

L'innovation en santé



Embrasser le vaste champ de l'innovation médicale impose d'envisager plusieurs angles d'attaque parce que la prise en charge de l'innovation est par essence collective. Dans ce dossier sont donc réunis des articles de personnes de formations et métiers différents : administratif, économiste, historien, juriste, philosophe, professionnels de santé, sociologue exerçant dans les secteurs public et privé. Les auteurs réunis ici sont aussi de sensibilités différentes. Ils nous montrent que si tout est fait pour favoriser la coopération entre public et privé dans un cadre juridique et fiscal et dans une perspective économique et de santé publique, l'innovation à venir est de parvenir à ce que l'ensemble des acteurs sur les plans national et mondial travaillent ensemble en reconnaissant à chacun la place qui est la sienne : à savoir indispensable comme partie d'un tout.

dossier coordonné par

Pascale Gramain-Kibleur

Chargée de mission, délégation régionale à la recherche clinique,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris

dossier

18 La politique de l'innovation en santé

- 18 L'innovation dans le domaine de la santé
- 19 Favoriser la création d'entreprises de technologie innovante
- 21 La protection des personnes dans le cadre de l'innovation
- 24 Les incitations gouvernementales et l'action du ministère chargé de la Santé
- 27 Appel à projets « bio-ingénierie pour la santé »
- 28 L'évaluation des technologies médicales
- 33 Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité
- 37 Les assistants et techniciens de recherche clinique

39 Les financements et les coûts de l'innovation

- 39 Financement de l'innovation pharmaceutique : enjeux et perspectives

- 41 Financement de l'innovation pharmaceutique : présent et futur des stratégies industrielles
- 44 L'innovation dans les activités de recherche co-financées par l'Union européenne

47 La mise en place de l'innovation dans l'espace social

- 47 Compensation des déficiences et usages sociaux : le cas de l'audioprothèse
- 49 La confrontation des modèles d'innovation dans le domaine des tests génétiques

52 Tribunes

- 52 Éthique et innovation médicale : du préférable au moindre mal
- 55 Les interactions entre l'État et l'industrie dans le domaine de l'innovation médicamenteuse au xx^e siècle
- 58 Approche et développement de l'innovation médicale à l'Inserm

60 Bibliographie



La politique de l'innovation en santé

Les pouvoirs publics fixent un cadre à la politique de l'innovation en santé. Ils favorisent les partenariats, incitent et soutiennent certains domaines de la recherche, participent à l'évaluation et à la diffusion des innovations et veillent à la protection des personnes.

L'innovation dans le domaine de la santé

Joël Ménard
Délégué à la recherche clinique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris
Pascale Gramain-Kibleur
Chargée de mission, délégation régionale à la recherche clinique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

La notion de nouveauté est indissociable de l'exercice de la médecine, ce qui ne va pas sans risques : risque sanitaire amplifié par l'attractivité de ce qui est nouveau. Cela étant posé dès Hippocrate, un rapide coup d'œil sur les pratiques et réflexions des praticiens au cours de l'Histoire peut nous aider à comprendre le présent : la recherche difficile de l'équilibre entre le principe de précaution et la course au progrès. Innovation et recherche sont étroitement liées. La recherche porte la responsabilité de la rigueur et de l'objectivité, alors que l'innovation, facteur de croissance économique lié à la recherche, fait entrer cette dernière dans l'espace social.

On trouve dans le corpus hippocratique que « *le traitement nouveau, dont on ne sait pas encore s'il est utile, est loué plus que le traitement habituel dont on est certain qu'il est utile. Les choses étranges le sont plus que les choses évidentes* ». Cette idée ne doit donc pas être séparée du fameux principe « *Fais une habitude de deux choses [...] aider, ou au moins ne pas nuire* », qui peut être interprété comme la prise en compte du rapport bénéfique/risque.

Dans une perspective néo-hippocratique, la Société royale de médecine (1778-1793), plus de deux mille années plus tard, tout en recherchant des remèdes nouveaux, examine dans ses rapports « *s'il ne peut pas en résulter des maux plus grands que la maladie*

première ». Éventuellement, cela fera écarter le remède. Elle est également vigilante quant à la dénomination des nouveaux remèdes car le public est souvent séduit « *par le nom doux dont on les décore [remèdes]* ». On peut associer nouveauté et sensationnel parce que la nouveauté n'a pas besoin d'être objectivement : il lui suffit d'être présentée comme telle, ce qui rejoint le sensationnel. Mais ce dernier est par nature irrationnel et donc en contradiction avec le souci de rigueur scientifique.

Si les leçons de nos ancêtres nous recommandent la prudence dans l'utilisation de la nouveauté, elles nous invitent aussi à nous pencher sur l'importance de la recherche : « *celui qui considère la médecine depuis les temps les plus reculés jusqu'à nos jours, se convaincra sans peine que sa richesse a toujours consisté dans l'expérience, et qu'elle ne peut se perfectionner que par de nouveaux faits* » (Plan de constitution médicale, 1790). Cela nous conduit à un paradoxe en introduisant la notion de temps. Comme le dit Bacon, le temps est le grand innovateur. Lorsque la santé des populations est en jeu, tout doit être fait pour accélérer les innovations. Mais si l'on ne veut pas faire courir de risques sanitaires, il est nécessaire de prendre du temps.

Innovation conceptuelle et innovation technique

En médecine comme dans d'autres sciences, on peut opposer l'innovation conceptuelle et l'innovation technique. Elles s'entraînent l'une et l'autre, quoique souvent elles ne soient pas le fait des mêmes personnes. L'innovation conceptuelle génère, selon Kuhn, des changements de paradigme. Elle est le fruit d'une période de doute, de refus des évidences, puis

Les références entre crochets renvoient à la bibliographie p. 60.

d'une reconstruction susceptible de s'alimenter des oppositions qu'elle génère. Ainsi, plusieurs siècles de réflexion sur la nervosité avaient-ils imposé le mythe de l'origine nerveuse de l'hypertension artérielle, alimentant une recherche tournée vers les médicaments du système nerveux autonome. Séparer la variabilité tensionnelle, associée aux émotions, du niveau de base de la pression artérielle, résultat d'une interaction entre les apports en sel de l'alimentation et le système endocrinien du rein, a constitué dans les années soixante une innovation conceptuelle et un changement de paradigme. Il a modifié totalement les médicaments utilisés pour abaisser le niveau tensionnel de base, ou traiter l'insuffisance cardiaque. Telles celle-ci, certaines innovations conceptuelles passent le stade de la vérification expérimentale et résistent à l'épreuve du temps. D'autres meurent peu après leur naissance. Plus souvent encore se crée une situation d'incertitude : on ne sait pas si la tentative de reconstruction échouera ou réussira. Ainsi en est-il du rôle éventuel des infections bactériennes ou virales, de l'inflammation puis de la fibrose dans l'initiation et l'entretien des lésions vasculaires, initialement envisagées comme induites par des lésions mécaniques dues à la pression, aux flux, ou aux phénomènes réfléchitifs intra-artériels.

La reconnaissance de l'innovation conceptuelle est essentiellement sociale. Elle est matérialisée dans des publications, et dépend, encore plus que des textes fondateurs, des débats suscités par ceux-ci. Il n'y a pas d'innovation sans diffusion des connaissances et appropriation des termes du débat par le plus grand nombre possible de personnes informées.

L'innovation technologique n'est pas, elle non plus, un phénomène aléatoire. C'est une activité que l'on peut presque considérer comme programmée, avec des retours sur investissements calculables comme pour tout autre investissement. Quoique progressive, l'innovation technologique peut connaître des accélérations, dont la reconnaissance est elle aussi sociale. C'est la prise de brevet qui signe l'innovation technologique, et ouvre la porte à l'exploitation commerciale. La tentation des États modernes à se désengager des domaines de la culture, de l'éducation, de la santé et de la recherche fait cultiver le mythe des innovations conceptuelle et technologique harmonieusement atteintes par les mêmes concepteurs : vingt ans après la côte Est des États-Unis, la France a légiféré pour encourager cette dualité d'objectifs. La séparation de ces objectifs et leur rencontre sur le mode contractuel avait été depuis un demi-siècle la base des relations entre recherche biomédicale universitaire et recherche pharmaceutique. Cette relation a été critiquée, jugée comme un asservissement possible de l'un ou l'autre ou comme peu productive. Un modèle nouveau est prôné maintenant, favorisant l'innovateur-entrepreneur. Fruit d'un long travail, d'une passion ou d'un don, la reconnaissance sociale des innovations

cède-t-elle actuellement la place à la reconnaissance financière ?

Le dossier sur l'innovation proposé ici se penche sur la problématique de l'innovation dans le domaine de la santé. Il prend en compte le rôle des politiques dans son avènement, se pose des questions sur son coût, sa mise en œuvre et son acceptation dans la société, sujet vaste s'il en est ! C'est pourquoi, dans ce numéro, la réflexion sur l'innovation est limitée d'emblée à la situation française envisagée dans le contexte européen. On ne prétend pas faire un point définitif, car ce serait un comble étant donné le thème ! Il ne peut s'agir non plus d'un tour d'horizon exhaustif. L'objectif est d'amener chacun à prendre conscience des enjeux d'un débat prégnant pour notre société et son devenir. ■

Favoriser la création d'entreprises de technologie innovante

Le pari audacieux de bousculer l'académisme et le fonctionnement relativement rigide des établissements publics d'enseignement et de recherche a été lancé en dotant le paysage des chercheurs de la loi sur l'innovation et la recherche du 12 juillet 1999 (Loi I&R).

Face aux difficultés récurrentes à établir des partenariats entre les organismes publics et les entreprises privées, et contrairement aux autres pays d'Europe du Nord qui ont depuis longtemps évalué la richesse de la recherche publique, la recherche française est souvent décrite bien éloignée des préoccupations industrielles et des retombées économiques.

Le monde scientifique n'échappe pas à la concurrence économique et la recherche jouera désormais un rôle majeur dans la « nouvelle économie ».

Ce constat, qui caractérisait un trait majeur de la croissance américaine, a finalement été adopté par les porteurs du projet de la loi I&R : « Le scientifique est un acteur économique ».

Si l'apport des résultats de la recherche publique est fondamental au dynamisme de l'économie, celle-ci doit pouvoir profiter du potentiel des connaissances et de l'innovation. La volonté de le permettre suscite l'intérêt de cette loi.

Plusieurs actions gouvernementales ont été engagées en faveur de l'innovation technologique. La loi I&R en est le principal élément, mais d'autres dispositions l'ont accompagnée.

Dans le cadre d'une réflexion commune de réponse

Florence Ghrenassia

Responsable de la mission de valorisation de la recherche et des brevets de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris



L'innovation en santé

aux demandes du monde économique, la mise en place de réseaux de recherche et d'innovation technologique (RRIT) permet d'associer des équipes de recherche publiques à des entreprises.

Pour citer l'exemple du réseau des « Technologies pour la santé », le budget 2000 était doté, tous ministères confondus, de 110 millions de francs.

La création des incubateurs d'entreprises et des fonds d'amorçage constitue également un volet important des actions gouvernementales.

Multiplier la création de jeunes entreprises de nouvelles technologies et améliorer le transfert de la recherche publique vers l'économie : c'est par l'ensemble des dispositions de la loi I&R que cet objectif tente d'être atteint.

Une mobilité des hommes et des femmes de la recherche vers l'entreprise

De qui s'agit-il exactement ? Les personnels concernés par la loi sont les fonctionnaires civils, titulaires ou stagiaires des services publics, collectivités publiques et entreprises publiques.

Les agents publics bénéficiaires des dispositions de la loi sont, entre autres, ceux qui occupent un emploi dans un établissement public administratif doté d'une mission de recherche ou dans un centre hospitalo-universitaire.

