrement des études cliniques de SIGREC dans ClinicalTrials.gov

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette augmentation du nombre d'études avec NCT :

- L'enregistrement est devenu obligatoire à partir de 2013 pour toutes les études ayant bénéficié d'un financement de la part de la DGOS. Ces études représentent 30% des études promues par les CHU/CHR [13] ;
- Toutes les revues membres de l'International Committee of Medical Journal Editors demandent, au moment de la publication de l'étude, un numéro d'enregistrement dans une base internationale publique, la plus utilisée étant ClinicalTrials.gov [3] ;
- L'utilisation, dans les enquêtes PIRAMIG, des numéros d'enregistrement NCT.

Si l'investigateur a bien fourni dans l'article le numéro d'enregistrement NCT de l'étude, on le retrouve alors dans le résumé PubMed ou dans un champ spécifique. Les bases PubMed et ClinicalTrials.gov étant toutes deux gérées par la National Library of Medicine (NLM), il existe des passerelles entre ces deux bases. À terme, on disposera donc automatiquement des publications associées aux essais. Parmi les 7955 études promues sur la période 2008-2017, beaucoup sont encore actives et seulement les anciennes études peuvent avoir donné lieu à publication. Or le taux d'enregistrement dans ClinicalTrials est faible sur les premières années de l'étude.

L'utilisation des associations Essais Cliniques-PMID n'est donc pas suffisamment fiable pour évaluer la production scientifique associée à l'activité de promotion. Nous avons donc envisagé une autre approche en demandant à l'ensemble des 32 CHU/CHR de nous communiquer les onglets « Coordination_2 » des enquêtes PIRAMIG des trois années 2016, 2017 et 2018. Ces onglets contiennent la liste des publications associées aux essais promus par les établissements et réalisées en 2015, 2016 et 2017 respectivement.

2. RÉPARTITION SELON LES CATÉGORIES SIGAPS

En première intention, nous avons analysé ces 2568 publications selon la classification SIGAPS. Parmi ces publications, 54% sont de rang A ou B (25% des meilleures revues d'une discipline), dont 26,4% en rang A (10% des meilleures revues d'une discipline). On observe également 22,6% de publications de rang C (*figure 22*). Au total, 77% des publications sont donc réalisées dans des revues ayant un Facteur d'Impact supérieur à la médiane de leur(s) discipline(s). À titre de comparaison, sur la même période et sur les publications en premier ou dernier auteur, le taux de publications de rang A est de 15,6%, de rang B 20,9% et de rang C 21,3% (soit un total de 57,8%).

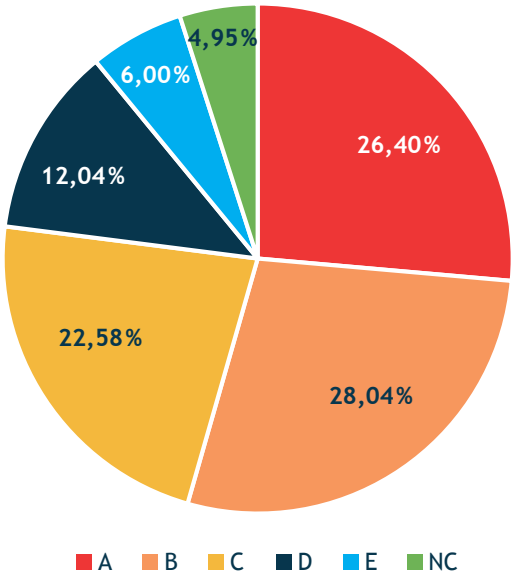


Figure 22 : Répartition des études selon les catégories SIGAPS

Parmi les revues de rang A, on peut identifier neuf publications dans le New England Journal of Medicine (NEJM), 20 dans The Lancet, 17 dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) et deux dans The British Medical Journal (The BMJ). On retrouve 37 publications dans les déclinaisons de ces revues par spécialité (The Lancet Oncology, The Lancet Neurology, ou JAMA Internal Medicine par exemple). Enfin, de nombreuses publications dans des revues de spécialité à haut Facteur d'Impact.

