

L'implantation de la recherche clinique à l'hôpital en France

Histoire de la création des centres d'investigation clinique*

Baptiste Moutaud

► Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures implantées au sein des centres hospitaliers et dédiées à l'expérimentation thérapeutique et la recherche clinique sur l'homme. Créés au début des années 1990 par l'Inserm, ils ont comme particularité d'être partagés entre recherche et clinique. L'histoire de leur création permet d'éclairer les relations délicates entre ces deux pôles de la biomédecine en France, de mettre en perspective la politique de l'Inserm dans leur rapprochement et de cerner les contours du modèle de recherche médicale promu depuis les années 1980. Les CIC jouent, au cœur de ces complexes interactions, un rôle de « zone d'échange » autorisant la collaboration d'acteurs aux méthodes et objectifs distincts autour de patients au statut anthropologiquement instable. ◀

CERMES 3, Inserm, U988, Paris, France.
Université Paris Descartes,
École des hautes Études en Sciences sociales,
CNRS, UMR 8211, Paris, France.
45, rue des Saints-Pères,
75270 Paris Cedex 06, France.
moutaud.baptiste@club-internet.fr



Développés en France depuis 1992 et inspirés des *General research clinical centers* américains, les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures implantées au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU) et dédiées à la recherche clinique et à l'expérimentation thérapeutique. Placés sous la double tutelle de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et du ministère de la Santé¹, ce sont des lieux qui doivent apporter des compétences et une structure pour l'organisation et la réalisation de recherches cliniques que des praticiens hospitaliers ou des chercheurs d'organismes publics ou industriels souhaiteraient développer. Les CIC mettent à disposition leur infrastructure, leur équipe d'infirmières de recherche clinique et de techniciens de laboratoire,

gèrent l'administration et le recrutement des sujets, offrent une assistance et un conseil méthodologique et veillent au respect des pratiques éthiques et légales. La particularité de ces structures est alors d'être à l'interface entre recherche médicale et clinique, entre expérimentation et thérapeutique. Dans cet idéal de fonctionnement, elles se doivent d'allier, dans la prise en charge des patients, à la fois les compétences scientifiques et techniques des laboratoires et l'expertise clinique des praticiens.

Les CIC marquent l'institutionnalisation d'une volonté politique d'expansion et de valorisation de la recherche clinique en France par l'Inserm. Ils permettraient d'accélérer le transfert des compétences et des innovations de la recherche fondamentale vers des applications thérapeutiques. Ils paraissent alors matérialiser - par la nécessité même de leur existence - une ambivalence, une opposition structurelle forte au sein des CHU et dans la pratique médicale française entre la recherche et la clinique. Pourquoi a-t-on besoin d'un CIC ? Que s'y passe-t-il qui ne puisse se dérouler ailleurs [1] ? L'histoire de ces structures permet d'éclairer les relations délicates entre ces deux pôles de la biomédecine en France, de mettre en perspective la politique de l'Inserm dans leur rapprochement et de cerner les contours du modèle de recherche médicale promu depuis les années 1980.

* NDLR : à la suite de plusieurs expertises et de la soumission d'une version révisée, la rédaction de *Médecine/Sciences* a pris la décision de publier le texte ci-après car il constitue l'une des premières analyses de l'histoire des CIC. Nous sommes toujours ouverts à des réponses ou compléments d'informations. Il convient de souligner que les éléments interprétatifs ne sauraient engager que l'auteur.

¹ En septembre 2009, il existait 25 CIC plurithématiques en France. Ils se déclinent aussi en CIC d'épidémiologie clinique (de 2003 à 2008), CIC intégrés en biothérapies (en 2005) et CIC innovations technologiques (en 2008). Source : www.inserm.fr



