



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 18 mai 2005

Dossier de presse

20 mai : Une Journée internationale pour la recherche clinique

Le 20 mai 1747, James Lind, médecin de la marine écossaise, entreprenait à bord du *Salisbury* la comparaison de divers traitements sur un groupe de marins atteints de scorbut. En six jours, l'un des marins traités par l'orange et le citron put reprendre son service : les stigmates de la maladie avaient disparu de sa peau et de ses gencives. En démontrant ainsi la supériorité d'un traitement à base d'agrumes, James Lind venait de jeter les bases de la recherche clinique et de la médecine basée sur les preuves.

Si la méthodologie développée dans les essais cliniques comparatifs s'est beaucoup affinée depuis, seule cette comparaison permet de tester à l'heure actuelle des hypothèses en situation réelle, chez les patients. Elle nécessite toutefois une participation active des patients et un recrutement permanent de volontaires sains ou malades.

ECRIN, Réseau Européen d'Infrastructures de Recherche Clinique initié fin 2004, coordonné par l'Inserm et dont l'objectif est de faciliter la recherche clinique par delà les frontières, instaure à cet effet une Journée annuelle internationale de la recherche clinique.

A compter de 2006, chaque 20 mai sera, à l'occasion de cet anniversaire, le théâtre d'événements et de rencontres autour de la recherche clinique, en France, à l'échelle européenne et internationale.

Ce rendez-vous annuel permettra de renforcer les connaissances des patients et des associations de malades sur les méthodes et les enjeux de la recherche clinique, et de faciliter le débat entre participants, médecins, chercheurs et industrie du médicament.

□ La recherche clinique, de James Lind à nos jours

20 mai 1747 : premier essai clinique en mer

Le 20 mai 1747, en pleine mer à bord du *Salisbury*, James Lind, médecin de la marine écossaise, entreprit de comparer sur douze marins atteints de scorbut l'effet de divers traitements. Gencives putrides, taches cutanées, lassitude : tous présentaient les mêmes symptômes. Réunis à bord dans une salle tenant lieu d'infirmierie, soumis au même menu, ils furent répartis en six groupes : deux patients devaient boire du cidre, deux autres de *l'élixir vitriol*, deux du vinaigre, deux de l'eau de mer, deux encore consommaient des oranges et du citron, et les deux restants devaient ingérer une décoction, recommandée par un chirurgien, à base d'épices, d'ail et de graines de moutarde. En six jours, l'un des marins traités par l'orange et le citron put reprendre son service : les stigmates de la maladie avaient disparu de sa peau et de ses gencives avant l'arrivée à Plymouth, le 16 juin. Le second marin ayant ingéré citrons et oranges guérit de façon encore plus spectaculaire et devint l'infirmier des autres malades.

James Lind rapporte cette expérience dans son '*Traité sur le scorbut*' publié en 1753¹. Il fallut attendre deux siècles, et l'identification des vitamines, pour comprendre pourquoi la consommation d'orange et de citron s'avère efficace. Mais James Lind venait de jeter les bases de la médecine fondée sur la preuve qui, depuis quelques décennies seulement, constitue la pierre angulaire des systèmes de santé occidentaux. A l'époque où James Lind concevait ce premier essai comparatif, la médecine s'appuyait sur des théories plutôt que sur l'expérience ou sur l'observation.

Deux révolutions, parallèles et complémentaires, ont conduit à la démarche médicale contemporaine :

La première est l'avènement, durant le 19^e siècle, de la méthode anatomo-clinique et de la médecine expérimentale². Illustrée entre autres par Broca qui démontra que la perte du langage correspondait à une lésion circonscrite du cerveau, la méthode anatomo-clinique permit de corréler un symptôme avec une lésion, et de dépoussiérer la médecine d'encombrantes théories. Parallèlement, la médecine expérimentale promue par Claude Bernard puis Louis Pasteur vise à comprendre les mécanismes de la maladie et des traitements. De nos jours, la biologie constitue un pilier fondamental des progrès de la médecine.

La seconde révolution, et le second pilier, repose sur la méthode initiée par James Lind, qui débouche sur une médecine fondée sur la preuve. Bien entendu, la méthodologie développée dans les essais cliniques comparatifs s'est depuis beaucoup affinée, mais elle seule permet de tester des hypothèses en situation réelle, chez les patients. Certes, ces hypothèses peuvent provenir de la connaissance des mécanismes de la maladie et du mode d'action des thérapeutiques – c'est la recherche dite 'translationnelle', du laboratoire vers le lit du malade. Mais dans nombre de cas les hypothèses testées dans les essais cliniques relèvent, comme pour James Lind, d'une démarche empirique fondée sur l'observation.

¹ A treatise of the scurvy, Edinburgh, printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson, 1753. Voir aussi www.jameslindlibrary.org

² Michel Foucault : Naissance de la clinique, PUF, 1963.

