

# **Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital**



# Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital

Enjeux, réglementation,  
organisation et financement

Vincent Diebolt • Christophe Misse

*Préface de Joël Ménard*

DUNOD

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements



d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

© Dunod, 2014

5 rue Laromiguière, 75005 Paris

[www.dunod.com](http://www.dunod.com)

ISBN 978-2-10-071306-6

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

---

# Préface

Joël Ménard

**L**A PUBLICATION DE CE LIVRE en 2014 est particulièrement bienvenue, et symbolise un grand tournant dans les méthodes de la recherche clinique. Au XX<sup>e</sup> siècle, elle était pratiquée conjointement par des médecins qui la concevaient et la réalisaient et des personnes saines ou malades qui acceptaient volontairement d'en être les participants, selon la loi du 22 décembre 1988, la première à mieux protéger ces participants des risques et de l'absence d'information.

Or, ce nouveau livre sur la recherche clinique est écrit par deux directeurs d'hôpitaux.

Aux différents postes qu'ils ont occupés pendant plus d'une décennie, les deux auteurs ont contribué fortement à la structuration de cette activité de recherche sur la personne humaine si indispensable à l'initiation des progrès de la santé des populations. La recherche clinique s'appuie maintenant sur deux fonctions complémentaires : la promotion et l'investigation. L'investigateur médecin est responsable de la formulation de la question ou de l'hypothèse, de la méthodologie de la démonstration, de la réalisation de l'étude, du recrutement de l'information et de la protection des participants, de l'analyse des résultats, de l'intégrité scientifique et de la diffusion des résultats auprès des professionnels. Le promoteur institutionnel vérifie la qualité scientifique des projets par une expertise extérieure, est responsable du respect de la réglementation, de la transparence des financements, de l'aide logistique et informatique, du circuit pharmaceutique, de la pharmaco ou matério-vigilance, du signalement aux autorités de santé et de l'engagement et du contrôle des dépenses. La recherche et le soin sont séparés et la personne malade sait qu'elle bénéficie des soins les meilleurs, mais qu'elle a accepté d'être utile aux autres. Les responsabilités de la recherche sont partagées face à sa complexification.

C'est bien une nouveauté que ce livre sur la recherche clinique ne soit pas écrit par des médecins, les investigateurs, mais par deux administrateurs, représentants des promoteurs et bien au fait des réglementations.

Avant de transmettre les connaissances acquises, ils ont l'un et l'autre contribué à faire évoluer ce qu'ils ont d'abord quotidiennement pratiqué dans le secteur hospitalier public français (Christophe Misse) et dans la collaboration entre le secteur privé et le secteur public (Vincent Diebolt).

Symboliquement, ces deux directeurs d'hôpitaux démontrent, par la pratique, que la recherche, introduite dans l'hôpital universitaire français lors de la réforme Debré de 1958, n'est plus considérée par la direction de l'hôpital public universitaire comme un parent pauvre des soins. Elle cesse d'être regardée en accusée qui détournerait temps et argent hors des missions principales de soins et d'enseignement de l'hôpital public universitaire, missions remplies en liaison avec ses partenaires médicaux et industriels privés. Depuis 1990 environ, en France, une nouvelle génération de directeurs d'hôpitaux a contribué à établir les structures et trouver les financements nécessaires, pour qu'un pays qui contribue à 4,5 ou 5 % à la richesse mondiale puisse apporter à la santé globale du monde la contribution qu'il peut et « doit » lui donner. Ce mot « doit » permet d'aborder tout de suite, par une notion de « devoir de recherche », la complémentarité des points de vue que cette préface, écrite par un médecin chercheur, se doit d'apporter au texte magistral de clarté et de pertinence écrit par deux directeurs d'hôpitaux (1).

Un raccourci historique et une éthique sociétale sont les deux compléments que cette préface souhaite apporter à un ouvrage didactique, exact, précis, utile. Une vision succincte mais claire du passé et du présent est un préalable indispensable à l'élaboration des possibles scénarios du futur. Elle sera racontée avant et après une date « marqueur » : 2003.

Tout aussi indispensable est un éclairage sur les valeurs de référence de ceux qui pratiquent la recherche clinique. Cet éclairage doit éviter que les considérations économiques et utilitaristes à court terme fassent perdre de vue la générosité dans les objectifs et les efforts indispensables pour apporter une contribution, si modeste soit-elle, aux progrès des connaissances médicales et aux applications bénéfiques de leurs avancées.

## UN RACCOURCI HISTORIQUE

### Première phase : 1958-2003

Le rayonnement de la médecine française du XIX<sup>e</sup> siècle, de Laennec à Pasteur, de Claude Bernard à Pierre Alexandre Louis, s'était affaibli dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Le retour au premier plan de la médecine française a donc été le souhait naturel des dirigeants et des médecins qui avaient traversé la seconde guerre mondiale.