Les modalités de l'installation

La réflexion sur la création des CIC date du début des années 1980. Le médecin et chercheur Pierre Corvol, conseiller auprès du directeur général de l'Inserm, Philippe Lazar², de 1988 à 1996, pour le développement de la recherche clinique, raconte : « Les premiers CIC ont été créés en 1992 mais la réflexion date au moins d'une dizaine d'années avant. Parce qu'à plusieurs on se rendait bien compte qu'il y avait nécessité de créer une recherche clinique dans des conditions qui soient proches de celles que nous [les médecins et chercheurs de sa génération] avions connues, notamment aux États-Unis mais aussi en Angleterre. Avec Joël Ménard³, nous avons proposé au directeur général de l'Inserm de l'époque, Philippe Laudat [de 1979 à 1982], une réunion de travail avec Mortimer Lipsett, le patron des centres de recherche clinique au *National Institutes of Health*, pour fixer ce qui pourrait être fait en France. Il y avait aussi Jacques Genest⁴. C'était avant 1981. Ça a mis du temps à se concrétiser. À mon avis, cela s'est fait quand il y a eu une des premières cohabitations politiques entre François Mitterrand et un gouvernement de droite mené par Jacques Chirac et que M^{me} Barzach, ministre de la Santé [de 1986 à 1988], a été soumise à une certaine pression avec son collègue ministre de la Recherche⁵ pour implanter plus de recherche clinique à l'Inserm. Une des demandes faites à Philippe Lazar était : comment implanter en France plus de recherche clinique ? Très naturellement, nous avons repris le dossier. Nous étions un très petit nombre de gens à l'Inserm à travailler sur ce dossier. Il y avait un autre composant essentiel : l'Assistance publique. À ce moment-là, René Müller, directeur du Plan, était très favorable à cette idée. Enfin, Claude Griscelli⁶ a joué un rôle à la direction de la recherche clinique à l'Assistance publique. Voilà comment les choses se sont mises en place »⁷.

Débloqué par le contexte politique, ce projet a également été rendu possible grâce à un encadrement et à une régulation éthique de l'expérimentation médicale en deux temps : en 1983, sous l'impulsion de Philippe Lazar, est créé le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, suivi en 1988 par la loi Huriot-Serusclat qui légifère sur la protection des personnes participant à une recherche médicale [2]. Le projet des CIC

peut alors être ratifié par un accord-cadre entre l'Inserm et l'Assistance publique en novembre 1989. Cependant, cette tardive implantation de la recherche clinique à l'hôpital a révélé de nombreuses tensions.

Premières tensions

Pour beaucoup, la recherche clinique n'avait pas sa place à l'hôpital. La fonction première de l'institution était de soigner, il n'y avait aucune ligne budgétaire prévue pour l'expérimentation et la Sécurité sociale ne remboursait pas les actes de recherche sur l'homme sain ou malade [3]. De plus, il y aurait eu des réticences morales à l'idée même d'y pratiquer de la recherche médicale sur l'homme (qui existait mais que ces structures auraient mise à jour et que l'hôpital aurait entérinée en l'acceptant en son sein) : « Ce qui est intéressant, poursuit le professeur Corvol, c'est que d'emblée nous avons utilisé le terme d'investigation clinique et non pas de recherche clinique, alors que CRC [pour « centre de recherche clinique »] aurait été mieux. La raison est très simple : c'est que le directeur général de l'AP-HP de l'époque [François Stasse] n'a pas voulu que l'on utilise le terme de recherche. Je me rappelle parfaitement, par ailleurs, une discussion au Sénat, largement avant 1990, où on a parlé de recherche clinique. Très naïvement j'ai défendu un squelette d'embryon de CIC et je me suis fait tapé dessus par... je ne sais plus qui présidait la séance. Mais on est revenu aux vieilles lunes des nazis : recherche clinique, expérimentation humaine... Donc il a fallu beaucoup, beaucoup de conviction pour pouvoir faire démarrer l'opération ».

Par ailleurs, ce projet - qui apparaissait alors comme une nécessité scientifique pour pallier un manque dans le système de recherche médical français, et censé le réaligner avec les États-Unis ou l'Angleterre - mettait à jour les tensions institutionnelles et professionnelles entre médecins et chercheurs au cœur de l'Inserm et des hôpitaux. Au tournant des années 1980, suite aux mandats de Constant Burg puis de Philippe Laudat, l'Inserm - dont la mission est d'organiser la recherche médicale et les rapports entre clinique et biologie, d'en faire des activités complémentaires - s'était dirigé vers une politique valorisant la recherche fondamentale et dans laquelle le savoir clinique n'avait qu'un rôle secondaire [4] : « Je crois, explique Pierre Corvol, que les médecins influents - j'allais dire les mandarins - se trouvaient en marge d'une recherche biologique à l'Inserm et trouvaient qu'il (l'Inserm) filait vers une recherche très fondamentale dans laquelle ils ne trouvaient pas leur place. Une des manières de leur part d'essayer de remettre l'Inserm sur des voies plus cliniques était de faire pression, indiscutablement, sur Philippe Lazar ». Profiter du mandat de celui-ci et d'une nouvelle dynamique pour enfin offrir les conditions d'une recherche clinique à l'hôpital et l'instituer en créant une structure qui lui serait dédiée était alors devenu un acte de revendication professionnelle et scientifique.