La comparaison de la production scientifique selon les études financées par la DGOS versus études non financées par la DGOS (*figure 23*) montre que la répartition des catégories A, B, C, D, E et NC est statistiquement différente (Khi² = 35.14, p<0.0001). On observe le même résultat (figure 24) si on compare les études monocentriques et multicentriques (Khi² = 37.364, p<0.0001). Ces résultats ne sont pas surprenants car la DGOS finance une grande partie des études multicentriques. Les études avec financement de la DGOS sont sélectionnées pour leur intérêt scientifique et ont une méthodologie irréprochable. Ce n'est donc pas étonnant qu'elles soient publiées dans des revues de très haut niveau.

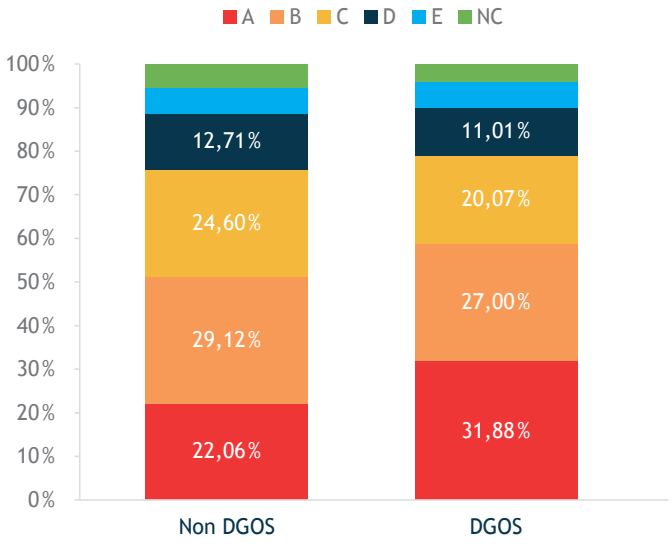


Figure 23 : Répartition des études financées ou non par la DGOS, selon les catégories SIGAPS

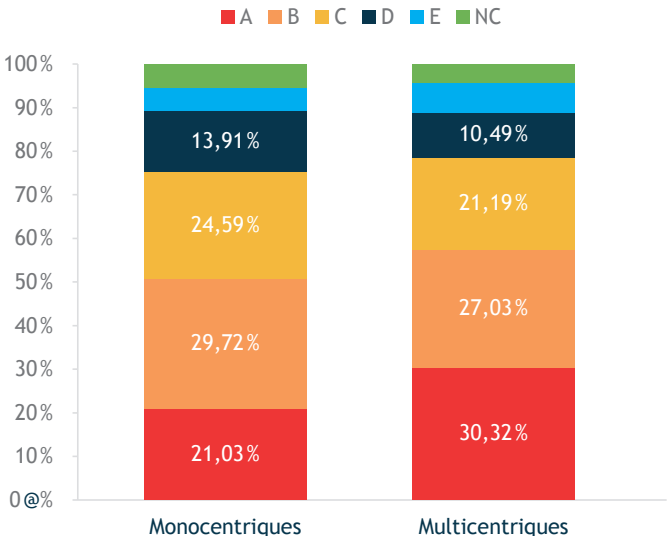


Figure 24 : Répartition des études monocentriques et multicentriques selon les catégories SIGAPS

3. IMPACT SCIENTIFIQUE DES PUBLICATIONS

Nous avons cherché à évaluer l'impact des 2 568 publications identifiées. Pour ce faire, nous avons analysé les pourcentages d'articles dans le Top 1 %, le Top 5 % et le Top 10 %. Ces trois indicateurs mesurent le nombre et le pourcentage d'articles parmi les 1 %, 5 % ou 10 % les plus cités au niveau mondial, en ajustant sur l'année, la discipline et le type de document. Ce sont des indicateurs couramment utilisés en Bibliométrie pour mesurer la performance (Top 10 %) et l'excellence (Top 1 %) de la recherche d'un pays ou d'une institution.