Parallèlement au travail de Pierre Laroque et de ses collègues sur la construction d'une solidarité nationale, le gouvernement provisoire de la République envoya donc aux États-Unis le docteur André Lipchitz pour une mission d'information sur la recherche médicale. L'organisation de la recherche de ce pays inspira toute une réflexion de réorganisation de la médecine française. Elle orienta vers les États-Unis, et le Canada, la formation des médecins de la génération 1950-1980 attirés par la recherche, tandis qu'était menée à son terme la réforme Debré de 1958, inspirée par les professionnels de santé les plus actifs de l'époque. L'attention portée préférentiellement à l'hôpital public était due au projet d'y faire exercer à temps plein les trois fonctions de soins, recherche et enseignement.

Robert Debré regretta ultérieurement, dans un discours inaugural exceptionnel prononcé à l'École de Rennes en 1973, que trop d'hospitalo-centrisme n'ait pas pu être corrigé pour que s'établisse mieux la complémentarité entre médecine de ville et médecine hospitalière et pour que la vision santé publique soit autant prise en compte que le besoin profond de progrès biomédical.

Ces deux points faibles d'une réforme datant de 1958 ne sont toujours pas corrigés complètement en 2014.

Après la date de 1958, une autre date est mise en avant dans cette préface, celle de 2003, quand ont fleuri dans le monde entier les termes de recherche translationnelle, médecine translationnelle, science translationnelle.

La dénomination n'invente rien de nouveau, mais exprime le besoin de correction de deux échecs des transferts de connaissances susceptibles de ralentir le progrès. Les blocages à la translation se trouvent à deux niveaux :

1. la croissance exponentielle des découvertes de génétique, de biologie cellulaire et d'expérimentation animale ne se transforme pas assez souvent ou pas assez vite en progrès médical tangible ;

2. le progrès médical ne se transforme pas nécessairement en progrès de santé pour les populations humaines.

Ces deux blocages sont analysés très soigneusement depuis dix ans. Ce n'est pas nouveau, et au cours d'une vie entière, on se rend compte que si l'on peut faire beaucoup, soit en agissant successivement dans différents champs, soit en s'associant étroitement à d'autres, il est bien impossible de mener individuellement des actions simultanées de soins courants, d'enseignement de base, d'administration, d'expertise et de recherche.

Le parcours professionnel de l'un des directeurs des *National Institutes of Health* (NIH) américains, James Shannon (1904-1994), est de ce point de vue exemplaire encore aujourd'hui. Bénéficiant d'une double formation, MD-PhD, étape indispensable dans la formation du chercheur clinicien, il débute avant la seconde guerre mondiale comme physiologiste rénal décrivant l'élimination de l'urée. Puis, il cherche des anti malariques, pendant la guerre, dans l'unité de recherche clinique qu'il dirige à l'hôpital. Il entre dans l'industrie, le *Squibb Institute of Medical Research*, et y coordonne le développement et la prescription de la streptomycine. Puis, en 1949, il dirige l'équivalent du *National Heart, Lung and Blood Institute* avant de devenir directeur des NIH, où il saura attirer trois prix Nobel, et deux futurs directeurs. La vie de John Shannon illustre ce qu'est la recherche translationnelle : des passages d'une expérience à l'autre.

À partir d'une autorisation du Congrès des États-Unis donnée en 1959, 75 centres de recherches cliniques générales (GCRC) ont été attribués par le *National Center for Research Resources* de manière compétitive quinquennale à 75 institutions médicales majeures dans un pays de 300 millions d'habitants.

Ces chiffres sont à mémoriser pour être comparés au nombre actuel des structures d'un pays de 65 millions d'habitants comme la France.

Par contraste, les premiers centres d'investigation clinique français (le mot recherche aurait pu faire peur, avait-on dit à l'époque) n'ont été créés qu'en 1992, dans les hôpitaux Robert Debré et Broussais à Paris, à Toulouse, à Marseille et à Lille puis – il faudra y revenir – sur toute la France dans une prolifération de dénominations diverses. On trouve dans la création des centres d'investigation clinique la synergie nécessaire entre l'administrateur et le médecin, car ils ont été créés en 1992, par l'effort conjoint d'un médecin, Pierre Corvol, et d'un directeur de la politique médicale de l'AP-HP, René Müller, après la signature d'un accord de 1989 entre deux institutions respectables mais chatouilleuses



de leurs réputations, de leurs prérogatives et de leurs budgets, l'AP-HP de François Stasse, et l'Inserm de Philippe Lazar.