Au début des années 1990, cela se concrétise par l'instauration d'une série d'infrastructures devant valoriser la recherche clinique. Ainsi, dans la même mouvance que les CIC, sont créés, en 1992 et par l'Inserm, les instituts fédératifs de recherche qui regroupent ses laboratoires dans les CHU (centre hospitalier universitaire) avec une politique scientifique commune. Ils sont accompagnés, en 1993, par les programmes hospitaliers de recherche clinique, des financements du ministère de la Santé voués

² Directeur général de l'Inserm de 1982 à 1996.

³ L'un de ses collaborateurs de l'époque, notamment ancien directeur général de la santé.

⁴ Directeur de l'Institut de recherche clinique de Montréal.

⁵ Deux ministres de la Recherche se sont succédés pendant le mandat de Michèle Barzach : Alain Devaquet (20 mars 1986-18 décembre 1986) et Jacques Valade (20 janvier 1987-10 mai 1988).

⁶ Il deviendra président du conseil scientifique de l'AP-HP en 1990, puis directeur général de l'Inserm de 1996 à 2001.

⁷ Entretien réalisé le 19 juin 2008.

spécifiquement à ce domaine sur les sites hospitaliers⁸. L'ensemble marque l'aboutissement – structurel du moins – d'une politique de refondation de la recherche médicale dans les CHU en essayant d'offrir les conditions financières et institutionnelles à son développement et en instituant des réseaux qui assurent le lien entre la biologie et la clinique. L'objectif est d'arriver à remodeler ces relations sur un modèle idéalisé des instituts (comme Curie ou Pasteur) dans lesquels se feraient la plupart des découvertes et des avancées thérapeutiques majeures [5].

La chronologie de ce mouvement va à l'encontre d'une lecture parfois trop linéaire qui voudrait que l'Inserm ait délaissé la recherche clinique sous le mandat de Philippe Lazar [6-8]. La difficile installation des CIC dans les CHU s'inscrit en France dans une histoire complexe des rapports entre le laboratoire et la clinique, notamment dans la continuité des résistances rencontrées par la réforme Debré en 1958 qui a marqué l'entrée du laboratoire comme lieu de production des connaissances à l'hôpital [4, 5, 9-11]. Si des conflits de pouvoir et de professionnalisation entre chercheurs et praticiens hospitaliers ont complexifié et freiné leur collaboration [12, 13], il apparaît que les allers-retours entre ces mondes de la biomédecine, établis comme paradigmes d'une médecine moderne, ne sont pas si évidents. Cette entrave dans les capacités de l'Inserm à unifier efficacement les intérêts de chacun dans l'innovation et la recherche thérapeutique, à favoriser les liens et à les rendre productifs, tiendrait à une incompatibilité épistémologique plus profonde.

Une incompatibilité épistémologique ?

Comme le résume le professeur Yves Agid, neurologue et chercheur qui a créé le CIC de la Pitié-Salpêtrière [14] : « Cliniciens et chercheurs ne se comprennent pas. Ils n'ont pas le même langage, ni les mêmes méthodes de travail »⁹. Plus précisément, alors que canoniquement biologie et médecine visent à mieux connaître les mécanismes normaux et pathologiques pour mieux soigner, elles appliqueraient des problématiques différentes sur des objets qui n'ont rien en commun. L'opposition épistémologique entre recherche et clinique recoupe celle entre individu biologique et sujet de soin, entre médecine de laboratoire et médecine au lit du malade. La médecine s'applique en théorie à des cas individuels dans une relation intersubjective qui prendrait en charge l'individualité pathologique : une maladie inscrite dans un corps mais vécue par un individu. La médecine expérimentale et la recherche fondamentale considèreraient que le malade relève d'un fonctionnement biologique

universel et reproductible. À cet instant, le malade n'est plus le sujet de sa maladie. La finalité serait alors cognitive (faire avancer les connaissances, comprendre ou évaluer l'efficacité d'un traitement) et non immédiatement thérapeutique (soigner) [16-20].

La particularité de la recherche clinique est de se situer à l'intersection de la recherche fondamentale (dont elle doit valider les outils et mettre en pratique les découvertes par des protocoles de recherche avant leur diffusion dans le système de soin) et de la clinique en se pratiquant dans une perspective individualisée. C'est donc une activité de validation scientifique au lit du patient par conséquent soumise à des tensions qui recourent l'opposition entre les deux pôles. Pour Löwy, « les patients sont à la fois sujets et objets de l'intervention médicale. Ils sont en même temps des individus distincts et conscients, et des "corps médicalisés" soumis aux lois générales de la biologie » [18]. La recherche clinique marque donc la coopération de deux mondes, deux méthodes dans un même lieu, un même temps, autour d'un même corps et d'un même malade. La linéarité de la transmission des savoirs et des problématiques, la translation effective, vient alors buter sur des traditions, des cultures et logiques pratiques et cognitives quelquefois inconciliables dans la coopération. Plus qu'une opposition épistémologique, cela semble être une difficile mise en pratique. Les politiques d'intensification de ces liens parfois lâches et soumis à ces tensions [21] passeraient alors par l'utilisation d'outils transversaux, d'entités hybrides [22] et d'infrastructures les encadrant.