Tous ces personnels sont les « porteurs de projet » au sens de la loi.

En participant à la création d'une entreprise qui valorise leurs travaux de recherche pendant une période d'une durée maximale de 6 ans, ces porteurs de projet peuvent participer à la société et, à ce terme, choisir de retourner dans le service public ou bien rester définitivement dans l'entreprise. Dans le premier cas, ils sont détachés et gardent le statut de fonctionnaire. L'organisme d'origine peut maintenir le salaire du créateur d'entreprise. Un contrat est établi entre la société et l'organisme dont le chercheur valorise les travaux.

Ces personnels peuvent apporter leur concours scientifique à l'entreprise en faisant de la consultance et rester dans le service public. Ils peuvent également participer au capital d'une entreprise et en détenir 15 %. Ou encore, ces porteurs de projet peuvent siéger au conseil d'administration d'une entreprise.

Favoriser la coopération entre la recherche publique et les entreprises

C'est auprès des incubateurs d'entreprises que les jeunes entreprises innovantes peuvent trouver un soutien. Ces lieux d'accueil et d'accompagnement sont créés avec les universités et les organismes de recherche et permettent d'optimiser le partenariat avec la recherche publique. Le développement des services de valorisation de la recherche au sein des organismes publics et la simplification des formalités administratives est un gage de réussite de la loi I&R par son rôle incitatif.

Façonner un cadre fiscal et juridique pour les entreprises innovantes

Le régime des BSPCE* est assoupli, tout comme le régime des FCPI**. De plus le Crédit impôt recherche est modifié pour avantager ces nouvelles entreprises.

En plus du cadre fiscal, la création des fonds d'amorçage permet une aide au financement des entreprises. C'est le BIOAM (fonds commun de placement à risque) qui constitue le fonds dédié aux biotechnologies.

Le statut des « sociétés par actions simplifiées » est étendu pour que ce type d'entreprises puisse en bénéficier. Ce régime offre une plus grande souplesse que les sociétés anonymes en matière de modification de capital, d'émission d'actions, de priorité en droits de vote et prévoit un allègement des formalités administratives.

Les dispositions de cette loi s'appliquent aux personnels hospitalo-universitaires, qui doivent pour en bénéficier, obtenir, par l'intermédiaire de leur autorité de tutelle universitaire... l'accord de la Commission de déontologie de la fonction publique.

Celle-ci se prononce favorablement s'il n'y a pas de préjudice porté au fonctionnement de mise en cause de la dignité, de l'indépendance, de la neutralité du service public ou encore d'atteinte aux intérêts matériels et moraux du service public.

Pour ce qui est de l'application de cette loi aux personnels des services hospitaliers et compte tenu des particularités et de la variété de leurs divers statuts (médecins, pharmaciens, contractuels...), un article élargissant le champ d'application a été ajouté à cette loi à la demande du ministère de la Santé (art. 25-4).

Mais l'adoption du décret d'application en Conseil d'État est attendu depuis presque trois ans.

En conclusion de son rapport à l'applicabilité de la loi I&R aux centres hospitalo-universitaires, Amélie Lecocq (CHRU de Lille) propose de sensibiliser le ministère de la Santé aux demandes de ces catégories de personnels et à l'intérêt que leur démarche représente. Elle propose également de saisir officiellement le président de la Commission de déontologie de la fonction publique hospitalière, qui du fait de la mise en œuvre de la loi I&R est également le président de la Commission de la fonction publique d'État.

Ces propositions doivent être largement soutenues pour que les agents publics hospitaliers, qui sont concernés par la loi I&R, puissent également coopérer avec les entreprises dans le cadre du transfert de la recherche publique.

Cette loi n'est malgré tout qu'un début dans l'incitation à l'esprit d'entreprise et à la mobilité des chercheurs. Elle permet certes la création d'entreprises innovantes,

* BSPCE : Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises.

** FCPI : Fonds communs de placement dans l'innovation.

mais celles-ci doivent trouver leur place dans le marché des hautes technologies.

La France accuse un retard en biotechnologie et notamment derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni, eux-mêmes très loin derrière les États-Unis et le Japon.

Le manque de réflexe de protection industrielle des résultats issus de la recherche publique, qui reste un problème culturel, n'en est pas la seule cause.

Clairement, le domaine de prédilection des entreprises de biotechnologies est celui de la santé humaine. Or la part du marché mondial des entreprises françaises du secteur pharmaceutique a chuté de près de 25 %. Tant pour les grands groupes que pour les jeunes entreprises de biotechnologies, l'incitation à l'innovation et à l'investissement permettra au secteur de se développer et de combler son retard par rapport aux voisins européens et aux États-Unis.

Les jeunes entreprises doivent être soutenues afin de pouvoir développer de nouveaux médicaments pouvant faire progresser la santé publique.

Ce constat est rappelé dans le rapport *Relever le défi des biotechnologies* rendu en mars 2002 par Noëlle Lenoir.

Lorsqu'il ne s'agit plus de créer des *start-up*, il faut que la valorisation du savoir-faire et des compétences des acteurs de la recherche clinique ou fondamentale soit optimisée par des dispositions assouplissant, adaptant et favorisant la recherche partenariale.

De nouveau, la recherche universitaire ou hospitalo-universitaire doit s'enrichir de brevets et protéger son savoir-faire. Située bien en amont de la phase finale de commercialisation lors du transfert, elle représente une richesse pour les organismes publics de recherche. Plus que l'incitation à la création d'entreprises innovantes, il reste à inciter les chercheurs, et de façon plus générale les « innovateurs » eux-mêmes, à la protection intellectuelle de leurs travaux par la prise de brevets.

Cette incitation pourrait se manifester par une meilleure formation aux enjeux de la propriété intellectuelle, mais également par l'institution d'un brevet communautaire européen pour simplifier et renforcer la protection de l'innovation.

Les dispositions de la loi I&R, renforcées par de nouvelles mesures pour inciter les « innovateurs », universitaires ou cliniciens, à devenir des entrepreneurs, à innover ou encore à transférer leur technologie, pourront permettre à la France d'être dynamique et compétitive dans le domaine des biotechnologies. ■



La protection des personnes dans le cadre de l'innovation

Gérard Mémeteau

Professeur à la faculté de droit de Poitiers

L'innovation consiste, si l'on se réfère à Littré, en l'action de changer par esprit et désir de nouveauté. Le dictionnaire donne aussi au mot un sens en botanique que l'on pourrait développer en bioéthique : « *la continuation de la tige par le développement d'un bourgeon* » ; on devine que cette définition suggère des renvois vers le statut de l'embryon... À nous en tenir à la première définition, nous devinons une ambiguïté, du moins une difficulté de lecture ; on « change » (quelque chose), ce qui peut être bienfaisant en soi, mais « par esprit et désir » d'une nouveauté, peut-être quelle qu'elle soit, pour le plaisir de remuer, de bouger, d'agiter, ce qui peut être néfaste. Portalis nous en avait prévenus (on l'a un peu confondu avec Montesquieu lors de certains débats parlementaires...) : « *il faut être sobre de nouveautés en matière de législation, parce que s'il est possible, dans une institution nouvelle, de calculer les avantages que la théorie nous offre, il ne l'est pas de connaître tous les inconvénients que la pratique seule peut découvrir ; qu'il faut laisser le bien, si on est en doute du mieux...* ».

Le grattouillis de l'innovation est, en droit civil, une maladie [8, 9]. Toutefois, le langage de ce droit ne répugne pas aux nouvelletés : la novation, le nouveau cours d'une rivière (C. civil, art. 563), la chose d'une nouvelle espèce ou d'une espèce nouvelle (art. 570, 572).

L'innovation est vêtue de droit. Le droit des brevets, qui pose les difficultés de la brevetabilité du vivant, celui de la recherche, biomédicale ou non, en témoignent. Cette recherche et le développement technologique national sont soutenus par les lois des 15 juillet 1982 — au verbe parfois martial si cher au législateur contemporain* : « programmes mobilisateurs pluriannuels », « effort national » — et 12 juillet 1999 qui consacre juridiquement le mot : « *loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche* ». Mais ces textes protègent les droits légitimes des « chercheurs » ; ils n'ont pas pour objet, contrairement à la loi du 20 décembre 1988, la protection des personnes incluses dans des projets ou protocoles de recherche. Ils ne seront donc pas secourables à notre brève étude devant considérer les personnes en tant qu'intéressées dans leur santé par un apport *d'aliquid novi*. Nous pouvions regarder, certes, plus loin, mais le champ embrassé eût été trop

* Par exemple : veille sanitaire, alerte sanitaire, sécurité sanitaire, orientations stratégiques pluriannuelles, vigilances, organisation territoriale des moyens de toute nature... La santé est prête, jusqu'au dernier bouton de guêtre. De l'art de remplacer les gros bataillons par les grands mots !



vaste : protéger des personnes contre des innovations conduit au droit de la publicité, de la consommation, de la sécurité des produits et du risque de développement, etc. Il fallait planter des bornes, acte exemplaire de droit civil. Entre celles-ci, on hésite : le mieux est l'ennemi du bien, mais si cela ne fait pas de bien, cela ne fera peut-être pas de mal, et défilent les litanies de la sagesse des nations. Puisque style stratégique il y a dans les lois, où est le plus grand danger, dans l'offensive en gants blancs et sabre au clair, ou dans l'attentisme de l'état-major* ? La crainte et la nécessité renvoient l'une vers l'autre leurs arguments.

La crainte de l'innovation

En matière sanitaire, l'innovation fait peur, ne serait-ce que parce que chargée de terrifiants souvenirs historique sans cesse présentés comme des repoussoirs. Le mythe du savant fou est devenu une réalité ; plus simplement, les avantages de méthodes nouvelles sont mal mesurables alors que la référence aux connaissances certaines du moment semble respecter l'impératif général de prudence.

La référence aux acquis

En premier lieu, la Cour de cassation impose au médecin de respecter les données acquises de la science. Sa jurisprudence s'est fixée sur cet impératif et sur cette expression. Elle a précisé que la référence est bien constituée par ces données acquises, et non, ainsi qu'on avait pu le croire, par les données actuelles**, expression rencontrée dans quelques arrêts. Censure d'un *lapsus calami* ? Non, plutôt volonté d'endiguer la prolifération des références médicales multiples, déferlant de tous bords : Anaes, sociétés savantes, conférences de consensus, sans sécurité scientifique toujours évidente bien qu'avec un infini sérieux dans l'élaboration. Mais la multiplicité alliée à l'actualisation imposée a fait redouter l'imprécision, par suite la mise en danger des patients [35]. Cette analyse, privilégiant la sécurité thérapeutique, présente assurément le risque de fixer les choix médicaux sur des positions exagérément statiques, ce qui est susceptible d'entraîner des effets pervers. Or, d'une part, les données acquises sont celles profitant de l'approbation de la communauté médicale au jour du traitement mais au vu de leur rapport risques/avantages, et elles sont évolutives, le tout étant qu'elles soient autant que possible certaines. D'autre part, les données dites actuelles, pour séduisantes qu'elles soient, risquent elles aussi de subir une codification encore plus impérative (pas aux yeux du juge de la responsabilité médicale) que les autres. Les références médicales opposables et les bonnes pratiques participent à ce processus dit d'aide au choix médical, mais potentiellement très menaçant

* Là-dessus, les nuances, in : *Mai-juin 1940, défaite française, victoire allemande sous l'œil des historiens étrangers*, sous la dir. M. Vaïssa (Éd. Autrement / C. éd. hist. défense, 2000).