N'était-ce pas bien tard, après les efforts faits pendant trente années par la génération des médecins de l'après-guerre : Hamburger, Traeger, Fauvert, Bernard, Kourilsky, Hartmann, Milliez, Lagrue, Richet, Royer, Beaulieu, Housset, Caen, Boivin, Tubiana, Sadoul et bien d'autres, tandis que Daniel Schwartz et François Grémy introduisaient la rigueur méthodologique qui permet la mutation de l'art de l'« observation clinique » à la science de la « recherche clinique » ?

Mieux vaut tard que jamais : le début de la dernière décennie du XX<sup>e</sup> siècle vit donc la recherche clinique promue à sa juste place, à la fois par la création de la Commission d'investigation clinique de l'Inserm, présidée par Alain Lockaert et animée par Ginette Gaille, et par la création du programme hospitalier de recherche clinique, imaginé par Félix Reyes, conseiller du ministre, Bernard Kouchner.

Pourtant, dès 1968, Georges Mathé avait écrit dans le rapport d'un groupe de travail de l'Institut national de santé et de recherche médicale (Inserm) :

« Une définition de la recherche clinique et de son caractère multidisciplinaire est nécessaire. Au niveau de l'Inserm, il est souhaitable de multiplier les centres de recherche clinique disposant d'un petit nombre de lits et de personnel technique. Les problèmes sont la qualité médiocre des travaux exécutés dans la majorité des centres et l'attrait qu'exerce la recherche fondamentale. [...] Des économies importantes pourront être réalisées à l'hôpital si les expertises sont conduites par un personnel formé. »

En 1980, Philippe Laudat, directeur de l'Inserm avait réuni un groupe de travail international sur la recherche clinique, composé de Jacques Genest de Montréal, Mortimer Lipsett du NIH, JJJ Brown du *Medical Research Council* et de Pierre Corvol, Alain Lockaert, Joël Ménard, Raphaël Rappaport, Antoine Ribet.

Après avoir restructuré l'Inserm, en particulier par la professionnalisation des métiers de recherche médicale, Philippe Lazar mobilisa en 1988, une réflexion nationale sur la recherche clinique avec l'aide de Claude Poyart et de Pierre Corvol. Les réseaux de recherche clinique et les contrats de recherche clinique se sont amplifiés.

Au même moment, la loi du 22 décembre 1988, préparée par l'initiative parlementaire des sénateurs Huriet et Sérusclat, et inspirée par le pharmacologue clinicien Patrice Jaillon, donna à la recherche clinique la transparence et les garanties de protection auxquelles ont droit les personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Les notions de

bénéfice direct et indirect, critiquées vingt années plus tard, les comités de protection des personnes, les locaux agréés pour la recherche, l'information donnée aux personnes furent définis dans les décrets d'application de cette loi.

Les principes généraux, très simples et très précis, du fonctionnement de la recherche clinique à promotion institutionnelle et des relations avec les promoteurs industriels d'une « délégation à la recherche clinique » (DRC) telle que l'avait imaginée et créée Claude Griscelli à l'AP-HP furent rendus opérationnels à partir de 2000, encore une fois par un « couple » directeur d'hôpital – médecin chercheur, Nicolas Best et le signataire de cette préface, à l'AP-HP.

Une direction de la recherche clinique assume toutes les composantes de la promotion des projets, en y incluant la formation permanente des personnels de recherche, dont les missions sont particulièrement bien analysées dans ce livre. Elle analyse les risques des études et adapte les modalités du suivi aux risques prévisibles. Elle n'intervient plus dans les processus de sélection des projets, responsabilité d'une Commission indépendante, qui fut animée avec objectivité par Bruno Varet, un hématologue, aidé de Laurence Bussièrès, chercheur en néonatalogie, puis par Jean-Pierre Grunfeld, un néphrologue, puis par Patrice Jaillon, un pharmacologue. La DRC assure le secrétariat du Conseil Scientifique qui propose à la direction hospitalière une stratégie de recherche dans les différents « plans » de l'institution. Du fait de la diversité des tâches, et de la taille de la région Ile-de-France, des unités de recherche clinique furent imaginées et créées par appel d'offres, sur le modèle des organisations déjà testées par Éric Vicaut, Patrice Jaillon ou André Libersa à Lille. Dans une région de la taille de l'Ile-de-France, avec une concentration de multiples moyens de recherche, une gestion déconcentrée de la recherche clinique est assurée par les URC initialement regroupées en quatre groupements qui furent animés par François Lemaire, Patrice Debré et Claude Gaultier.