Parmi les 2 535 publications retrouvées dans la plateforme InCites (Clarivate Analytics), 3,05 % sont classées dans le Top 1 %, 12,24 % dans le Top 5 % et 19,76 % dans le Top 10 % (*figure 14*).

Si on compare les performances selon la présence d'un financement de la DGOS (*tableau 15*) ou le caractère mono ou multicentrique de l'étude (*tableau 16*), on retrouve à nouveau des différences statistiquement significatives (Khi²=18.39, p=0.0004 et Khi²= 11.09, p=0.0112).

Top	Nombre	%
]0% ; 1%]	77	3,05
]1% ; 5%]	232	9,19
]5% ; 10%]	190	7,52
> 10%	2 026	80,24
Total	2 525	

Tableau 14 : Performance et excellence des publications

Top	DGOS=NON	DGOS=OUI	% cumulé DGOS = NON	% cumulé DGOS = OUI
]0% ; 1%]	32	45	2,20 %	4,39 %
]1% ; 5%]	119	110	8,17 %	10,73 %
]5% ; 10%]	100	86	6,87 %	8,39 %
> 10%	1 205	784	82,76 %	76,49 %
Total	1 456	1 025		

Tableau 15 : Performance et excellence des publications, selon leur source de financement

Top	Monocentrique	Multicentrique	% cumulé Monocentrique	% cumulé Multicentrique
]0% ; 1%]	23	54	2,04%	3,98%
]1% ; 5%]	92	137	8,18%	10,10%
]5% ; 10%]	84	102	7,47%	7,52%
> 10%	926	1 063	82,31%	78,39%
Total	1 125	1 356		

Tableau 16 : Performance et excellence des publications, selon le caractère monocentrique ou multicentrique

4. DÉLAIS DE PUBLICATION

Si on s'intéresse au délai entre l'année d'autorisation et l'année de publication (*tableau 17*), on remarque que 25% seulement des publications sont réalisées en moins de trois ans. Ces publications peuvent correspondre à des études à faible recrutement ou à des publications faites en début d'étude et décrivant les objectifs et la méthodologie d'une étude. On remarque surtout que la médiane est de 5 ans. On remarque également qu'un quart des publications ont été réalisées plus de 7 ans après la date d'autorisation de l'étude.

Quartile	Multi
Min	0 ans
Q1	3 ans
Médiane	5 ans
Q3	7 ans
Max	19 ans

Tableau 17 : Délai entre l'année d'autorisation et l'année de publication

Ce délai tient compte du délai imputable aux déclarations réglementaires, à la durée du recrutement (qui peut être très variable d'une étude à l'autre) et de la durée d'analyse et de publication des résultats. Nous nous sommes donc intéressés au délai entre l'année de fin des inclusions et l'année de publication des résultats. On constate alors que :

- le délai médian de publication est de deux ans : ceci signifie qu'une étude sur 2 seulement est publiée dans les 2 ans suivant la fin des inclusions ;
- un quart des publications sont réalisées 4 ans ou plus après la fin des inclusions (Q3=4).

Il est tentant de mettre ces résultats en lien avec l'obligation de déclarer les résultats dans l'année suivant la fin des inclusions : comment rendre publics les résultats d'une étude en un an, sachant que le délai médian de publication est de deux ans ?

SYNTHÈSE

Les différentes enquêtes réalisées ces dernières années insistent sur la baisse de l'attractivité de la France dans les essais industriels. L'analyse réalisée ici confirme en effet que la France, en termes de participation à des essais cliniques interventionnels industriels, est passée du 4ème rang mondial en 2008 au 6ème rang mondial en 2017. Par contre, elle montre également que, si on considère toutes les études interventionnelles, tous promoteurs confondus, **la France est passée du 4ème rang mondial au 3ème rang**. Autrement dit, l'activité de recherche clinique s'est développée mais dans le cadre d'études non promues par les industriels.