** Cass. civ. I, 6 juin 2000 (JCP 2000, 10447, nos obs.)

pour la liberté de prescription et très bureaucratique. D'aucuns pensent que la sécurité sanitaire passe par cette forme de normalisation de l'acte médical (et même, désormais, de l'information médicale) ; c'est, en réalité, une technique financière, alors que le renvoi aux données acquises de la science, certainement plus souples, restitue une liberté plus grande à la relation thérapeutique. Sur les mots, on a hésité en préparant ce qui est devenu la loi du 4 mars 2002. L'article L. 1110-5 du CSP s'est arrêté aux thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. La lourdeur inutile du texte développe le concept des données acquises par référence à la reconnaissance de l'efficacité.

En second lieu, les acquis scientifiques demeurent sous contrôle. Ainsi, en droit du médicament, le système de pharmacovigilance s'inspire de la méfiance inspirée par l'innovation, et s'ajoute aux contrôles de phase IV pour limiter les risques de celle-ci. Inversement, la recherche dont procède le produit nouveau devait s'appuyer sur le dernier état des connaissances scientifiques (art. L. 1121-2 du CSP), pour rebondir de celles-ci vers de plus grandes connaissances encore. Ces acquis constituent bien la référence rassurante de l'acte sanitaire.

Les précautions de la recherche

L'innovation n'est pas libre, et ce n'est pas le droit d'aujourd'hui qui le proclame. Nos jurisprudences connues l'affirment depuis 1859 ; de longue date, elle a été contrôlée par les pouvoirs publics et les académies [20]. Il advient que se glissent, en ce chapitre de la connaissance juridique, quelques désinformations... Des interdits frappent la recherche biomédicale. Elle ne peut, par exemple, être pratiquée, sauf exceptions rédigées en termes larges, sur les personnes privées de liberté. Des souvenirs historiques colorent ce tabou, surtout si l'on se souvient, et des expériences conduites par les praticiens nazis sur des détenus, et des débats de la fin du procès de Nuremberg, avec les incroyables propos de l'expert américain Ivy concernant les recherches sur les détenus. En revanche, de multiples intérêts accordés au mépris de la dignité de l'être humain s'acharnent à obtenir la libéralisation de la recherche sur l'embryon *in vitro*. L'homme ordinaire n'y voit-il pas renforcée sa crainte face à l'innovation « par esprit de nouveauté » ?

Aussi bien, le législateur de droit commun a-t-il, en décembre 1988, entouré la recherche sur l'être humain de multiples précautions de forme et de fond, même si sa loi, compte tenu de la situation d'absence de contrôle, voire de volonté de contrôle, du moment faisant de son œuvre une loi de moindre mal. Les pré-requis sont sévères. La règle de la raison proportionnée est renforcée, même si l'on sait bien qu'elle est un peu abstraite quand il s'agit de comparer les risques de l'un et le profit de tous : la recherche se raisonne en termes de groupe, ce qui en rend la réglementation un

peu surréaliste, si nécessaire cependant. Des comités dits de protection de personnes interviennent. L'institution des comités est historiquement ambiguë, et ce n'est pas l'actuel article L. 2123-2 CSP qui apaisera les inquiétudes en présence de ce phénomène dont certaines et très marginales racines remontent, pour une part étroite du moins, au livre de Biding et Hoche (récemment traduit par K. Schank et M. Schooyans). Cependant, les organismes visés à la loi du 20 décembre 1988 échappent à cette suspicion, quoique l'on puisse déplorer — heureuse critique — l'insuffisance de leurs pouvoirs de suivi de la recherche et la timidité de leur proclamation des principes éthiques. Sans détailler ici les règles juridiques de cette recherche, constatons qu'elles témoignent d'une crainte de l'innovation, voire, par l'institution d'une responsabilité de plein droit du promoteur en cas de recherche sans bénéficiaire individuel direct, de la certitude d'un mal résiduel de celle-ci. Le jugement de Nuremberg, la déclaration d'Helsinki dès sa première rédaction avouaient la part de risque encourue par le sujet. La crainte était écrite. La nécessité l'était en même temps.

La nécessité de l'innovation

Il est connu que ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique. Il ne sied pas de lire ce mot du Pr Jean Bernard comme une profession de foi scientifique. Le législateur contemporain n'en fournit que trop d'exemples par ses références révérencielles au tout, au trop, thérapeutique. Le propos enseigne plutôt l'immoralité d'une infraction de traitements scientifiquement non vérifiés ni actualisés, démarche supposant une attentive innovation.

Le principe de la recherche

La littérature spécialisée fait remonter à Claude Bernard l'exigence de la recherche médicale raisonnée. Mais certainement, il était permis de remonter plus haut dans le temps pour découvrir à la fois cet impératif et les hésitations sur les méthodes en permettant la mise en œuvre. Quoiqu'il en soit, la légitimité de cette recherche, que l'on nommait naguère l'expérimentation sur l'homme (mais nous sommes en des temps où les mots font peur), n'est pas discutée ; elle est même postulée. Le document paradigmatique de Nuremberg ne porte pas sur le principe, mais sur les conditions d'exécution de cette recherche, tandis que la déclaration d'Helsinki (version 1964) pose que « *le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme* », et que « *il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire : sur l'homme [...]* », ce en des termes confortant l'évidence médicale par une sentimentalité diffuse non exempte de potentialités impérialistes (on retrouvera la méthode lorsqu'il s'agira de normaliser les prélèvements sur le corps humain). Les auteurs les plus classiques ne font pas porter les efforts sur la question de principe ; eux aussi s'en

tiennent aux exigences éthiques et méthodologiques de l'application. Se référant à Pie XII et Jean-Paul II en particulier, E. Sgreccia souligne les indications opérationnelles en matière d'expérimentation humaine, mais il admet que celle-ci constitue un moyen nécessaire dans la lutte contre la maladie. Il est vrai qu'il écrit aussi une réserve, plus de limites que de normes prohibitives : « il faut donc ajouter que le bien de la science lui-même ne doit pas être considéré comme un sens absolu, mais relatif : la science étant à l'homme et pour l'homme, elle saurait exiger de l'homme des sacrifices ou lui imposer des violations supérieures à ceux que le bien de la personne humaine, correctement compris, peut demander aux individus » [36].

Ce n'est qu'ensuite que l'on discute sur les frontières de la chose, le choix des sujets, la référence à la bienfaisance (ou « non-malfaisance »), le consentement (qui ne date pas de Nuremberg ni d'Helsinki)*, : la « balance » des risques et des avantages...**. Mais l'accord s'établit sur la nécessité née de la bienfaisance de la recherche en elle-même. L'innovation suit. Elle est la pratique prudente, respectueuse de la règle de la raison proportionnée, couverte par une information ample livrée au sujet, des méthodes thérapeutiques produites par la recherche biomédicale ; elle n'est pas celle-ci, sauf dans les situations à haut risque de mise en œuvre d'un premier traitement pharmaceutique ou chirurgical (la première anesthésie générale, la première appendicectomie...) n'ayant pas subi les épreuves de sélection des phases de la recherche. Alors, l'innovation se découvre comme le but pratique de la recherche ; celle-ci peut se comprendre pour la beauté du geste, mais elle s'entend généralement comme tendue vers des conséquences concrètes, au demeurant non pures de considérations patrimoniales fortes. À ce stade du travail médical et pharmaco-biologique — et le cas de la recherche intégrée au traitement réservé —, l'innovation profite enfin au patient considéré pour lui-même, alors que « la recherche » était censée profiter à « l'humanité » prise comme entité quasi personnalisée, ou à la condition humaine (art. L. 1121-2 du CSP). Bien plus, dès lors que le traitement nouveau a franchi le cap de la recherche et reçu les *nihil obstat* de tous les comités possibles et imaginables, d'une part, il est couvert par le principe fondamental de la liberté de prescription du médecin, d'autre part, son apport devient un droit pour le malade comme faisant désormais partie des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue (art. L. 1110-5 du CSP). Il y a, du reste, lieu d'équilibrer ce « droit » supposant une revendication sanctionnée en justice et celui du professionnel de proposer le traitement plus adapté, selon son jugement personnel, au cas de l'intéressé...

* Trib. Corr. Lyon, 15 décembre 1859 (D. P. 1859, III, 88).

** Parmi les derniers ouvrages : H. Doucet : L'éthique de la recherche (Pr. Univ. Montréal, 2002, spéc. p. 51 ets), accordant peut-être, lui aussi, une place excessive au jugement de Nuremberg (sur lequel porte notre propre analyse : « Nuremberg, mythe ou réalité ? » *Rev. Rech. Jur.* 1999/3/605).



Ici intervient la référence aux données acquises de la science. L'innovation complète et modifie sans cesse celles-ci.

L'excès de précaution

Tandis que l'on met régulièrement en avant les principes — souvent confondus — de précaution et de prévention pour éviter les malheurs sanitaires propres à notre temps et inventer aussi les masques juridiques de nouvelles peurs de l'Occident, à bon droit M. le président Sargos rappelle qu'en médecine l'excès de précaution peut être fautif [34].

Certes, il est fautif de s'écarter, dans la prescription thérapeutique, des données acquises de la science, mais, selon les circonstances d'ailleurs réservées par l'arrêt Mercier du 30 mai 1936, « la précaution, écrit M. Sargos, consiste non pas à s'abstenir, mais à faire appel à un traitement ou à un médicament non encore validé mais dont certains indices raisonnables font penser qu'il peut être efficace ». Alors, et toujours réserve prise du respect de la règle d'or de la raison proportionnée qui constitue le vrai guide juridique de la prescription médicale, le choix d'une méthode nouvelle, en marge de l'innovation et de l'expérimentation, peut devenir une obligation pour le médecin dans la considération de l'état de son patient et de l'inefficacité absolue ou relative des méthodes ordinaires*. Le traitement s'intègre en ce cas dans les données actuelles de la science, voire dans les données en voie de reconnaissance.

Le droit médical ne méconnaît pas la liberté du praticien de prescrire des traitements innovants dans l'intérêt de ses malades, fussent-ils controversés, bien que certains arrêts un peu anciens portent la réserve du dépassement du stade de l'expérimentation scientifique (inversement peut-on, dans le même intérêt, appliquer une thérapeutique tombée en désuétude ?)**. À défaut, les évolutions rapides de l'art de guérir seraient paralysées et la précaution ne serait que frilosité professionnelle, pratique de médecine défensive au vu d'analyses superficielles de la véritable règle de droit. Là où, souvent, la précaution n'est que panique ou désinformation calculée, le droit médical n'en fait qu'une règle de prudence. ■

* La difficulté sera peut-être de faire partager la réflexion par les organismes d'assurance-maladie, un peu rebelles par nature à ce qui sort des cadres écrits...

** Notre Cours de droit médical (Éd. Hosp. Éd. 2001, p. 174 et s. et réf.)

Les incitations gouvernementales et l'action du ministère chargé de la Santé

Sylvaine Faugère
Chef de la Mission de l'observation de la prospective et de la recherche clinique, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

L'innovation médicale, fruit des progrès de la recherche médicale, induit une rénovation des pratiques de soins. En ce sens recherche médicale et soins innovants sont étroitement liés et sont la source du progrès médical dont bénéficie le patient.

Pour soutenir ce progrès, il convient donc, en amont, de favoriser la recherche médicale qu'il s'agisse de recherche fondamentale, cognitive ou clinique et, en aval, de soutenir la diffusion de l'innovation lorsque celle-ci rencontre des difficultés de nature à constituer un frein au progrès médical.

À cet effet deux types de politiques publiques ont été mises en œuvre au cours des dix dernières années, par le ministère chargé de la Santé. La première est une politique favorisant le développement de la recherche clinique, la recherche fondamentale et cognitive relevant par nature du ministère de la Recherche ou de l'Inserm, organisme par ailleurs sous tutelle conjointe des ministres chargés de la Recherche et de la Santé. La seconde, plus récente, vise au soutien à l'innovation, lorsque celle-ci est validée par la recherche clinique et en phase de première diffusion dans les établissements de santé.