Ce schéma est retrouvé dans le développement sur toute la France des DIRC (délégations interrégionales à la recherche clinique), réunies maintenant dans un schéma de sept interrégions qui a l'avantage d'être déjà opérationnel pour d'autres missions de soins et d'enseignement. Tel est le long parcours de la structuration de la recherche clinique dans les hôpitaux universitaires français, pragmatique, construite de bas en haut par des médecins et des directeurs d'hôpitaux comme Odile Gelpi, Régis Fiévé et d'autres, et bâtie à partir des droits des malades et des critères de qualité de la science médicale. À partir de 2003, le nom même de recherche clinique change, derrière l'emblématique

mot de « translationnel ». Que s'est-il passé dans le monde, et que se passe-t-il ensuite en France, autour de ce simple mot, trop à la mode, de translation ?

## Deuxième phase : 2003-2014

À la fin du XX<sup>e</sup> siècle, les chercheurs se battent sur l'existence du boson de Higgs, et décryptent la séquence du génome humain, avec une France impliquée dans ces deux mégaprojets, entre Genève et Évry.

Les uns travaillent d'arrache-pied et luttent pour leurs financements contre ceux qui disent que le Boson n'existe pas ou que l'investigation de la matière ne devrait pas passer par cette coûteuse spéculation. Les autres accélèrent une aventure de séquençage du génome humain qui se clôt (presque) dans le public et le privé en l'an 2000.

Nombreux sont ceux qui soulignent l'inutilité de cette aventure, ou y voit de nombreux risques, avant même d'en imaginer les retombées... Depuis, les moyens de travail à grande échelle explosent, et les sciences en « omiques » se développent, pas la génomique seule, mais la phéno-mique, la transcriptomique, la métabolomique, puis les « big data », le « MOOC » (*Massive Online Open Courses*)...

Le langage court après les techniques, et le français traduit plus de mots anglais nouveaux qu'il n'invente de mots français. Simultanément la bulle Internet explose, les finances mondiales commencent à se mettre en difficulté, les coureurs du tour de France sont dopés. Le monde devient plus généreux par des Fondations comme celle de Melinda et Bill Gates, mais en même temps il triche à grande échelle. Après avoir annoncé aux actionnaires depuis 1990 un *blockbuster* annuel (un milliard de bénéfiques apporté mondialement par une nouvelle molécule), les industriels de la santé parlent en 2010 de la « vallée de la mort » où s'enterre un nombre croissant de projets qui échouent. Les échecs sont d'autant plus coûteux qu'ils sont tardifs dans le développement, ce qui aboutit à des pertes boursières bien au-delà des gains acquis par les annonces erronées ou prématurées. L'argent circule à flots et surfe sur les rêves des lobbys médicaux et industriels. De la cible initiale pour le diagnostic ou le traitement à la diffusion dans la pratique médicale, il y a trop d'échecs de « translation ». Pourquoi ?

Ainsi apparaissent à partir de 2003 les principaux articles qui jouent avec le titre et le message sur la difficulté de communiquer que donne le film de Sofia Coppola : *Lost in Translation* (2-5). À ce moment, sous l'impulsion d'Elías Zherouni directeur des NIH, est dessiné un nouvel itinéraire pour ces Instituts, matérialisé, parmi d'autres initiatives, par

la création des centres de recherche clinique et translationnelle (CRTC) (6,7). L'un des schémas les plus clairs de ce type de centre de recherche est disponible sur le site de Harvard ([catalyst.harvard.edu/services/ictr/](http://catalyst.harvard.edu/services/ictr/)), l'un des soixante membres du *National Clinical and Translational Science Award Consortium* (CTSA). Les institutions de ce consortium travaillent pour transformer l'environnement local, régional et national afin que s'accroissent l'efficacité et la vitesse de la recherche clinique et translationnelle à travers le pays. Il n'est pas sans intérêt de placer dans un coin de sa mémoire le commentaire fait par le Doyen H.P. Selber, *Tufts Clinical and Translational Science Institute*, Boston (Mass.) et le vice-chancelier R.M. Califf, Duke University, Durham (North Carolina) :

« Our nation needs to understand the critical importance of translational research in all its steps and must rise to answer the needs of our patients and the public. Our inability to translate discoveries into better health is one factor making our society less healthy as well as less competitive in the global market place. »

Ces deux phrases résument l'objectif de la science translationnelle et révèlent aussi la coexistence suspecte des bons sentiments et des impératifs économiques. Les immenses progrès technologiques depuis le début de ce siècle ouvrent en effet de multiples voies à des méthodes de recherche clinique nouvelles et à des découvertes exploitables financièrement.

La course est double. La participation active et informée des personnes malades aux études cliniques est une attitude de solidarité. Elle est déclenchée facilement quand on réalise que des millions de personnes des générations passées ont déjà participé à une recherche clinique qui permet à la génération actuelle de connaître cette croissante espérance de vie. Le rendu s'impose de lui-même.