□ **Que recouvre la recherche clinique aujourd'hui ?**

La recherche clinique est souvent synonyme dans l'esprit du public d'essais de médicaments ou de nouveaux dispositifs médicaux. Elle comporte toutefois d'autres aspects tout aussi essentiels pour le progrès de la santé :

- La comparaison entre plusieurs stratégies qui permet de déterminer celles qui doivent être recommandées pour la prise en charge thérapeutique ou diagnostique des patients.
- La recherche et l'évaluation de nouvelles thérapies cellulaires, géniques ou faisant intervenir des technologies de pointe, dans des pathologies où aucun traitement n'existe pour soulager les malades.
- L'identification des mécanismes moléculaires ou cellulaires qui sont impliqués dans des pathologies humaines pour découvrir des cibles plus précises et développer de nouveaux médicaments ou diagnostics.
- L'observation sur des groupes importants de personnes pour mieux comprendre la part des facteurs génétiques ou environnementaux qui interviennent dans la cause ou les symptômes d'une maladie.

Les essais cliniques suivent une progression en quatre phases afin de juger la tolérance et l'efficacité du traitement. :

Phase 1 : Intègre des volontaires sains pour évaluer la tolérance d'un nouveau traitement

Phase 2 : Porte sur un nombre limité de malades ou de volontaires sains, étudie l'efficacité des traitements et le devenir des médicaments dans l'organisme

Phase 3 : Porte sur un grand nombre de malades, plusieurs centaines voire plusieurs milliers, et évalue par comparaison avec un autre traitement l'efficacité du traitement testé. C'est seulement au terme de ces trois phases qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché pourra être faite, s'il s'agit d'un médicament.

Phase 4 : Après commercialisation, cette phase permet de mieux cerner les conditions d'utilisation, de déceler les effets indésirables rares et de mieux cibler les personnes pour lesquelles le traitement sera profitable en situation réelle.

□ La recherche clinique à l'Inserm

La recherche clinique est une mission essentielle de l'Inserm : elle permet de faire bénéficier les malades des avancées de la recherche fondamentale, source principale d'innovation tant thérapeutique que diagnostique.

L'Inserm poursuit sa politique de développement de la recherche clinique en favorisant les recherches pluridisciplinaires, le rapprochement des acteurs scientifiques et hospitaliers, notamment à travers la constitution de réseaux de recherche et la mise en place de nouvelles infrastructures :

- Centres d'investigation cliniques (CIC) : interface entre les services cliniques des hôpitaux et les laboratoires de recherche.
- Collections de ressources biologiques : collections d'échantillons biologiques d'origine humaine de type tissus, cellules, sang, ADN...
- Cohortes : groupes de population suivis systématiquement durant plusieurs années.
- Registres : recueils continus et exhaustifs de données nominatives portant sur un ou plusieurs événements de santé, dans une population géographique définie, à des fins de recherche et de santé.
- Bases de données.

En parallèle, l'Inserm renforce les liens avec ses partenaires et, en particulier, l'hôpital, les autres organismes de recherche, les associations de malades et l'industrie.

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) : un partenariat entre les Hôpitaux et l'Inserm

L'interface entre les services cliniques des hôpitaux et les laboratoires de recherche représente un facteur déterminant pour le développement d'une recherche de qualité en France. L'exemple le plus important de cette collaboration entre les Hôpitaux et l'Inserm s'est traduit par la création en 1992 des Centres d'investigation clinique, structures publiques, entièrement dédiées à l'organisation, la coordination et la réalisation d'essais cliniques pour améliorer la connaissance des maladies, leurs traitements et leur prévention.

Ils sont implantés au sein des Centres Hospitaliers Universitaires, pouvant ou non comporter plusieurs lits dédiés à la recherche (explorations ambulatoires ou hospitalisations de jour et de nuit) et ouverts aux investigateurs pour la réalisation de projets de recherche institutionnels ou industriels portant sur l'homme sain ou malade.

Chaque CIC est une structure créée en partenariat entre l'Inserm et un Centre Hospitalier Universitaire, ou un établissement hospitalier. Des compétences pluridisciplinaires sont ainsi réunies au sein d'un même site, et peuvent s'appuyer sur l'expertise scientifique et technique des laboratoires de recherche, et sur l'expertise médicale du centre hospitalier.

Depuis 1992, 24 CIC plurithématiques et 7 CIC « essais cliniques et épidémiologie » centrés sur la méthodologie et l'exploitation des données cliniques ont été créés.

Pour en savoir plus sur les thèmes de recherche des CIC:

http://www.inserm.fr/fr/inserm/programmes/sante_publicue/cic/liste_cic_cicec.html

Les Centres d'Investigation Clinique en chiffres

Les CIC disposent de :

- Locaux techniques, de lits pour accueillir les volontaires sains ou malades qui participent aux études, de plusieurs salles de consultation et d'un ensemble d'équipements
- Personnels spécialisés composés d'une équipe médicale (médecin coordonnateur et médecin délégué) qui assume la responsabilité et la réalisation des études cliniques, et des équipes infirmières et techniques.