Une politique de soutien à la recherche clinique

La recherche médicale est l'une des missions fondamentale confiée aux centres hospitalo-universitaires (CHU) lors de leur création par l'ordonnance n° 1373 du 30 décembre 1958 (article L. 6142-1 du CSP). De même l'ensemble des établissements exerçant les missions du service public hospitalier concourent à la recherche médicale, oncotologique et pharmaceutique (article L. 6112.1 du CSP).

La recherche clinique est une recherche médicale appliquée aux soins, permettant de générer et de valider scientifiquement une activité médicale innovante, préalablement à sa diffusion.

Effectuée chez l'homme malade ou non, sa finalité est l'amélioration de la santé humaine, dans le respect de la personnalité et de l'intégrité des personnes se prêtant aux essais cliniques. Centrée sur l'hôpital et gérée par lui, elle constitue une recherche appliquée au lit du patient. Complémentaire des recherches fondamentales et cognitives et en aval de ces dernières, elle utilise les nouveaux concepts et outils qu'elles ont développés.

Origines du soutien à la recherche clinique

Au début des années quatre-vingt-dix, les pouvoirs publics

constataient que si l'Inserm et le CNRS avaient su et pu développer un réseau efficace et dense d'unités de recherches fondamentales et cognitives, la recherche clinique en tant que recherche appliquée s'avérait très insuffisante. Le développement des connaissances entraînait peu d'amélioration des soins en raison d'un développement trop embryonnaire de cette recherche clinique.

C'est pourquoi le ministre chargé de la Santé décidait la mise en place, à partir de 1993, d'un programme hospitalier de recherche clinique visant à mobiliser les acteurs hospitaliers, programme régulièrement reconduit depuis cette date.

La mise en œuvre de la politique de soutien ainsi décidée avait pour objectifs l'amélioration de la qualité des soins en vue de l'optimisation du service rendu au patient et la validation scientifique des applications des connaissances médicales développées par la recherche fondamentale, préalable indispensable à toute diffusion dans le système de soins d'une innovation à caractère clinique. Enfin, elle incitait à la mobilisation des acteurs hospitaliers autour de l'évaluation des nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques. La promotion du progrès médical ne peut faire l'économie de ce type de recherche. Toute innovation ne constitue pas automatiquement une source d'amélioration des soins et les acteurs industriels n'ont pas toujours intérêt à développer ce type de recherches. Il revient donc bien aux hôpitaux, au même titre que d'autres acteurs publics (ANRS, EFG...), de les promouvoir.

Sur la base de ce constat était mis en place en 1993 le premier programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Caractéristiques du Programme hospitalier de recherche clinique : soutien et évaluation

Les recherches cliniques sont dans une très large proportion conduites dans les établissements de santé publics ou participant au service public hospitalier. Il fut donc à l'origine décidé de réserver une part du taux directeur hospitalier pour leur financement, ce dernier constituant aujourd'hui une enveloppe individualisée au sein de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam) hospitalier.

Il s'agit de crédits accordés sur la section de fonctionnement des budgets hospitaliers en vue du financement de projets de recherche dans le cadre d'un appel d'offres annuel au cours duquel seuls les meilleurs dossiers déposés sont sélectionnés. À cette fin, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, qui gère cet appel à projets, s'appuie sur les avis du Comité national de recherche clinique, chaque projet faisant l'objet de deux à trois expertises et d'une synthèse rapportée et discutée au sein du comité.

Les projets financés le sont généralement sur trois ans.

Le choix chaque année de thématiques spécifiques permet de favoriser des axes de recherche prioritaires

en terme de santé publique. C'est ainsi qu'au cours des trois dernières années ont été soutenues par exemple les recherches sur le cancer (y compris les hémopathies malignes), les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale chronique...

Par ailleurs, depuis plusieurs années apparaît de façon récurrente un axe prioritaire relatif à l'évaluation de l'impact des stratégies diagnostiques et thérapeutiques sur des pratiques de prise en charge des patients, l'état de santé, la qualité de vie et/ou les coûts.

En 2001 et 2002, le PHRC était décliné à deux niveaux :

- Un appel à projets national, qui permet le soutien à de grands projets nationaux multicentriques sur des thématiques prioritaires pour le ministre.
- Des appels à projets régionaux, qui sont organisés par chaque CHU en fonction des priorités régionales. Cela permet aux régions de bénéficier ainsi de zones de liberté favorisant la dynamique locale en matière de recherche : soutien à de jeunes chercheurs, aide aux projets multicentriques régionaux, choix de thématiques de recherche prioritaires pour la région et/ou liberté laissée aux chercheurs pour dynamiser la recherche locale.

Depuis la publication de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, de nombreux CHU se sont portés promoteurs d'essais cliniques et ont à cet effet mis en place une délégation à la recherche clinique (DRC), ainsi que cela était recommandé par la première circulaire relative au PHRC.

Présentes dans chaque CHU, les délégations à la recherche clinique associent l'hôpital et l'unité de formation et de recherche (UFR), ainsi que des représentants des établissements publics scientifiques et techniques (EPST) implantés sur le site, des représentants des établissements de santé sous dotation globale non CHU et des représentants des collectivités territoriales.

Ces structures, qui regroupent des compétences administratives, médicales et scientifiques, jouent un rôle d'animateur régional en matière de recherche. Elles informent les établissements et leur équipes médicales des différents appels à projets, apportent une aide méthodologique, assurent le cas échéant la présélection des dossiers, puis leur gestion, le suivi et le monitoring des essais.

Un soutien financier a régulièrement été accordé aux établissements pour les aider à structurer ces DRC.

De même le PHRC a permis et devrait permettre le soutien, en partenariat avec l'Inserm ou le ministère chargé de la Recherche, de structures d'aide à la recherche situées à l'interface entre recherche fondamentale et recherche clinique, ou recherche industrielle et recherche clinique. Il s'agit :

- avec l'Inserm de la création de centres d'investigations cliniques (CIC) et d'unités de recherche en thérapie cellulaire, thérapie génique et vaccinologie,
- avec le ministère chargé de la Recherche de la



Les résultats des programmes 2000 et 2001

Les innovations sélectionnées au titre des années 2000 et 2001 ont concerné quatre grands domaines :

- la cancérologie, en cohérence avec le programme national de lutte contre le cancer : nouveaux médicaments pour le traitement des cancers du sein et des lymphomes, radiothérapie avec modulation d'intensité, utilisation de la radiofréquence pour la destruction sélective des cancers du foie, imagerie par tomographie par émission de positons, soutien à la génétique moléculaire ;
- la cardiologie : pose de défi-

brillateurs implantables pour éviter des troubles du rythme cardiaque mortels ;

- la neurologie : neurostimulation cérébrale profonde pour le traitement de la maladie de Parkinson ;
- la rhumatologie : traitement des polyarthrites rhumatoïdes sévères par un anticorps monoclonal spécifique, l'Infliximab (Remicade).

L'appel à projets 2002

Lancé par circulaire le 13 février 2002, les priorités nationales du programme 2002 concernent quatre domaines :

- les affections cancéreuses, dont les hémopathies malignes ;
- les affections cardiaques et vasculaires (à l'exclusion des défibrillateurs cardiaques implantables, déjà soutenus en 2000 et 2001) ;
- les traitements par neurostimulateurs chirurgicalement implantables (à l'exclusion du traitement de la maladie de Parkinson par stimulation cérébrale profonde déjà soutenu en 1999, 2000, 2001 et 2002) ;
- la réanimation.

Les résultats seront connus au cours de l'été 2002. ■

participation à certains instituts fédératifs de recherche et la création de centres d'investigation technologique (CIT), favorisant la recherche appliquée industrielle et clinique sur les dispositifs médicaux. En 2001, 3 CIT étaient créés sur les thématiques du handicap, des biomatériaux et de l'imagerie ultrasonique.

Les PHRC 1993 et 1994 ont fait l'objet d'une évaluation en 2000 et 2001. La première circulaire relative au PHRC, en 1992, avait établi la nécessité d'en réaliser un suivi en imposant aux investigateurs une « obligation de résultat » : la publication des résultats de la recherche dans des revues à comité de lecture de niveau international.

L'évaluation du PHRC 1993 menée à bien selon ce critère en 2000, dans le cadre d'une thèse de médecine, a montré qu'elle ne pouvait être réalisée qu'à distance de la notification des crédits, le pic des publications se faisant environ six ans après. Ce constat était confirmé par l'évaluation du PHRC 1994. La qualité des résultats en termes de publications était excellente tant pour le PHRC 1993 que pour le PHRC de 1994. À titre d'exemple, pour le PHRC 1994, 79 % des projets ont abouti à la publication d'au moins un article dans une revue médicale à comité de lecture et dans 75 % des cas cette revue était classée bonne à excellente (sur la base de la classification des périodiques au regard de leur impact international).

Favoriser la recherche clinique est donc une action continue depuis plus de dix ans de la part du gouvernement. Elle constitue un appui nécessaire pour la qualité des essais cliniques et le maintien d'une politique active en matière de recherche appliquée. Toutefois, l'accélération du progrès de la recherche médicale et pharmaceutique en cours pose aujourd'hui le problème de sa diffusion dans les établissements de santé en particulier et dans le système de soins en général.

Une politique d'aide à la diffusion de l'innovation validée par la recherche clinique

Deux phénomènes contribuent à freiner la diffusion de l'innovation : les coûts très élevés de certains médicaments nouveaux, ou des dispositifs médicaux innovants (pouvant atteindre par exemple une somme de 13 000 euros pour un défibrillateur cardiaque implantable et 10 500 euros par an pour un traitement par anti-TNF (dans la polyarthrite rhumatoïde) et la contrainte budgétaire pesant sur les établissements de santé et plus généralement l'encadrement nécessaire des dépenses de l'assurance maladie.

C'est pourquoi il est apparu en 2000 nécessaire de promouvoir une politique de soutien au progrès médical et d'en programmer la poursuite et le renforcement dans le cadre des lois de financement de la Sécurité sociale 2001 et 2002.

Pour mieux tenir compte de l'attente des professionnels, mais surtout des usagers sur cette problématique, la DHOS a créé, en juillet 2000 dans son organigramme, une nouvelle mission dite de l'observation, de la prospective et de la recherche clinique (OPRC), qui couvre à travers ses attributions l'évolution de ce progrès médical en partant de la recherche clinique, ou du repérage d'une innovation, jusqu'à sa diffusion. Les travaux de la mission s'articulent essentiellement autour de :

- l'aide à la dynamisation de la recherche clinique dans les établissements de santé, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique,
 - la mise en place d'un Observatoire des innovations diagnostiques et thérapeutiques,
 - l'aide aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses à travers un programme spécifique et une réflexion prospective à court terme au titre de leur diffusion.

L'action visant à dynamiser la recherche clinique a été examinée *supra*. La mise en place de l'Observatoire des innovations diagnostiques et thérapeutiques est à l'étude, le programme de soutien aux innovations étant quant à lui opérationnel depuis l'année 2000.

Création d'un observatoire des innovations

La fonction de veille sur les innovations s'avère indispensable pour repérer les innovations susceptibles d'avoir un impact important sur le système de soins.

Actuellement réalisée au sein de la mission OPRC, la fonction de veille pourrait être renforcée par la création d'une structure à caractère scientifique faisant largement participer les professionnels de terrain. Le repérage des innovations en cours de validation clinique ou validées récemment par la recherche clinique a pour but d'alerter les pouvoirs publics sur les innovations susceptibles d'avoir un impact majeur dans les établissements de soins. À cet effet, il convient de mesurer par une première approche les répercussions possibles sur les effectifs, la formation, l'investissement, l'organisation des soins et bien sûr les dépenses médicales et pharmaceutiques.

Le champ de l'observation est structuré autour des pratiques médicales, des médicaments et des dispositifs médicaux.