En même temps, la course à l'argent et au succès met en danger l'intégrité scientifique dans des circonstances changeantes par la rapidité et l'amplitude des informations. Après avoir mesuré quelques dizaines de paramètres sur des milliers de personnes, on pourra bientôt mesurer des milliers de paramètres chez quelques personnes, et, chez des milliers de personnes des milliers de paramètres (8-11). Des réglementations et des structures seront utiles face à ce torrent d'informations, et c'est là où le retour aux valeurs humaines de respect des personnes, de générosité de l'effort, d'intégrité, avec un peu de bon sens, devrait permettre d'éviter les carences tout autant que les excès (12).

## L'HYPERTROPHIE TECHNOCRATIQUE

Ayant en mémoire un raccourci de la recherche clinique en France de 1958 à 2014 environ, et les évolutions des raisonnements, le lecteur ou la lectrice de ce livre peut maintenant se préparer à en lire le chapitre 4. Il/elle doit savoir que tout y est décrit avec une grande exactitude, et il n'est pas impossible, que, d'une seule traite, certains puissent aller jusqu'au bout de la lecture !

Les auteurs du livre, avec discrétion, ont pris la mesure de la difficulté. Ils offrent pages 224-226 un moyen suffisant de lecture rapide, et la critique discrète que ne devraient pas se permettre des hommes dont la carrière est loin d'être terminée :

« Il semble aujourd'hui plus que nécessaire de simplifier le paysage de la recherche biomédicale et en santé, notamment en améliorant la lisibilité de la recherche clinique »

Dont acte ! Ce n'est pas ce livre sur la recherche clinique en France qui est illisible, bien au contraire ! C'est la recherche clinique elle-même qui peut le devenir...

Une lecture complète de ces pages est néanmoins utile, de manière à vivre le sentiment progressif de désespoir qui s'infiltré dans l'esprit du lecteur quand il découvre un délire administratif, involontairement disséqué par un effort didactique. Toutes les catégories professionnelles y ont trouvé leur compte, et, de ce fait, personne n'a envie de protester dès qu'il se croit servi. D'autant plus qu'il y a certainement du bien dans ce fatras : des investissements humains et financiers, des structures logiques. J'en souligne deux, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) ou les groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation (GIRCI) pour lesquelles il ne reste plus qu'à implanter des méthodes de travail efficaces et transparentes.

Globalement néanmoins, quel manque d'esprit critique, de connaissances, de respect des autres, voire quels intérêts catégoriels ont pu faire s'additionner et se partager, sur un peu plus d'une décennie, ces multiples structures. Leurs dénominations dès la naissance sont ronflantes : compétitivité, excellence, innovation, valorisation. Mais manifestement les pôles, les réseaux, les groupes, les alliances se superposent, se recoupent, se concurrencent, s'annihilent probablement, tandis que le moral du pays s'effondre : jeux de mots et jeux de dupes !

On a remplacé les projets par les structures. On a obligé les projets à s'exprimer en fonction des structures. On fait des structures pour aider des projets et les structures veulent s'attribuer les retombées des projets. Les porteurs de structures oublient d'être au service des porteurs de projets. La rapidité nécessaire à la compétition internationale est totalement sous-estimée. Si la recherche clinique porte les espoirs de tous, malades et soignants, sa qualité ne passe pas nécessairement par des contraintes imaginées de haut en bas... Le voyage du chapitre 4 est malgré tout la réalité d'aujourd'hui : il faut le faire pour survivre.

La lecture de ces pages conduit à l'indignation et à la révolte, dans un pays qui portait la maxime « Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement ». Alors ? Que faire ? Espérer une prise de conscience, une simplification, et dans l'attente préserver, diffuser et promouvoir les valeurs de base de la recherche effectuée sur des êtres humains pour d'autres êtres humains. Communiquer autre chose que des classements, des facteurs d'impact, des indices, des unités monétaires. Simplement mieux soigner les gens...

## L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE : POURQUOI, COMMENT ?

On peut devenir médecin en parcourant des chemins initiaux différents. Les uns auront initialement en tête la souffrance immédiate de ceux et celles qu'ils ont rencontrés, dans leur vie quotidienne, ou dans la littérature. L'imaginaire qui enclenche la vocation est l'envie de soulager la souffrance ou de vaincre la mort. De grands mots, pour de grands objectifs, mais de petits moyens ! Partis pour « sauver » le malade, certains se sentent un jour capables de vaincre la « maladie », et pour cela d'abord de la comprendre. Ainsi passe-t-on de la pratique à la recherche, insensiblement, ou par choix raisonné, sans bien savoir si l'on a les connaissances appropriées, le « don » indispensable, et si la chance sera au rendez-vous.