On peut s'interroger sur cette baisse : est-elle liée au contexte réglementaire, considéré comme complexe en France ? Est-elle liée à la mise en place du contrat unique puis de la convention unique hospitalière ? Au fait que les études industrielles ne sont pas valorisées dans le modèle MERRI ? Vraisemblablement un peu des trois…

En parallèle, l'analyse de l'activité de promotion des CHU/CHR montre une forte augmentation du nombre d'études promues par les CHU/CHR et une augmentation régulière du nombre d'inclusions. On peut de nouveau s'interroger sur cette dynamique : est-elle liée uniquement aux besoins scientifiques ou répond-elle à un contexte réglementaire et financier qui a fortement évolué (obligation de déclaration des études dans ClinicalTrials.gov et valorisation de l'activité de promotion dans les financements MERRI) ?

Cette analyse met également en avant le rôle majeur des appels à projet DGOS qui permettent de financer des études de grande envergure ou complexes.

Enfin, même si l'analyse de la production scientifique affiche un bilan très positif, on peut s'interroger sur le faible taux d'études ayant rendu publics leurs résultats dans l'année suivant la dernière inclusion. Le data-management, l'analyse des données et la rédaction des résultats peuvent être envisagés dans l'année qui suit la fin des inclusions. Le processus de soumission, de reviewing et de correction peut être très long avant acceptation et publication, surtout en ce qui concerne les prestigieuses revues. Dans tous les cas, il parait illusoire que les résultats soient publiés sous forme d'article scientifique dans l'année qui suit la dernière inclusion. On pourrait envisager de publier les résultats dans ClinicalTrials.gov ou EudraCT avant acceptation de l'article. Les investigateurs et les éditeurs sont-ils prêts à une telle démarche ?

BIBLIOGRAPHIE

[1] *Leem. Attractivité de la France pour la recherche clinique. 2018, Leem: Paris. Disponible en ligne. http://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractivité-France-Recherche-Clinique.pdf [Consulté le 11 juillet 2019].*

[2] ClinicalTrials.gov. 2019, U.S. National Library of Medicine: Bethesda, MD. Disponible en ligne. http://clinicaltrials.gov/ [Consulté le 11 juillet 2019].

[3] International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trials registration: a statement from the International committee of Medical Journal Editors. 2004, International Committee of Medical Journal Editors. Disponible en ligne. http://www.icmje.org/news-and-editorials/clin_trial_sep2004.pdf [Consulté le 11 juillet 2019]

[4] World Health Organization. WHO statement on public disclosure of clinical trial results. 2015, World Health Organization: Geneva. Disponible en ligne. http://www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf [Consulté le 11 juillet 2019].

[5] Food And Drug Administration. Food and Drug Administration amendments act of 2007. 2007, Food and Drug Administration: Silver Spring, MD. Disponible en ligne. http://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf#page=82 [Consulté le 11 juillet 2019]

[6] Direction générale de l'offre de soins. Circulaire n° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013 relative au programme hospitalier de recherche clinique, au programme de recherche médico-économique, au programme de recherche sur la performance du système de soins, au programme de recherche infirmière et paramédicale, au programme de recherche translationnelle, pour l'année 2013. Direction générale de l'offre de soins. 2013, Direction générale de l'offre de soins: Paris. Disponible en ligne. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/03/cir_36700.pdf [Consulté le 12 juillet 2019]

[7] Code de la santé publique - Article L1121-1. 2016, Secrétariat général du gouvernement: Paris. Disponible en ligne. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032722870&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161231 [Consulté le 12 juillet 2019]

[8] Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. 1988, Secrétariat général du gouvernement: Paris. Disponible en ligne. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831&dateTexte=20190705 [Consulté le 15 juillet 2019]

[9] Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004, Secrétariat général du gouvernement: Paris. Disponible en ligne. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id [Consulté le 15 juillet 2019]

[10] Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012, Secrétariat général du gouvernement: Paris. Disponible en ligne. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587 [Consulté le 15 juillet 2019]

[11] Union européenne. Lignes directrices de la Commission - Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 41, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 1901/2006. 2012, Direction générale « Communication » de l'Union européenne: Bruxelles. Disponible en ligne. http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_fr.pdf [Consulté le 15 juillet 2019].