L'aide à la diffusion des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses

Il importe de prolonger, en aval de la recherche clinique, l'effort déjà mené au titre du progrès médical et de l'amplifier, en favorisant la diffusion la plus pertinente des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses.

Ces innovations sont validées par la recherche clinique et le surcoût qu'elles génèrent constitue un frein important à leur diffusion.

Afin de favoriser en conséquence la promotion de certaines innovations diagnostiques et thérapeutiques

coûteuses, une enveloppe de 75 millions de francs était prévue au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2000. Ce programme annuel de soutien très apprécié des professionnels (médicaux et industriels) et des associations de patients est pérennisé depuis cette date, son montant atteignant désormais environ 22 millions d'euros.

Les objectifs poursuivis dans le cadre du programme de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses sont de deux ordres :

- soutenir financièrement les établissements confrontés à la diffusion d'innovations coûteuses auxquelles il leur est difficile de faire face, à la fois en raison de coûts de plus en plus élevés, mais aussi d'un contexte budgétaire au sein des établissements souvent tendu ;
- permettre à la DHOS en particulier et aux pouvoirs publics plus généralement, de bénéficier d'une évaluation médicale et économique de l'innovation, réalisée par les professionnels eux-mêmes, favorisant la réflexion quant à des modalités de diffusion généralisée pertinentes de l'innovation au titre de l'organisation des soins.

Cette évaluation est indépendante et complémentaire de celle mise en œuvre par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) au titre du service médical rendu qui a pour but final de permettre au comité économique des produits de santé de statuer de la façon la plus opportune possible en matière de tarification des prestations sanitaires.

Le soutien aux innovations est conditionné par la production d'une évaluation médicale et économique. Les équipes sélectionnées sur le plan régional, après consultation des directions des CHU (délégations à la recherche clinique), des agences régionales de l'hospitalisation et le cas échéant des sociétés savantes, sont invitées à présenter des protocoles d'évaluation médico-économique sur les innovations sélectionnées au titre des axes déterminés par le ministre.

Appel à projets « bio-ingénierie pour la santé »

D'autres ministères que celui en charge de la Santé ont des actions incitatives pour l'innovation médicale, ainsi l'appel à projets des ministères de la Recherche, de l'Industrie et de l'Agriculture « bio-ingénierie pour la santé ».

Cet appel à projets part du constat que le potentiel de recherche académique en France offre de nombreuses opportunités d'innovation pour l'industrie et les entreprises du pays.

Son principe est d'engager trois réseaux de recherche et d'innovation technologique dans le même calendrier et d'en potentialiser les moyens. Ces réseaux concernent les domaines suivants :

- technologies nouvelles pour les aliments et leur sécurité,
- technologies pour la santé,
- génomique et innovations médicales.

Plus particulièrement, face aux enjeux scientifiques et économiques de la génomique humaine,

le réseau GenHomme a été créé pour accélérer la valorisation des résultats de la recherche dans ce domaine. Ce réseau de recherche et d'innovation technologique stimule l'élaboration de partenariats publics/privés, et génère une dynamique de projets innovants et compétitifs, tant par le biais d'appels à projets que par son mode de fonctionnement « ouvert » ■



Les protocoles ainsi mis en œuvre devraient permettre, si l'innovation le justifie, de répondre notamment aux questions suivantes :

- quelles sont les indications, validées par la recherche clinique, justifiant l'utilisation de l'innovation en comparaison d'autres stratégies diagnostiques et thérapeutiques ?
- quel est l'impact financier de l'innovation au titre de la prise en charge hospitalière par rapport à une prise en charge traditionnelle (mesure du surcoût ou de l'économie réalisée) ?
- quel est l'impact de l'innovation en termes de besoins d'équipes opérationnelles compte tenu du flux national des patients ?
- quel est le niveau de technicité requis pour les professionnels intervenant sur l'innovation ?
- quelle est la masse critique nécessaire au maintien du savoir-faire si l'acte médical est difficile à réaliser ?
- quelle répartition de l'activité apparaît raisonnable sur le territoire ?
- quelle formation des praticiens paraît-il souhaitable de mettre en œuvre en vue de la pratique de l'innovation ?
- quel environnement en terme de plateau technique est nécessaire à la pratique de l'innovation ?

La procédure retenue pour le financement et la sélection des innovations et des équipes bénéficiaires du soutien de ce programme a été conçue pour permettre une large participation des acteurs et la transparence des choix effectués.

Elle se fait en plusieurs étapes. Les CHU, les centres de lutte contre le cancer (CLCC) et si nécessaire les sociétés savantes sont interrogés pour faire connaître l'innovation qui leur paraît la plus pertinente à soutenir sur les axes proposés par le ministre, et les équipes référentes sur cette innovation. Dans un deuxième temps, les équipes référentes sur les innovations, sélectionnées par l'administration centrale pour chaque axe, sont invitées à déposer des protocoles d'évaluation médico-économique. Un comité national composé d'experts cliniciens, économistes et en santé publique se réunit pour donner un avis sur les protocoles en vue de leur sélection. Enfin les pouvoirs publics arrêtent définitivement les protocoles soutenus.

En dehors des programmes précités un soutien exceptionnel de près de 300 millions d'euros a été accordé dans les bases budgétaires, aux établissements de santé en 2000, 2001, et 2002 pour aider la diffusion de certains médicaments innovants particulièrement coûteux (Herceptin, Mabthera, Taxane, Glivec anti TNF, etc.) dont le coût des traitements a été multiplié parfois par 100 par rapport au traitement de référence. Des médicaments de ce type, s'ils devaient se développer largement, posent un problème majeur de financement. L'évaluation médicale et économique des innovations au titre de leur impact, à l'hôpital comme en ville, devra donc dans l'avenir être renforcée. C'est désormais un outil indispensable de prévision et de prospective. ■

Elisabeth Féry-Lemonnier
Responsable
du secrétariat
scientifique du
Comité d'évaluation
et de diffusion
des innovations
technologiques,
Assistance publique-
Hôpitaux de Paris

L'évaluation des technologies médicales

Les technologies médicales regroupent les médicaments, les dispositifs médicaux, les procédures et systèmes de soins (par exemple les réseaux de télémédecine). Les technologies médicales n'échappent pas à l'explosion technique des trente dernières années. Leur évolution extrêmement rapide est principalement liée à quatre facteurs :

- les progrès dans les domaines non médicaux (informatique, armement...) qui permettent le transfert en médecine de techniques de pointe : imagerie, robotisation, miniaturisation...;
- la sur-spécialisation médicale qui pousse les médecins vers les technologies les plus sophistiquées ;
- la vulgarisation médicale, accélérée par le développement des accès aux connaissances via Internet et l'intérêt croissant de la presse, qui incite naturellement les patients à demander le bénéfice des techniques diagnostiques ou thérapeutiques les plus récentes ;
- les industriels qui recherchent légitimement la mise sur le marché la plus rapide de leurs produits pour amortir leurs budgets de recherche et développement.

Ce foisonnement rend nécessaire l'identification des technologies ayant une réelle valeur ajoutée pour la qualité des soins, dans un contexte économique et réglementaire contraint et de plus en plus prégnant. Cette nécessité se décline dans les trois niveaux du processus de prise de décision en santé [39] :

- au niveau « micro » des pratiques de soins, la preuve du service médical rendu est attendue avant l'introduction des technologies médicales auprès des patients. Cette notion de service médical rendu n'est pas nouvelle, implicite en médecine. Mais le contexte économique et réglementaire rend obligatoire son établissement, et la complexité de la médecine remet en cause ses preuves. À l'heure actuelle, cette preuve du service rendu n'est pas systématiquement faite, loin s'en faut. Elle doit être apportée dans le contexte des procédures de soin dans lesquelles les technologies médicales s'intègrent.

A contrario, certaines technologies à l'efficacité prouvée ne doivent pas subir une diffusion retardée ;

- au niveau « meso » du management des établissements de soins, l'augmentation des coûts de la santé, alors que l'enveloppe budgétaire est de dimension finie, oblige à effectuer des choix. Les gestionnaires ont une obligation d'efficience en promouvant l'utilisation des technologies les plus « coût-efficaces », qui correspondent au projet médical de leur établissement. Ils doivent organiser les modalités de leur introduction (organisation des structures et des équipes) ;

- au niveau « macro » de la politique de santé, l'appréciation globale du rapport coût-bénéfice des technologies doit être réalisée : une innovation ponctuellement coûteuse peut compenser une économie de santé et doit donc être appréciée dans sa globalité. Cette information manque très souvent au moment de définir des politiques de santé publique et de fixer des tarifs de remboursement des technologies médicales (les coûts pour l'industriel, le niveau de profit acceptable, la diffusion internationale... participent à la bonne décision).

Il est ainsi apparu aux décideurs en santé le besoin d'évaluer les technologies médicales afin de réaliser les meilleurs choix sur la base de preuves scientifiques*. L'évaluation des technologies médicales (ETM) a donc pour objectif l'amélioration de la prise de décision dans la diffusion des technologies. La possibilité de réaliser cet objectif et les méthodes employées seront tout d'abord décrites, avant de traiter le cas particulier des innovations.

L'évaluation des technologies médicales

L'évaluation des technologies médicales peut se résumer en une synthèse de l'information disponible sur une technologie. La notion de synthèse doit être précisée par trois adjectifs :

- synthèse objective, dans un contexte de multiplication des sources d'informations et des groupes de pression ;

- synthèse large, regroupant les données techniques, cliniques, économiques, politiques, éthiques et sociologiques des technologies étudiées ;

- synthèse itérative : Tugwell *et al.* [42] caractérisent l'évaluation des technologies médicales comme un processus itératif dans lequel « synthèse et implémentation des décisions » sont les étapes clefs du Technology assessment iterative loop (ou Tail).

Les résultats de l'évaluation des technologies médicales sont valables pour un développement donné de la technologie, à un moment donné de l'art médical et dans un contexte donné : une fois réalisée la synthèse des données internationales, la déclinaison locale devient nécessaire. Elle sera différente selon que l'évaluation des technologies médicales est réalisée pour une tutelle qui doit dégager une politique de santé intégrant des technologies en termes de financement ou de planification, ou pour un établissement de soins qui déterminera ses choix en fonction de ses investissements antérieurs, de son activité actuelle, de son environnement régional et de sa stratégie médicale.

Le caractère itératif de l'évaluation des technologies

est donc primordial, et ses résultats doivent toujours être interprétés en connaissance du contexte.

L'évaluation des technologies médicales n'a pas évolué de façon identique tout au long de la boucle du Tail : dans un article récent, M. Drummond *et al.* [14] décrivent les évolutions considérables des premières étapes du Tail, c'est-à-dire les méthodes d'évaluation médicale et économique. À l'inverse, les dernières étapes, c'est-à-dire la synthèse de l'information, la mise en œuvre des résultats de l'ETM et leur ré-évaluation se développent plus lentement et contribuent à un défaut d'impact de l'évaluation des technologies médicales. Les auteurs analysent d'ailleurs les barrières à la mise en œuvre de ces résultats selon les trois types d'acteurs de la santé : les décideurs politiques (délais d'analyse et groupes de pression), les professionnels de santé (conflits entre la liberté médicale individuelle et les recommandations extérieures, manque de consensus dans les pratiques médicales) et le public (qualité de l'information médicale très aléatoire, équité d'accès aux soins toujours en danger).

Les méthodes de l'évaluation des technologies médicales

L'évaluation des technologies médicales est un processus lourd, qui nécessite une masse critique pour sa mise en œuvre (un pays, une région, un assureur, un regroupement d'hôpitaux).

Ses champs d'études sont actuellement bien décrits : ce sont les aspects techniques et sécuritaires, médicaux, économiques, organisationnels, réglementaires, sociaux, éthiques des technologies médicales.