On peut aussi venir à la médecine par goût de la science, mathématique, physique, chimique, biologique, sociale, humaine. On voit alors des raisonnements avant de percevoir des sentiments, mais on peut aussi soigner les gens en n'étant qu'à leur contact indirect dans des équipes. Souvent, tout se mêle, et dans une longue vie professionnelle, on peut ne plus savoir où l'on en est, tiraillé entre le biologique et l'humain, entre les sciences dites dures et les sciences humaines, réalisant qu'à

mi-distance entre les deux, le médecin qui découvre cette position se sent mal à l'aise, insuffisant partout.

Deux parmi les médecins Prix Nobel, Michael Brown et Joseph Goldstein, sont par exemple porteurs d'une complicité amicale de toute leur vie : le résidanat à Boston, leur formation poussée en enzymologie et en biologie moléculaire, à New York et à San Francisco, leur Prix Nobel à Dallas sur la régulation de la synthèse du cholestérol par le récepteur des lipoprotéines, mais partout et toujours, le souvenir d'une petite malade d'hypercholestérolémie familiale à Boston (13-16). Ils ont plusieurs fois analysé en profondeur la multiplicité des approches de la recherche clinique, et ses fondamentaux. Ils ont insisté sur les différences entre des recherches tournées vers les patients, et des recherches tournées vers les maladies, avec les va-et-vient nécessaires, au mieux réussis par le travail en équipe, et très dépendants des structures dans lesquelles on exerce. 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, tant domine le nombre de ceux qui ont la chance de ne pas se poser trop de questions, et de mettre toutes leurs capacités dans la perfection de la vie professionnelle de tous les jours.

En recherche, le rêve et l'imaginaire ne se concrétisent que s'ils s'associent à la rigueur méthodologique, et souvent la recherche est trop dure, parce que les hypothèses ne se confirment pas et que les méthodes doivent sans cesse être renouvelées, entraînées par les mathématiques, la physique, la chimie, la sociologie, la psychologie, l'économie.

Avaient-ils cela en tête, ou l'avaient-ils vite oublié ceux et celles qui, après une courte expérience de recherche, ou pas d'expérience du tout, mobilisent des énergies dans la mauvaise direction pour monter de haut en bas des systèmes où, en permanence, il faudra ajouter au combat du chercheur sur lui-même la lutte pour la survie ? Comment ne réalise-t-on pas que le dopage au tour de France, les tricheries des *subprimes* se retrouveront de plus en plus si l'ambiance devient totalement utilitariste, où un travail de valeur n'est plus reconnu quand sa valorisation sociale ou économique n'est pas visible immédiatement. L'indexation de budgets hospitaliers à la productivité apparente de la recherche sera peut-être chèrement payée alors qu'il a fallu l'imaginer pour faire de la recherche une activité reconnue dans l'hôpital public universitaire (17).

Il n'y a certainement pas un droit à la liberté absolue pour ceux que l'acquisition de quelques titres académiques ou la rédaction de quelques articles érigent en chercheur entre 25 et 35 ans. Comme l'expression artistique ou l'exception culturelle, l'expression scientifique demande plus un management particulier, absent aujourd'hui, mais à portée de main si on le veut, que des classements arbitraires. C'est à la fois des rêves et du travail du chercheur que naissent la découverte et sa transformation en innovation. Le titre de ce livre inclut le mot innovation, pour mieux l'encourager. Mais Edgar Morin nous rappelle :

« Il n'existe jamais de consensus préalable à l'innovation. On n'avance pas à partir d'une opinion moyenne, qui n'est pas démocratique, mais médiocratique ; on avance à partir d'une passion créatrice. »

Le rêve et le travail doivent être protégés et pas seulement encadrés.

À une époque où la recherche clinique s'affirme non comme un sport individuel mais un sport d'équipe, il y a besoin d'une nouvelle fonction, celle de « manager scientifique », au rôle superposable à celui des entraîneurs sportifs, à la recherche d'une amélioration permanente basée sur la haute technicité, une vision scientifique, administrative et humaine large, et le respect d'idéaux. Le monde des dernières années a inventé des machines à réglementer et évaluer la recherche clinique. C'est bien si la recherche est améliorée sans être ralentie, et si les personnes sont mieux protégées et mieux informées. C'est mal si les apparences s'améliorent sans que le fond ne le soit, et si le travail administratif devient tellement coûteux et lent que la recherche n'a plus d'argent et n'est plus compétitive par l'allongement indu qui sépare l'hypothèse de la démonstration. « Classer » publiquement les chercheurs, les universités, les hôpitaux, expose à la fraude et à l'embellissement injustifié des résultats, comme si les conséquences néfastes de la compétition utilisée pour la communication et la valorisation dans les écoles, les banques, les sports ne s'appliquaient pas à la médecine. La prochaine étape à travailler, marquée par la confiance et le respect mutuels, est le développement d'un support humain, d'un management scientifique formalisé comme une nouvelle fonction. Elle sera conçue, développée, adaptée pour assurer sur des bases techniques, morales et psychologiques, le développement personnel des chercheurs confrontés aux besoins de translation ou responsables d'elle, non seulement entre les disciplines, mais entre les générations.