Les CIC : une zone d'échange

Au cœur des tensions inhérentes à la rencontre de ces mondes, les CIC vont devenir indispensables pour deux raisons. Avant tout, ils seront des lieux neutres¹⁰ dans lesquels chercheurs et cliniciens peuvent se rencontrer et collaborer autour de patients et de problématiques communes dans des protocoles de recherche clinique. Yves Agid explique : « les CIC étaient le genre de structure que j'avais toujours recherché. C'était exactement ce que je voulais faire depuis trente ans : créer une structure mixte avec de la recherche, de la clinique et travailler ». Les CIC deviennent une « zone d'échanges » [23, 24] : un lieu de translation et d'articulation des pratiques au sein duquel des individus provenant de cultures scientifiques différentes se rencontrent pour coopérer et se coordonner, y développer des langages intermédiaires et une pratique hybride dans un domaine « entre-deux ».

Pour cela, les CIC maintiennent la spécificité des conditions de la recherche clinique. Yves Agid poursuit : « Quand j'avais demandé à avoir deux lits d'unité métabolique on m'avait répondu que je disposais de tous les lits du service. Mais cela montrait l'incompréhension des conditions de la recherche ». Cette spécificité implique que les patients soient maintenus dans une condition labile entre soin et recherche, statut qui nécessite que soient respectées à la fois la singularité des actes et des procédures mais aussi des exigences éthiques et des règles de pratique. Or, un service hospitalier classique et son personnel, structurés autour d'activités de soin, ne peuvent réunir toutes ces conditions.

C'est pourquoi, un autre enjeu-clé réside dans la création d'une catégorie de personnel spécialisé : les infirmières de recherche clinique (en 1991) et

⁸ Ces financements ont été lancés en parallèle et indépendamment de l'action de l'Inserm.

⁹ Entretien réalisé le 27 janvier 2008.

¹⁰ Sur son site, l'Inserm décrit d'ailleurs les CIC comme des « zones géographiques » (www.inserm.fr).



les techniciens de laboratoire (dès 1987). L'accroissement et la nature des interlocuteurs ou des contraintes légales et administratives entraînent la nécessité d'une professionnalisation : s'il faut des lieux particuliers pour un travail et des malades particuliers, il faut un corps de soignants formé pour les prendre en charge. À l'image des CIC, ces acteurs « bipolarisés » sont ce qui est partagé et commun. Leur rôle est d'être un relais entre médecins, chercheurs, malades et promoteurs, de maintenir les conditions de recherche pour permettre que tous les événements soient interrogés selon les deux pôles de pratiques et de savoirs, et ainsi faciliter la traduction des problématiques.

Conclusion

Les CIC constituent le maillon d'un *continuum* bio-médical élevé aujourd'hui au rang de nécessité politique et méthodologique de l'Inserm et qu'ils doivent valoriser¹¹. Cependant, l'activité des CIC n'en reste pas moins fortement dépendante de la cohérence de ce *continuum* sur les sites. Leur fonctionnement général est hétérogène et reste soumis à la densité du réseau de pratiques dans lequel il est inscrit et à son intégration dans les CHU qui lui permettront de mobiliser les chercheurs, cliniciens, savoirs, outils, moyens et malades pour développer des recherches. Les CIC restent relativement méconnus au sein même des institutions hospitalières et sont parfois sous-exploités faute de temps et de moyens. On peut voir leur récente structuration nationale, *via* le réseau national en 2003 puis les réseaux thématiques depuis 2005, comme une tentative de coordination devant densifier leur pratique et les liens entre chercheurs et cliniciens. ♦