Ses outils sont la revue systématique des données probantes, les avis des experts, des utilisateurs et des patients, la mise en place d'études ciblées.

Pour obtenir la validité scientifique nécessaire à l'adoption des conclusions, les deux sources principales d'informations (la littérature probante et l'avis des experts) sont toujours associées (depuis la simple juxtaposition des deux sources jusqu'à la relecture de la synthèse de la littérature par les experts).

Une troisième source peut s'avérer nécessaire en cas d'insuffisance des deux premières : c'est la génération d'informations directes, par la mise en place d'études que financent d'ailleurs certaines agences.

La recherche et la synthèse d'informations

La revue systématique de la littérature scientifique, enrichie par des méta-analyses lorsqu'elles sont méthodologiquement possibles, est complétée par la recherche des données non publiées (rapports d'agences gouvernementales ou de sécurité sanitaire, d'organismes régionaux, de données d'industriels, de sociétés privées prestataires...), d'accès évidemment plus difficile. L'Internet est un formidable outil de diffusion de cette « littérature grise ».

Mais ce travail de recherche et de synthèse d'informations est long, alors que les pratiques médicales et les

* Dans ce sens, l'évaluation des technologies médicales (ETM) est proche de l'evidence-based medicine (EBM). Mais l'EBM concerne les cliniciens alors que l'ETM est une évaluation plus large qui intègre les données cliniques parmi d'autres (techniques, économiques, sociales, réglementaires, éthiques...). De ce fait, l'ETM concerne aussi les décideurs en santé (evidence-based health policy).



technologies connaissent une évolution rapide (surtout pour les dispositifs médicaux). Les équipes d'évaluation des technologies médicales se livrent souvent à une course contre le temps, pour que les recommandations soient éditées en temps utile pour la décision.

Les compromis que l'on peut ainsi être poussé à accepter rendent vulnérables aux biais de publication. Parmi ceux-ci figure le fait que les études positives sont plus souvent publiées que les autres. Pour l'expliquer, on peut citer les possibles accords confidentiels entre les industriels et les investigateurs, qui soumettent la publication des résultats à l'accord de l'industriel quand celui-ci finance l'étude. Ce biais, très important pour la connaissance scientifique et très difficilement quantifiable, appelle à une transparence des contrats. Mais il appelle aussi à une réflexion en profondeur sur l'engagement public dans le financement de la recherche clinique*, car ces études sont la base des recommandations sur la diffusion des technologies étudiées.

Impliquant un aspect plus grave de l'indépendance de l'information, la presse non spécialisée a publié de récents articles sur les conflits d'intérêts dans la littérature scientifique : *Le Monde Diplomatique* [43] cite une enquête du *Los Angeles Times* qui révèle que 19 des 40 articles publiés au cours des trois dernières années dans le *New England Journal of Medicine* avaient été rédigés par des médecins rémunérés par les fabricants des médicaments qu'ils étaient chargés d'évaluer. Cela ne condamne pas le concept de chercheur-entrepreneur, mais appelle à une transparence formelle.

En l'absence de tels conflits d'intérêts, l'investigateur peut aussi renoncer de lui-même à soumettre à publication des résultats négatifs. Contre ce biais les revues les plus prestigieuses lancent des appels aux données non publiées. La déclaration préalable des études dans des registres peut aussi être une réponse, pour le moment sous-utilisée mais à promouvoir.

Le recours aux avis d'experts

La synthèse d'informations scientifiques n'est jamais utilisée seule, car le risque d'une vision stérilisée ou biaisée par l'absence de données pragmatiques est important. C'est pourquoi une expertise est toujours recherchée pour enrichir les informations scientifiques, en les plaçant dans le contexte clinique approprié : pondération des données expérimentales par les contraintes et réalités du soin, transposition des nombreuses données nord-américaines dans les pratiques de soins européennes ou françaises, adaptation des résultats du contexte universitaire jusqu'au cabinet de soins. L'avis des experts peut ainsi donner une souplesse à des recommandations en identifiant différents contextes de diffusion, et les problèmes qui leur sont inhérents. Cet avis est primordial dans l'évaluation des innovations technologiques, du fait de la rareté de la littérature

* que la France a d'ailleurs abordé en créant en 1994 le programme hospitalier de recherche clinique.

scientifique au moment de leur introduction : les experts peuvent indiquer la place potentielle de l'innovation dans leur spécialité, non encore argumentée, ou encore indiquer les études en cours non encore publiées qu'il faut attendre, ou enfin indiquer celles à promouvoir. Par ailleurs, l'expression des opinions divergentes des cliniciens avant la formalisation d'une recommandation facilite sa rédaction, et de ce fait son acceptabilité par la communauté. Cela est rarement érigé au niveau du consensus comme pour les recommandations de pratiques cliniques, mais certaines agences essaient de l'initier**.

Pour les experts se pose aussi à l'évidence la question des conflits d'intérêts, question croissante pour l'avenir devant la multiplication des accords financiers entre l'université et le monde industriel. Là aussi la presse même non spécialisée s'inquiète : le *New York Times* sur la cardiologie interventionnelle [17], ou l'article du *Monde Diplomatique* [43] : « la réflexion sur la chose publique est de plus en plus formée (et déformée) en fonction des intérêts financiers des "experts" ».

Un autre écueil à éviter dans les conflits d'intérêts sont les collusions ou rivalités éventuelles entre experts. Cet écueil est particulièrement prégnant dans l'évaluation des innovations technologiques, du fait d'experts souvent peu nombreux à l'émergence de la technologie.

L'évaluation des technologies médicales ayant l'objectif d'aider à la prise de décision, sa crédibilité aux yeux du monde scientifique comme du public repose sur celle de ses bases scientifiques.

La mise en place d'études d'évaluation

Les principaux sujets de ces études sont médicaux (50 %), puis économiques (29 %), organisationnels (25 %), relatifs aux patients (23 %), aux champs d'application de l'évaluation des technologies médicales ou à leur régulation (21 %), aux méthodes d'ETM (11 %) [24].

Ces études peuvent aller en amont jusqu'à la recherche clinique lorsque des données manquent sur l'efficacité des technologies lors de leur arrivée sur le marché (cas fréquent des innovations).

Le Cedit de l'AP-HP promeut des études dans 60 % des dossiers qu'il étudie.

Les outils des études médicales et médico-économiques des médicaments sont maintenant bien établis ; ceux des études sur les technologies hors médicaments sont un enjeu d'avenir. En effet, la transposition des méthodes développées pour les médicaments ne s'adapte pas à toutes les situations, loin s'en faut. La prise en compte de l'effet opérateur, de sa période d'apprentissage, de la chaîne de soins nécessaire pour la mise en place des technologies les plus sophistiquées, de l'évolution permanente des technologies même en

** Par exemple, la composition du comité plénier du Cedit de l'AP-HP reflète la composition d'une communauté hospitalière, et travaille sous l'égide de la commission d'établissement ; certaines agences organisent des conférences de consensus sur l'ETM.

cours d'étude et de leur impact sur l'état final du patient est très difficile à obtenir. Des outils se développent [4, 10, 25], dans les études cliniques comme dans celles plus particulièrement ciblées ETM.

La place de l'usager (du consommateur) est de mieux en mieux intégrée dans l'évaluation des technologies médicales, du fait de son rôle croissant dans les décisions qui concernent ses soins, en particulier dans l'analyse des bénéfices et des risques de technologies alternatives. À l'inverse, l'évaluation des technologies médicales se doit de fournir des informations objectives au public. Le développement de méthodes pour intégrer les patients dans les processus d'évaluation des technologies médicales est l'un des objectifs incontournables des 20 prochaines années.

Longueur et lourdeur du processus d'évaluation des technologies médicales

La recherche et la synthèse d'informations sont longues (en moyenne 5 mois pour l'instruction d'un dossier au Cedit), ce qui peut être un facteur de ralentissement dans l'introduction des technologies, surtout innovantes. Mais il faut pondérer l'analyse. La longueur d'un processus d'évaluation des technologies médicales doit être mise en regard du temps de recherche-développement qui a été nécessaire à la mise au point de la technologie avant sa mise sur le marché (plusieurs années) : il faut dans l'avenir intégrer ce délai, comme les industriels du médicament intègrent la durée des études de recherche clinique dans leur plan de développement de molécule. C'est un « prix à payer » nécessaire à la satisfaction du principe de précaution et à l'aide à la décision par un organisme tiers.

La lourdeur d'un processus d'évaluation des technologies médicales doit être pondérée par l'objectif poursuivi : un processus complet n'est pas toujours nécessaire si la question est précise et ciblée. Dans ce cas, les étapes sont moins nombreuses ou allégées [21].

Le positionnement des agences d'évaluation ou la nécessité d'un tiers évaluateur

Le tiers évaluateur n'est ni fournisseur, ni utilisateur, ni financeur des technologies médicales. C'est pourquoi la plupart des organismes reconnus d'évaluation des technologies médicales ont un statut d'agence indépendante, qui leur donne une liberté d'action indispensable envers ceux qui les sollicitent ou qu'ils conseillent. On peut comprendre qu'une tutelle, ou une institution, se dote d'une telle structure, mais sous la condition expresse de lui donner les moyens de son indépendance.

L'évaluation des technologies médicales reste le plus souvent distante des procédures de régulation : elle fournit les éléments sur lesquels fonder les choix, mais ne participe pas aux décisions (de financement, de politique de santé, ou de contrôle).

La distance trop grande avec la réalité clinique est un écueil que doit éviter le tiers évaluateur. C'est pourquoi

la place des cliniciens doit être prépondérante dans ces organismes. Leur apport se dégage au sein de discussions interdisciplinaires formalisées qui renforcent la légitimité des recommandations.

Le tiers évaluateur organise la synthèse des informations et l'intervention des experts. Ce point de synergie a plusieurs avantages, dont la prospective du progrès technologique : par cette vision transversale. Le Cedit a ainsi pu engager une réflexion sur les évolutions technologiques importantes pour le futur plan stratégique de l'AP-HP. Une collecte étendue d'informations a permis de préparer des listes de technologies innovantes, qui ont été soumises ensuite à l'ensemble des disciplines médicales et médico-techniques par un questionnaire largement ouvert. La position du tiers évaluateur a facilité l'organisation d'une expertise large, nécessaire pour cet exercice à haut risque*.

Historique et place actuelle de l'évaluation des technologies médicales

Le concept d'ETM a émergé dans les années soixante-dix, essentiellement aux États-Unis. Sa diffusion large est cependant assez récente, datant des années quatre-vingt-dix. Le premier réseau international d'agences d'évaluation des technologies médicales (l'Inahta**) date de 1993, et en Amérique du Sud ou en Asie de tels réseaux existent depuis 1996.

L'Europe de l'Ouest a été l'un des leaders du développement de l'évaluation des technologies médicales (en France, le Cedit de l'AP-HP a été créé en 1982 et l'Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale [Andem] en 1989) et la plupart des pays européens utilisent maintenant les résultats de l'ETM dans la formalisation de politiques de santé et les diffusent vers les cliniciens et le public par l'organisation de conférences de presse ou d'émissions de télévision.

La mise en place d'agences auprès des tutelles nationales ou régionales, des compagnies d'assurances, de l'industrie, des groupements d'hôpitaux et des sociétés savantes s'est également développée. La notion de masse critique prend ici toute son importance, mais la centralisation de l'évaluation des technologies médicales n'est pas essentielle. En France, elle monte en charge au niveau national avec l'Afssaps qui, en parallèle du Comité de la transparence en charge d'évaluer l'amélioration du service rendu des médicaments, met en place un Comité d'évaluation des produits et prestations (CEPP) pour les dispositifs médicaux. De même l'Anaes a maintenant en charge l'évaluation systématique des actes de la nouvelle classification commune des actes

* Voir aussi les travaux du Credes sur « l'impact du progrès technique » dans le Schéma national de services collectifs sanitaires.