C'est là le message de cette préface, qui a pour but d'attirer l'attention, grâce à l'expérience et au travail de Christophe Misse et Vincent Diebolt, sur le système de recherche clinique et d'innovation tel qu'il se présente



en France, en 2014. Les références soigneusement choisies à la fin de cette préface sont destinées aux jeunes médecins et scientifiques, aux jeunes directeurs d'hôpitaux qui voudraient un accès rapide à quelques-uns des textes fondateurs de la recherche clinique, écrits par ceux et celles qui contribuent à la faire découvrir en l'espace d'un instant ou en l'espace d'une vie.

Professeur Joël Ménard

Professeur émérite de santé publique

à la faculté de médecine Paris-Descartes

Directeur général de la santé de 1997 à 1999

Responsable de l'élaboration du Plan Alzheimer (2008-2013)

Président du conseil scientifique de la Fondation Plan Alzheimer

1. Harris J., "Scientific research is a moral duty" *J. Med. Ethics* 2005 31 :242-248.

2. Sung N.S., Crowley W.F. Jr., Genel M., Salber P., Sandy L., Sherwood L.M., Johnson S.B., Catanese V., Tilson H., Getz K., Larson E.L., Scheinberg D., Reece E.A., Slavkin H., Dobs A., Grebb J., Martinez R.A., Korn A., Rimoin D., "Central challenges facing the national clinical research enterprise" *JAMA* 2003 Mar 12; 289(10):1278-87.

3. Lenfant C., "Shattuck lecture—clinical research to clinical practice—lost in translation?" *N Engl J Med.* 2003 Aug 28 ; 349(9):868-74.

4. Chien K.R. "Stem cells : lost in translation" *Nature.* 2004 Apr 8 ; 428(6983):607-8.

5. Woolf S.H., "The meaning of translational research and why it matters" *JAMA* 2008 Jan 9 ; 299(2):211-3.

6. Zerhouni E., "The NIH Roadmap", *Science* 2003 Oct 3 ; 302(5642):63-72.

7. Institute of Medicine of the national academies, *The CTSA Program at NIH, Opportunities for advancing Clinical and Translational Research*, Brief Report June 2013, www.iom.edu.

8. Emanuel E.J., "The future of biomedical research", *JAMA* 2013 Apr 17 ; 309(15):1589-90.

9. Califf R.M., Sanderson I., Miranda M.L., "The future of cardiovascular clinical research : informatics, clinical investigators, and community engagement", *JAMA* 2012 Nov 7; 308(17):1747-8.

10. Chen R., Mias G.I., Li-Pook-Than J., Jiang L., Lam H.Y., Miriami E., Karczewski K.J., Hariharan M., Dewey F.E., Cheng Y., Clark M.J., Im H., Habegger L., Balasubramanian S., O'Huallachain M., Dudley J.T., Hillenmeyer S., Haraksingh R., Sharon D., Euskirchen G., Lacroute P., Bettinger K., Boyle A.P., Kasowski M., Grubert F., Seki S., Garcia M., Whirl-Carrillo M., Gallardo M., Blasco M.A., Greenberg P.L., Snyder P., Klein T.E., Altman R.B., Butte A.J., Ashley E.A., Gerstein M., Nadeau K.C., Tang H., Snyder M., "Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes", *Cell.* 2012 Mar 16 ; 148(6):1293-307. doi : 10.1016/j.cell.2012.02.009.

11. Murdoch T.B., Detsky A.S., "The inevitable application of big data to health care", *JAMA* 2013 Apr 3 ; 309(13):1351-2.

12. World Medical Association. *JAMA*. 2013 Oct 19. doi : 10.1001/jama.2013.281053.

13. Goldstein J.L., "On the origin and prevention of PAIDS (Paralyzed Academic Investigator's Disease Syndrome)", *J Clin Invest*. 1986 Sep ; 78(3):848-54.

14. Goldstein J.L., Brown M.S., "The clinical investigator : bewitched, bothered, and bewildered but still beloved", *J Clin Invest*. 1997 Jun 15 ;99(12):2803-12.

15. Goldstein J., Brown M., "Demoting egos, promoting success. Interview by Ruth Williams", *Circ Res*. 2010 Apr 2 ; 106(6):1006-10.