[12] Bucher A, Rasi G, Senderovitz T. Letter to stakeholders regarding the requirements to provide results for authorised clinical trials in EudraCT. 2019, European Medicines Agency: Amsterdam. Disponible en ligne. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-letter-european-commission-ema-hma-stakeholders-regarding-requirements-provide-results_en.pdf [Consulté le 15 juillet 2019]

[13] Ministère des affaires sociales. Circulaire n° DGOS/PF4/2013/105 du 18 mars 2013. 2013, Secrétariat général du gouvernement: Paris. Disponible en ligne. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/03/cir_36700.pdf [Consulté le 15 juillet 2019]

MÉTHODOLOGIE

SOURCES DES DONNÉES

Le présent rapport repose sur trois sources de données. Premièrement les données déclarées par les promoteurs et les investigateurs principaux d'essais cliniques (« Sponsor / Collaborator ») de 208 pays dans le monde dans ClinicalTrials.gov, registre d'essais cliniques géré par le National Library of Medicine (NLM) du National Institutes of Health (NIH), institution gouvernementale des États-Unis. Ensuite, les données déclarées par les 32 CHU/CHR de France dans le Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques (SIGREC), outil permettant de recenser les données nécessaires pour la production d'indicateurs pris en compte par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère des solidarités et de la santé pour le calcul des crédits de Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Enfin, les données d'association publications/études cliniques déclarées par les 32 CHU/CHR via l'onglet « Coordination_2 » des enquêtes PIRAMIG.
La mise à jour du jeu de données ClinicalTrials.gov date de mars 2019 et celle des données de SIGREC date d'octobre 2018. Celle de PIRAMIG correspond aux enquêtes déclarées en 2016, 2017 et 2018.

REPÉRAGE DES ENTITÉS & CONSTITUTION DU CORPUS

ClinicalTrials.gov
Le promoteur d'une étude renseigne dans Clinicaltrials.gov une série d'information dont la pathologie, l'intervention, le titre, la description et le design de l'essai, les critères d'éligibilité, les pays et les coordonnées des contacts dans les différents pays dans lesquels l'essai clinique est mené. Il peut aussi préciser les sources de financement de l'essai qui sont répertoriées selon quatre catégories : « NIH », « Other U.S. Federal agency », « Industry » et « All others (individuals, universities, organizations) ». « NIH » est le sigle des National Institutes of Health, l'agence gouvernementale américaine qui supervise la recherche médicale et biomédicale. « Other U.S. Federal agency » désigne par exemple la Food and Drug Administration (FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, la principale agence fédérale en matière de protection de la santé publique) ou le Département des Anciens Combattants des États-Unis.
La récupération des données a été réalisée grâce à l'export des données proposées par le moteur de recherche de Clinicaltrials.gov pour toutes les études, qu'elles soient observationnelles ou interventionnelles, enregistrées comme étant démarrées entre 2008 et 2017 (champ Study start: 01/01/2008 To 12/31/2017) tout promoteur, tout statut, toute phase confondus.

Pour le périmètre géographique, nous avons procédé de la façon suivante :
1/ Partie « Les études cliniques interventionnelles dans le monde » : aucune restriction géographique n'a été appliquée. Nous avons donc recueilli l'ensemble des études déclarées dans Clinicaltrials.gov pour la période 2008-2017.
2/ Parties « Positionnement de la France dans le monde » et « Positionnement de la France en Europe » : un export des études de chacun des 28 pays de l'Union Européenne (UE28) ainsi que de tous les pays du monde comptabilisant plus de 1 000 études cliniques dans Clinicaltrials.gov sur la période 2008-2017.