- 128 lits
- Près de 900 essais de recherche clinique en cours
 - monocentriques, multicentriques français ou multicentriques européens et mondiaux
- Environ 170 000 patients prévus à l'inclusion et 32 000 actuellement inclus lors de ces essais
- 101 médecins, pharmaciens
- 27 biostatisticiens, psychologues, chercheurs
- 69 infirmiers et aides soignants
- 51 attachés et techniciens de recherche clinique, administratifs
- 75% de volontaires malades et 25% de volontaires sains

Un réseau inscrit dans le projet de construction de l'espace européen

Chaque CIC s'appuie sur un comité technique de chercheurs, cliniciens, pharmaciens, biostatisticiens et cadres infirmiers qui analyse la faisabilité des projets, aide à sa formalisation et en évalue sa qualité et son suivi.

L'ensemble des centres, organisé en réseau depuis septembre 2003, constitue un atout pour réaliser des recherches qui nécessitent plusieurs sites (essais dits multi-centriques), mais également pour organiser des études sur des maladies rares ou des études pédiatriques. Les CIC développent de nombreux partenariats avec l'industrie, les associations de malades et les fondations, les collectivités territoriales et les sociétés médicales ou les médecins généralistes.

Ce réseau de CIC s'inscrit naturellement dans le projet de construction de l'espace européen de la recherche. Avec le soutien de l'Inserm et en étroite relation avec le réseau français des Unités d'Essais Cliniques, le réseau des CIC prépare avec ses partenaires européens le projet de réseau européen de recherche clinique ECRIN.



□ **ECRIN : Un réseau européen de recherche clinique
(European Clinical Research Infrastructures Network)**

ECRIN³ (European Clinical Research Infrastructures Network) est un réseau d'infrastructures coordonné par l'Inserm, dont l'objectif est de faciliter la recherche clinique par delà les frontières⁴. Le réseau couvre actuellement six pays Européens (Suède, Danemark, Allemagne, Italie, Espagne et France) ainsi que le Canada. ECRIN souhaite s'étendre à d'autres pays, et stimule à cette fin la constitution de réseaux nationaux. Pour pouvoir rejoindre ECRIN, les pays doivent constituer un réseau d'infrastructures capable de participer à des études cliniques dans n'importe quel domaine et souhaitant participer aux actions d'harmonisation et au système qualité commun. Dans cette optique, des contacts ont été pris dans un grand nombre de pays. ECRIN a démarré en 2004 avec un financement de l'Union Européenne (6^e Programme Cadre, Action de Soutien Spécifique).

L'objectif d'ECRIN est d'interconnecter les réseaux nationaux de centres de recherche clinique en Europe, afin :

- 1 - d'harmoniser ou de rendre compatibles leurs procédures, leurs outils et leurs pratiques, de développer la qualité de la recherche clinique,
- 2 - de jouer un rôle de support aux promoteurs (académiques ou industriels) dans la réalisation d'études multinationales en Europe,
- 3 - et enfin de stimuler l'interconnexion de réseaux de spécialité qui utiliseront ECRIN pour réaliser des projets transnationaux, et qui fourniront à ECRIN des registres et des cohortes multinationales de patients afin de faciliter leur recrutement.

ECRIN est à ce titre un acteur du projet de plate-forme technologique 'Médicaments innovants pour l'Europe' qui est en préparation pour le 7e Programme-Cadre, et qui sera piloté par la Commission et par l'industrie Européenne du médicament (EFPIA). Le rôle d'ECRIN y sera de contribuer à rendre les études cliniques plus faciles, plus rapides, plus sûres et de meilleure qualité en Europe, stimulant en cela la compétitivité de la recherche institutionnelle comme la capacité des industries à développer de nouveaux médicaments plus rapidement, donc à moindre coût.

ECRIN répond donc aux attentes de la Communauté en matière d'harmonisation et de qualité, en proposant un réseau d'infrastructures capables de mener des études communes, en conformité avec Bonnes Pratiques Cliniques. Il répond aux attentes des investigateurs et des promoteurs institutionnels en facilitant la réalisation d'études transnationales en Europe, puis sur le continent Nord-Américain grâce au participant canadien. Ceci correspond en particulier aux projets de recherche cognitive sur le mécanisme des maladies, ou de biotechnologie où l'Europe doit combler son retard et où le partenariat public-privé est habituel.

³ www.ecrin.org

⁴ Demotes-Mainard J, Ohmann C : European Clinical Research Infrastructures Network : Promoting harmonisation and quality in European clinical research. Lancet, 2005, 365:107-8.

Le réseau ECRIN répond enfin aux attentes des citoyens et aux défis de santé publique en facilitant les études cliniques hors du champ d'investissement de l'industrie : essais de stratégie thérapeutique, de chirurgie, de pédiatrie, sur les maladies rares ou les médicaments orphelins.

La France participe à ECRIN par l'intermédiaire du Réseau des Centres d'Investigation Clinique et par le Réseau d'Unités d'Essais Cliniques.

□ **Pour en savoir plus**

- Contact Presse Inserm

Anne Mignot
Pôle presse Inserm
Tel. 01 44 23 60 73
anne.mignot@tolbiac.inserm.fr

- Coordination du réseau ECRIN

Jacques Demotes-Mainard
CIC Inserm-CHU Bordeaux
Tel. 05 57 65 61 70
demotes@bordeaux.inserm.fr