SUMMARY

The history of the clinical research settlement in French hospitals

Since 1992, French clinical research centers (CRC) allow physicians and researchers to develop clinical and therapeutic research on humans in public hospitals. Created by the National institute for health and medical research (Inserm) in collaboration with public hospitals, their history give us the opportunity to describe the complex interactions in France between fundamental and clinical research. Why does therapeutic research need CRC? What can be done in these structures that cannot be done in hospital wards? Medical research is an hybrid practice

torn between fundamental and clinical methodologies and objectives. To solve this tension, CRC are « trading zones » (Galison, 1997): intermediate areas where physicians and researchers can develop common languages and methodologies to coordinate their practices and objectives. CRC also become essential to support the ethical, legal and administrative constraints of therapeutic research. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Latour B. The costly ghastly kitchen. In : Cunningham A, Williams P, eds. *The laboratory revolution in medicine*. Cambridge : Cambridge University Press, 1992 : 295-303.
2. Jaillon P, Demarez JP. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988. Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 323-7.
3. Mouchet S, Picard JF. Entretien avec Pierre Corvol, 13 mai 2002, <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/Corvol.html>
4. Picard JF. Poussée scientifique ou demande de médecins : la recherche médicale en France de l'Institut national d'hygiène à l'Inserm. *Sciences Sociales et Santé* 1992 ; 10 : 47-106 (p. 103).
5. Picard JF. Inserm. In : Lecourt D, ed. *Dictionnaire de la pensée médicale*. Paris : Presses Universitaires de France, 2004 : 652-6 (p. 655).
6. Mouchet S, Picard JF. Entretien avec Axel Kahn, 27 février 2003, <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/Kahn.html>
7. Mouchet S, Picard JF. Entretien avec Christian Bréchet, avril 2008, <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/ChristianBrechet.html>
8. Mouchet S, Picard JF. Entretien avec Claude Griscelli, novembre-décembre 2001, <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/Griscelli.html>
9. Picard JF. Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien. *Med Sci (Paris)* 1996 ; 12 : 97-102.
10. Rigal C. Neo-clinicians, clinical trials, and the reorganization of medical research in Paris hospitals after the second world war : the trajectory of Jean Bernard. *Medical History* 2008 ; 52 : 511-34.
11. Picard JF, Schneider W. From the art of medicine to biomedical science in France : modernization or Americanization ? In : Schneider W, ed. *Rockefeller philanthropy and modern biomedicine : international initiatives from world war I to the cold war*. Bloomington : Indiana University Press, 2002 : 106-24.
12. Jamous H. *Sociologie de la décision*. Paris : Centre national de la recherche scientifique, 1969.
13. Jamous H. Professions ou systèmes auto-perpétués ? Changements dans le système hospitalo-universitaire français. In : Jamous H, ed. *Rationalisation, mobilisation sociale et pouvoir*. Paris : Centre de sociologie de l'innovation, 1973 : 5-55.
14. Moutaud B. C'est un problème neurologique ou psychiatrique ? Anthropologie de la neurostimulation intracrânienne appliquée à des troubles psychiatriques. In : Missa JN, ed. *Les maladies mentales*. Paris : Presses Universitaires de France, 2008 : 175-214.
15. Lévy-Viet A, Picard JF. Entretien avec Jean-Paul Lévy, janvier 1992-décembre 2001, <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/Lévy.htm>
16. Isambert FA. L'expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation. *Actes de la Recherche en Sciences Sociales* 1987 ; 68 : 15-30.
17. Löwy I. Essais cliniques des thérapies nouvelles : une approche historique. *Med Sci (Paris)* 1998 ; 14 : 122-7.
18. Löwy I. *Cancers de cliniciens, cancers de chercheurs*. Paris : Éditions des Archives Contemporaines, 2002 : 21.
19. Sinding C. *Le clinicien et le chercheur*. Paris : Presses Universitaires de France, 1991.
20. Canguilhem G. L'expérimentation en biologie animale. In : Canguilhem G, ed. *La connaissance de la vie*. Paris : Vrin, 1965 : 17-39.
21. Gaudillière JP. *Inventer la biomédecine : la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. Paris : La Découverte, 2002 : 370.
22. Keating P, Cambrosio A. *Biomedical platforms. Realigning the normal and the pathological in late 20th century biomedicine*. Cambridge : MIT Press, 2003.
23. Galison P. *Image and logic*. Chicago : University of Chicago Press, 1997.
24. Löwy I. The strength of loose concepts. Boundary concepts, federative experimental strategies and disciplinary growth : the case of immunology. *History of Science* 1992 ; 30 : 371-96.
25. *Inserm Actualités*, février 2006 ; 196.

¹¹ Christian Bréchet, directeur général de l'Inserm de 2001 à 2007, rappelle que l'« un des objectifs majeurs de l'Institut est d'assurer le continuum entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et thérapeutique et la recherche en santé publique » [25].

TIRÉS À PART

B. Moutaud