La sélection du pays a été faite au niveau de l'item « Country » de la partie « Location », ce qui permet de sortir pour un pays l'ensemble des études déclarées dans Clinicaltrials.gov pour lesquelles il est promoteur ou participant.
3/ Partie « Promotion française » : nous avons exporté les études pour lesquelles le champ « Country » correspond à « France ». Les CHU/CHR ont été identifiés ultérieurement grâce à l'adresse renseignée au niveau de l'item « Sponsor/Collaborators ».

La sélection des études interventionnelle a été faite à partir du champ « Study Type » qui correspond à « interventional ». Les études à promotion industrielle ont été sélectionnées grâce au champ « Funder Type » = « Industry ».

SIGREC

Le promoteur d'un essai clinique doit enregistrer les essais dans la base SIGREC, avant export des données à la DGOS qui a lieu deux fois par an. Les données à saisir sont de différentes natures : type de recherche, n° EUdraCT, identité de l'investigateur coordonnateur, titre de l'essai, date d'autorisation, personnel dédié au projet, nombre de patients inclus par an et par centre investigateur, etc.

L'analyse a été effectuée à partir d'un export de l'ensemble des études déclarée dans SIGREC à promotion CHU/CHR. Toutes les études actives en Recherche Biomédicale (RBM) et Recherche en Soins Courants (RSC) qui ont au moins une inclusion déclarée dans SIGREC sur la période 2008-2017 ont servi pour la présente analyse.

PIRAMIG

La DGOS procède chaque année auprès des DRCI, à une campagne de recueil des données « PIRAMIG » (pilotage des rapports d'activité des missions d'intérêt général) via le portail https://www.piramig.fr/ afin d'évaluer la pertinence de la dotation allouée au titre des MIG pour la réalisation des missions correspondantes.

Pour cette présente analyse, nous avons reçu de la part de 27 CHU/CHR (DRCI & CIC), les données de l'onglet « Coordination_2 » des enquêtes PIRAMIG des trois années 2018, 2017 et 2016. En effet, cet onglet contient la liste des études ayant donné lieu à une publication. Nous avons ainsi recueilli au total une liste de 4141 PMID ((PubMed unique identifier) de publications de 2015, 2016 et 2017 rattachées à des essais cliniques. Suite à ce recueil, un matching avec les publications de cette liste de données PIRAMIG a été réalisé avec les études SIGREC en se basant sur les champs suivants : « Numéro Clinical Trial » (NCT) ou « Acronyme » ou « Titre » (en français et en anglais) ou « Etablissement + Nom appel à projet + Année appel à projet » ou « Etablissement + N° projet local ». Ainsi, 3 165 de ces PMID (76 %) ont pu être matchés avec une étude SIGREC. Un contrôle qualité a été effectué par la suite sur ces 3 165 PMID (par exemple dédoublonnage des PMID déclarées à la fois par une DRCI et un CIC). Le jeu de données final qui a servi à l'analyse a été constitué de 2 839 associations PMID/Étude Clinique.

REMERCIEMENTS

Le CNCR remercie les 32 CHU/CHR pour la transmission des données des enquêtes PIRAMIG, portant sur la période 2016-2018 (onglet « Coordination_2 »). Le partage des listes d'études ayant donné lieu à une publication, était en effet indispensable pour l'analyse de la production scientifique, partie essentielle de ce rapport.

Nous vous sommes reconnaissants de cette contribution et espérons que vous apprécierez le résultat de cette collaboration.