16. Lefkowitz R., Goldstein J., Brown M., "A conversation with Robert Lefkowitz, Joseph Goldstein, and Michael Brown. Interview by Ushma S. Neil and Howard A. Rockman", *J Clin Invest*. 2012 May 1; 122(5):1586-7.

17. <http://am.ascb.org/dora/> San Francisco declaration on Research Assessment.

#### Dix livres utiles

Bouvenot G. et Vray M., *Essais cliniques Théorie, pratique et critique*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1999.

Cochrane A.L., *L'inflation médicale. Réflexions sur l'efficacité de la médecine*, Éditions Galilée, Paris, 1977.

Corvol P et Poyart C., *Regards sur la recherche clinique*, Éditions INSERM, Paris, 1989.

Goozner M., *The \$800 million pill*, University of California Press, Berkeley, 2004.

Haynes B., Sackett D.L., Guyatt G.H. and Tugwell P., *Clinical Epidemiology. How to do clinical practice research*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006.

Hughier M., Maisonneuve H., De Calan L., Grenier D., Franco D. Galmiche J.-P., et Lorette G., *La Rédaction Médicale*, Doin Editeurs, Rueil Malmaison, 2003.

Illich I., *Limits to Medicine : Medical Nemesis : the expropriation of health*, Penguin Group, London, 1976.

Rappaport R. et Jacquet C., *Guide de métiers de la recherche médicale*, Éditions INSERM, Paris, 1985.

Schwartz D., *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1963.

Spriet A. and Dupin-Spriet T., *Good practice of clinical drug trials*, S. Karger, Ed. Basel, 2005.

---

# Sommaire

<i>Préface</i>	V
JOËL MÉNARD	
<i>Remerciements</i>	XXI
<i>Introduction</i>	1

## PREMIÈRE PARTIE

### LA RECHERCHE CLINIQUE À L'HÔPITAL DANS SON CONTEXTE

<b>1. Les fondamentaux de la recherche clinique</b>	17
<b>2. La recherche, une mission des établissements de santé</b>	55

## DEUXIÈME PARTIE

### GOUVERNANCE ET ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE À L'HÔPITAL

<b>3. Gouvernance de la recherche biomédicale à l'hôpital</b>	67
<b>4. Organisation de la recherche biomédicale à l'hôpital</b>	75
<b>5. Place et positionnement de l'hôpital dans l'organisation de la recherche en France</b>	115

### TROISIÈME PARTIE

#### LA RECHERCHE CLINIQUE À L'HÔPITAL : AVEC QUELS MOYENS ?

- |           |   |     |
|-----------|---|-----|
| <b>6.</b> | <b>Les sources de financement de la recherche à l'hôpital</b>       | 131 |
| <b>7.</b> | <b>Les ressources humaines de la recherche clinique à l'hôpital</b> | 157 |

### QUATRIÈME PARTIE

#### L'INNOVATION EN SANTÉ À L'HÔPITAL

- |            |   |     |
|------------|---|-----|
| <b>8.</b>  | <b>La place de l'innovation à l'hôpital</b>                                 | 183 |
| <b>9.</b>  | <b>Les enjeux de l'innovation à l'hôpital</b>                               | 191 |
| <b>10.</b> | <b>La démonstration par l'exemple de la force d'innovation hospitalière</b> | 199 |

### CINQUIÈME PARTIE

#### LES DÉFIS D'AUJOURD'HUI ; LES ENJEUX DE DEMAIN

- |            |                             |     |
|------------|-----------------------------|-----|
| <b>11.</b> | <b>Les défis actuels</b>    | 205 |
| <b>12.</b> | <b>Les enjeux de demain</b> | 227 |
|            | <i>Conclusion</i>           | 239 |

### ANNEXES

- |           |  |     |
|-----------|--|-----|
| <b>1.</b> | <b>Liste des acronymes</b>                           | 245 |
| <b>2.</b> | <b>Liste des vingt projets emblématiques du PHRC</b> | 253 |
|           | <i>Table des matières</i>                            | 257 |

---

# Remerciements

Les auteurs du présent ouvrage adressent leurs chaleureux remerciements aux membres du comité, experts reconnus dans le domaine de la recherche biomédicale et en santé, qui ont procédé à sa relecture partielle ou intégrale : M<sup>me</sup> Monique Cavalier, M<sup>me</sup> Monique Diebolt, M<sup>me</sup> Soizic Courcier-Duplantier, M<sup>me</sup> Thérèse Dupin-Spriet, M. le Pr. Patrice Jaillon, M. le Pr. Olivier Rascol, M. Alain Spriet.

Les auteurs souhaitent remercier tout particulièrement M. le Pr. Jean Sibia, président du comité national de coordination de la recherche (CNCR), et M. le Pr. Joël Ménard, sans qui la réalisation de cet ouvrage n'aurait pas été possible.