** Inahta : International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 32 agences dans 20 pays (essentiellement l'Europe et l'Amérique du Nord). En France, en sont membres l'Anaes et le Cedit de l'AP-HP. Le principe essentiel du réseau est la mise en commun d'une base de données de 800 rapports et 500 projets d'ETM en cours, dont la liste est accessible par Internet.



médicaux (CCAM) avant leur tarification. Les résultats de cette montée en charge seront progressifs, car plusieurs milliers de médicaments et plusieurs dizaines de milliers de dispositifs médicaux sont concernés.

La collaboration au niveau national et supranational constitue une réponse d'avenir incontournable à cette amplitude. Elle répondra par ailleurs au poids international grandissant des industriels.

Un point particulier important : l'évaluation des technologies émergentes

Ses spécificités ont été évoquées au long des paragraphes précédents. Deux points méritent d'être soulignés : leur repérage et leur évaluation.

Les systèmes de veille technologiques ou d'identification des technologies émergentes ont pour objectif d'informer les professionnels de la santé de l'arrivée d'une technologie pouvant avoir un impact sur le système de soins. Certains systèmes formalisés existent (Europe du Nord, Canada), dotés de ressources financières et humaines stables dans le temps et articulés avec les décideurs et/ou les professionnels de santé [15]. Leurs principales sources d'information sont les journaux scientifiques et médicaux, Internet et les réseaux d'experts. Certaines sources dites « primaires » (les brevets par exemple) permettent d'identifier les technologies émergentes plus tôt dans leur cycle de vie, mais avec le risque qu'elles n'accèdent pas au marché.

Ces systèmes fournissent une liste de technologies émergentes ayant un impact potentiel important sur les systèmes de soins, associée à des niveaux de priorité dans l'évaluation des différents sujets. Leur articulation avec les agences d'évaluation des technologies médicales est indispensable (par exemple, le Nice anglais) et les systèmes de veille en font parfois partie intégrante.

Mais ces systèmes d'identification dynamiques sont encore peu développés car ils sont lourds, nécessitent une mutualisation des moyens et des résultats, et ne peuvent pas « veiller dans toutes les directions ». Dans beaucoup de pays le repérage des technologies émergentes se réalise sur le terrain, dans les centres hospitalo-universitaires le plus souvent où se déroulent la grande majorité des recherches cliniques et les premiers transferts vers le soin. C'est le cas en France, où il est important que les centres hospitalo-universitaires se coordonnent pour une meilleure efficacité.

En pratique, les éléments techniques et de sécurité des produits sont connus lors de la mise sur le marché, mais ne bénéficient pas du recul des informations collectées ensuite par les différentes vigilances. Le contexte réglementaire, l'existence d'une éventuelle problématique de santé publique sont connus au moment de la réalisation de l'évaluation. Mais l'impact médical est difficile à mesurer car le nombre de patients concernés est difficile à établir du fait d'indications souvent évolutives. Les évaluations médico-économiques ne s'appuient que sur fort peu d'éléments tangibles. Enfin, l'impact

organisationnel ne peut qu'être supputé. L'évaluation à ce stade s'appuie beaucoup sur les avis d'experts, souvent optimistes sur la technologie. L'évaluation des technologies émergentes, plus que toutes autres, doit être un processus continu avec des réévaluations au fur et à mesure des informations disponibles.

La détermination du bon moment de l'évaluation*

Dans le modèle linéaire du développement technologique**, deux moments seraient efficaces pour l'évaluation des technologies médicales. Le premier moment est le stade final de l'étape de la recherche : l'efficacité d'un prototype peut être mesurée dès lors qu'il est développé. Le second moment se situe après le début de sa diffusion, lorsque les champs de l'ETM autres que l'efficacité peuvent être mesurés.

Mais le modèle linéaire du développement technologique est critiqué selon trois points de vue [22].

Le premier conçoit le progrès technologique comme un phénomène social. En dehors de l'impact social d'une technologie donnée (comme par exemple les implants cochléaires chez les sourds), la croissance des dépenses qu'engendre le progrès technique oblige à examiner les valeurs qui président à l'allocation des ressources. L'évaluation des technologies médicales qui ignorerait le contexte social analyserait mal les conséquences éventuelles des technologies émergentes.

Le second point de vue critique la distinction faite entre l'étape du développement et celle de la diffusion des technologies. En effet, les technologies médicales et leurs indications évoluent encore durant leur phase de diffusion. Par conséquent, la diffusion d'une nouvelle technologie doit être considérée comme part entière du processus d'innovation.

Le troisième point de vue peut être formulé à partir de l'évolution économique. Le développement des technologies est déterminé par celui des technologies préexistantes, qui construisent la trame du changement attendu. Si ces chemins tracés influencent la nature des technologies émergentes, ils doivent être repérés comme part entière de l'évaluation.

Ces critiques permettent d'éclairer les limites d'une évaluation des technologies médicales unique, à la mise sur le marché. Si elle établit l'efficacité de la technologie avant sa diffusion, les autres dimensions telles que le contexte social et technique qui existe autour de la technologie lui échappent. De ce fait, pour intégrer ces dimensions, l'ETM est généralement réalisée à un stade avancé de la diffusion.

C'est pourquoi se développe le concept complémentaire d'« évaluation constructive des technologies », qui intègre les choix techniques et sociaux dans la prise

* La loi de Buxton : « *it is always too early to evaluate until suddenly it is too late* » (il est toujours trop tôt pour évaluer, jusqu'à ce que, soudainement, il soit trop tard).

** Recherche fondamentale ► recherche appliquée ► développements ► recherches cliniques ► diffusion.

de décision, quel que soit le stade de diffusion de la technologie. Ces choix sont réalisés par différents types d'acteurs (industriels, utilisateurs, patients, groupes de pression), à des niveaux différents de la prise de décision. Des méthodes existent, telles les plateformes de discussion, les conférences de consensus, les séances de travail réunissant différents acteurs, ou encore l'AHP (Saaty's Analytic Hierarchy Process) dans lequel des panels d'experts d'origines très différentes hiérarchisent des alternatives technologiques possibles et obtiennent ainsi un score consensuel.

Les travaux sur le concept « progrès–prise de décision » sont bien sûr très nombreux, et ceux qui se développent sur l'évaluation des technologies médicales sont retrouvés dans d'autres domaines, tel celui de l'entreprise, qui démontre que la prospective se développe surtout autour de réseaux d'hommes, experts et décideurs, fonctionnels et opérationnels, à l'intérieur comme à l'extérieur de l'organisation, et la considère comme une animation de réseaux*.

Conclusion

L'évaluation des technologies médicales est un outil d'aide à la décision. Son art réside dans sa capacité à établir des liens objectifs et pragmatiques entre la recherche et le progrès technique d'une part et les utilisateurs et décideurs en santé d'autre part.

Les méthodes d'évaluation des technologies médicales existent et se renforcent. Elles font l'objet de programmes communautaires européens et sont partagées par des agences internationales qui les mettent en œuvre. Leur place dans l'avenir est soumise à plusieurs enjeux pour éviter une gageure : la collaboration et les échanges d'informations au niveau national et supranational, le maintien d'un processus continu avec réévaluations au fur et à mesure des informations disponibles, le développement d'outils d'évaluation médicale et médico-économique adaptés aux technologies émergentes ou hors médicaments, l'intégration de ses résultats aux pratiques cliniques, la transparence nécessaire pour éviter les conflits d'intérêts, enfin le développement de méthodes pour intégrer les patients dans le processus.

L'évaluation des technologies est une culture de réseau, qui accompagnera le progrès médical d'autant mieux qu'elle saura faire communiquer les chercheurs, les industriels, les cliniciens, les patients, les financeurs et les décideurs. ■

Joël Ménard
Délégué à la
recherche clinique,
Assistance publique-
Hôpitaux de Paris

Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité

Les objectifs d'un promoteur institutionnel de recherche clinique, l'Inserm, le Medical Research Council ou le National Institute of Health, l'AP-HP, et les objectifs d'un promoteur industriel sont souvent différents. Un retour sur investissement est l'objectif normal d'un promoteur industriel. Un progrès des connaissances est l'objectif usuel d'un promoteur institutionnel. Les objectifs de progrès médical sont partagés par les deux. Quant aux investigateurs, ils sont soit recrutés par un promoteur industriel, soit à la recherche d'un promoteur, institutionnel ou industriel.

Quel que soit le promoteur, la recherche clinique a, schématiquement, deux exigences qui existent pour tout investigateur et tout promoteur :

- la sécurité des personnes qui acceptent de contribuer à la recherche en étant pleinement informées des bénéfices et des risques attendus pour elles-mêmes et pour la communauté ;
- la qualité du travail annoncé et réalisé, afin qu'il réponde à des critères d'originalité et/ou d'utilité, et que ses résultats soient fiables.

Derrière ces points communs essentiels, les objectifs différents, de commercialisation ou d'acquisition des connaissances, sont servis par des moyens financiers différents qui favorisent plus souvent le secteur privé que le secteur public dans les économies de marché des pays industrialisés. Il faut donc analyser avec soin les circuits de conception et de réalisation des recherches cliniques industrielles et institutionnelles pour comprendre en quoi les méthodes utilisées peuvent être différentes, quand on prend en compte les différences d'objectifs et de moyens financiers.

La protection des personnes participant à une recherche clinique

Cette protection est aujourd'hui assurée par plusieurs méthodes conjointes :

Écriture préalable d'un protocole

Cette méthode est plus développée par les promoteurs institutionnels. Le contenu de toute recherche est revu par deux experts scientifiques et discuté en commission spécialisée. La protection donnée n'est pas de même

* Il ne s'agit pas seulement « d'explicitier les cartes cognitives des décideurs mais de construire des représentations collectives » [33]. De même, « dans un monde globalisé en perpétuel mouvement, l'innovation compte avant tout. Or, pour innover dans des ensembles complexes, l'innovation technique ne suffit pas. Ce qui fait la différence, ce sont les interactions constructives entre tous les maillons de la chaîne des rapports humains, de la connaissance scientifique à la découverte technique, à son développement et à sa mise en œuvre, mais aussi à l'apprentissage de comportements nouveaux chez le client potentiel. L'important, c'est l'efficacité de cette chaîne relationnelle et non plus seulement le calcul des données quantifiables » [11].



force pour les promoteurs industriels. Les protocoles sont imaginés et écrits par le groupe de recherche clinique de l'industriel, dans une vision « produit ». Le recrutement des investigateurs extérieurs, parfois très connus, se fait sur la base de contrats financiers, bien souvent à un niveau international. Conseillers et investigateurs sont recrutés au service du projet industriel, alors que les experts extérieurs jugent le projet institutionnel sans en être partie prenante.

Présentation des projets devant un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)

La composition de ces comités n'est pas faite de spécialistes du domaine considéré. Elle inclut des non-professionnels, mieux aptes à juger de la compréhension du protocole par les personnes qui y seront incluses et de la perception des risques. Le CCPPRB peut être moins compétent que des experts sur le plan scientifique, mais il prend mieux en compte l'aspect éthique des recherches. Les projets des promoteurs institutionnels et industriels sont toujours examinés par un CCPPRB.

Monitoring des effets indésirables graves, définis avec précision

Cette surveillance permet en cours d'étude de prévenir toute complication en série, d'alerter le CCPPRB, de modifier le protocole, de changer l'information donnée aux personnes qui participent à l'étude et de tenir les autorités de santé informées dans les plus brefs délais.

La protection des personnes participant à une recherche clinique est le devoir majeur de tous les promoteurs. La Délégation régionale à la recherche clinique de l'AP-HP ou l'Inserm s'impliquent donc prioritairement dans la protection des personnes participant aux études dont ils sont promoteurs, par trois mécanismes, dont l'un leur appartient en propre.