CELLULE BIBLIOMÉTRIE

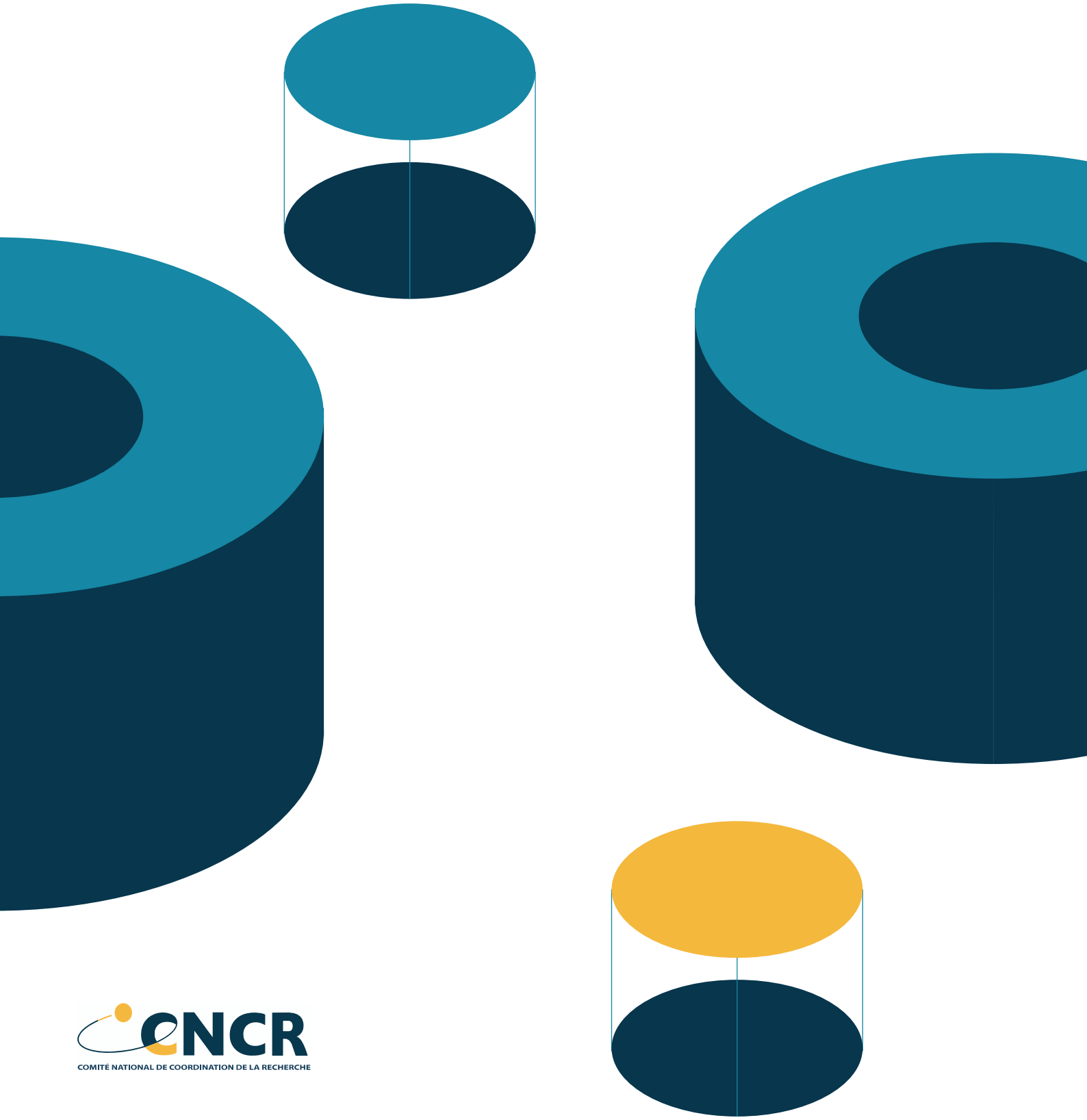
Patrick Devos : patrick.devos@univ-lille.fr

Vincent Akiki : vincent.akiki@cncr.fr

Kristell Roser : kristell.roser@cncr.fr

WWW.CNCR.FR

CONTACT@CNCR.FR



CNCR

COMITÉ NATIONAL DE COORDINATION
DE LA RECHERCHE

1bis rue Cabanis
75014 Paris
www.cncr.fr