La qualité des recherches cliniques

Les promoteurs doivent être les garants de la qualité de réalisation des recherches dont ils sont les promoteurs. C'est une nécessité à la fois éthique et scientifique. Éthique : ce serait un manque de respect des personnes qui acceptent d'être incluses dans une étude que de les faire participer à un travail rendu inutile, voire nuisible, par son manque de qualité. Scientifique : quand une question a été reconnue par une expertise extérieure comme étant utile aux progrès des connaissances et à l'amélioration de la santé, on ne peut, faute de qualité, se priver de réponse. On ne peut pas non plus donner une réponse erronée qui serait générée par l'absence d'une démarche scientifique parfaite de bout en bout.

Depuis 1980, des mécanismes de contrôle pour s'assurer de la qualité des études ont été fortement développés par les promoteurs industriels, dans une optique d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché de médicaments, de dispositifs médicaux ou

de réactifs. Dans ce cadre, une compétition économique mondiale très forte existe face à des pouvoirs publics dont la fonction majeure est de garantir aux citoyens la qualité, l'efficacité et la sécurité de ce qui leur est proposé pour prévenir ou guérir les maladies. Les experts des autorités de santé chargés d'analyser les dossiers d'autorisation de mise sur le marché travaillent sur ce qui leur est transmis. Il faut les protéger, quand ils portent leur jugement, d'erreurs ou de fraudes antérieures au dépôt de dossier, et non détectables à la lecture de celui-ci. Ainsi s'est développé le monitoring des études cliniques d'enregistrement de dossiers par les industriels. Cette approche est beaucoup plus affinée pour les médicaments que pour les dispositifs médicaux.

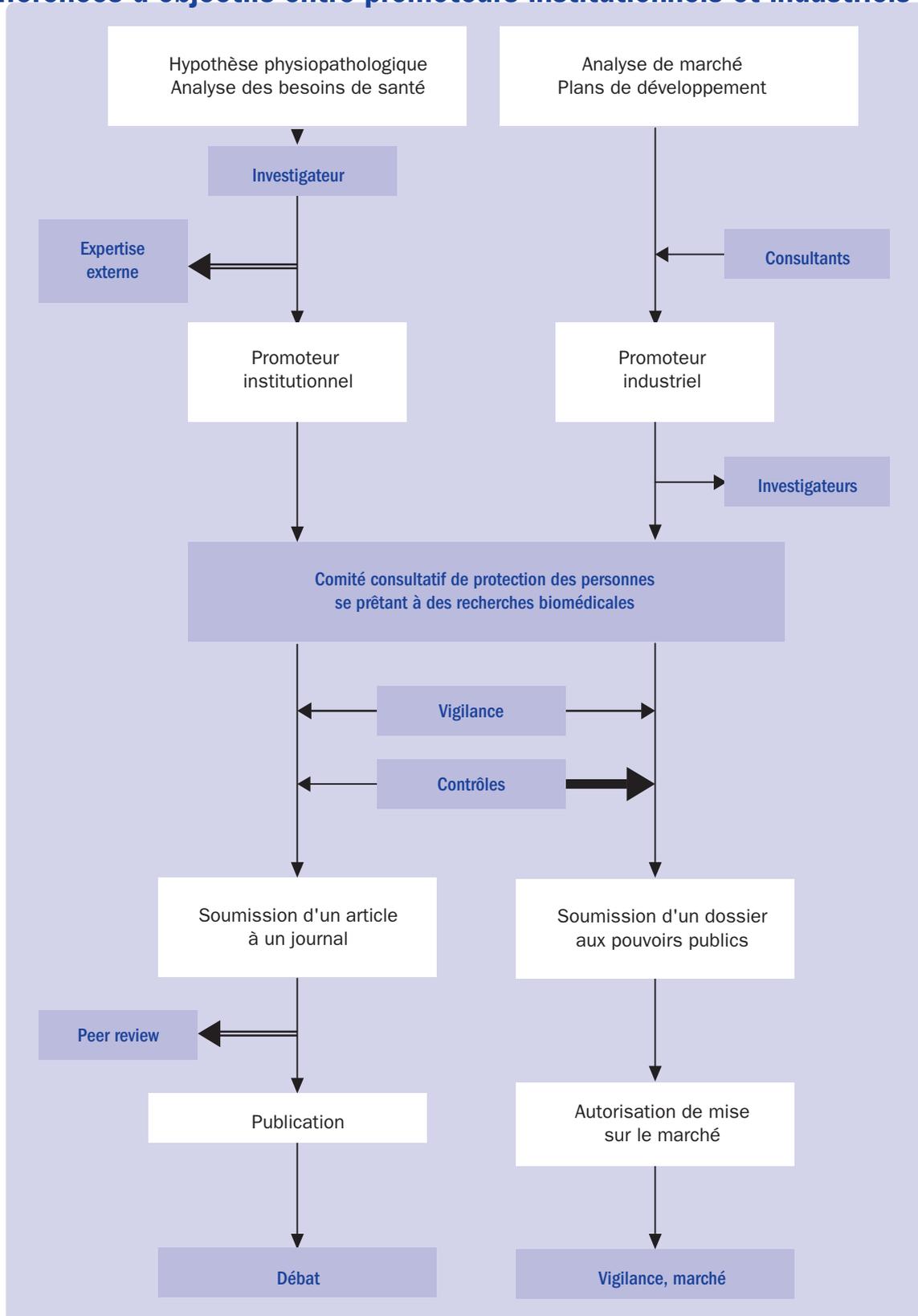
Les instituts de recherche, tels que le National Institute of Health américain, le Medical Research Council anglais ou l'Inserm en France, n'ont le plus souvent pas développé de tels mécanismes de contrôle, d'une part parce que leurs budgets sont contraints, d'autre part parce que leurs recherches, versées dans les débats scientifiques globaux, ne conditionnent pas l'exposition de populations entières aux risques et aux bénéfices de produits commercialement distribués, sous la responsabilité d'une décision des pouvoirs publics.

Les défauts de qualité sont inacceptables en toutes circonstances, quel que soit le type d'étude, quel que soit le promoteur, mais les conséquences des défauts de qualité ou des fraudes sont très différentes selon le contexte dans lequel ils surviennent. Il est donc important de bien connaître ces contextes.

Le contexte économique de la recherche clinique

Il s'agit du développement clinique, de médicaments, de dispositifs médicaux, et de réactifs à des fins de commercialisation. Tous les défauts de qualité qui ont été rapidement énumérés ci-dessus risqueraient de mettre à la disposition des usagers du système de soins des produits inefficaces ou dangereux, directement ou indirectement par insuffisance d'efficacité. De plus, la rapidité du processus de développement de ces produits de santé est nécessaire pour donner à leurs fabricants un avantage économique compétitif majeur. C'est pourquoi les industriels veulent accélérer leurs études. Pour ces deux raisons, ils ont dû peu à peu augmenter la lourdeur de leurs monitorages pour aller plus vite et pour faire face à des pouvoirs publics de plus en plus responsabilisés vis-à-vis des usagers du système de soins. La finalité fondamentalement commerciale de la recherche industrielle se traduit par les honoraires versés aux investigateurs. Ces honoraires encouragent à recruter des malades, et compensent le temps nécessaire au suivi scrupuleux de protocoles complexes, le plus souvent internationaux. La liaison très forte entre les bénéfices financiers directs attendus par les uns et les autres a favorisé certaines dérives (recrutements accélérés et abusifs de patients, utilisation abusive de patients professionnels, données manquantes inventées, création de dossiers). L'intérêt

Différences d'objectifs entre promoteurs institutionnels et industriels





commun des industriels et des pouvoirs publics responsables de l'enregistrement des produits de santé a été de mettre en œuvre, pour un coût très élevé, ce qui est nécessaire pour ne pas être victimes des manquements à la qualité survenus dans le cadre d'une compétition assez féroce, d'une demande sécuritaire très forte et d'une recherche de profits.

Les coûts induits, depuis vingt ans, par les obligations ainsi imposées aux promoteurs industriels et à leurs investigateurs, ont massivement augmenté. Les moyens logistiques et humains nécessaires ont demandé des investissements croissants des promoteurs industriels. Ainsi a été développé un monitoring intensif de tous les essais cliniques des dossiers d'enregistrement des médicaments.

Le contexte cognitif de la recherche clinique

Les études ne visent pas l'enregistrement d'un médicament, d'un dispositif médical, d'un outil diagnostique à des fins d'autorisation de mise sur le marché et n'engagent pas directement les pouvoirs publics. L'éthique et la sécurité de ces travaux de recherche clinique sont garanties par les trois procédés précédemment revus. L'absence de qualité peut exister dans ces recherches autant que dans les autres pour de multiples raisons (manque de professionnalisme, course à la renommée, en particulier). La non-qualité engage directement l'investigateur lui-même, d'abord par les journaux qui refusent ses travaux pour publication après examen par des pairs, et ensuite par le démenti de ses résultats par d'autres auteurs. Les défauts de qualité ne concernent plus directement ici les pouvoirs publics qui n'utilisent pas immédiatement ces résultats, mais l'exigence de qualité implique malgré tout les pouvoirs publics, par la justification de l'utilisation optimale des financements alloués à la recherche.

Il faut insister sur le fait que les sanctions de la mauvaise qualité des études dont le promoteur est institutionnel existent. Elles s'exercent *a posteriori* et ont deux niveaux successifs :

- l'acceptation ou le refus de la publication, après revue par des pairs,
- la contradiction, apportée dans un intervalle de temps de quelques jours à quelques années, par d'autres investigateurs. Tout travail de recherche est répété. Cette répétition démontre, plus ou moins facilement, les erreurs dans les résultats antérieurement publiés ou renforce leur validité. Les erreurs sont involontairement liées aux circonstances expérimentales ou aux techniques utilisées, ou sont inexcusables, parce que liées au laxisme dans la réalisation et/ou la rédaction du travail, voire à la fraude.

L'analyse de ces contextes différents a des conséquences importantes en termes d'utilisation optimale des ressources pour les promoteurs industriels et institutionnels qui doivent utiliser au mieux les ressources financières mises à leur disposition.

Les promoteurs institutionnels ont des ressources

financières plus limitées que celles des industriels. Il leur faut faire face à une diversité d'études beaucoup plus grande. Les recherches concernent plus souvent des maladies très graves. La qualité du travail de l'investigateur peut être fortement accrue par des subventions accordées directement pour faciliter sur place la réalisation du travail, en le séparant de la dispensation usuelle des soins (par exemple grâce à des techniciens de recherche clinique et à des vacances médicales). Un monitoring externe identique à celui des études visant une autorisation de commercialisation demande, s'il est envisagé, de grandes ressources financières. Celles-ci seront éventuellement prises sur celles nécessaires à la réalisation de l'étude elle-même. Il y a donc un choix à faire. Les ressources actuellement allouées aux institutions de recherche publique, en tout cas à l'AP-HP, ne permettent guère une double prise en charge : le travail lui-même (rendu possible au moyen des honoraires dans les promotions industrielles et des subventions dans les promotions institutionnelles), et le monitoring externe. Pour tout ce qui ne concerne pas l'application rigoureuse des réglementations, on s'appuie sur des processus d'acceptation dans des journaux à comités de lecture, les courriers en retour à l'éditeur, les articles de confirmation ou de démenti. On dispose ainsi d'un contrôle *a posteriori* de l'intérêt et de la qualité des recherches à visée cognitive, dispositif rarement utilisé de manière systématique pour mesurer la qualité de la recherche. Ces jugements de valeur sont activés par le degré d'intérêt des résultats de la recherche clinique. L'originalité et/ou l'utilité suscitent des débats, d'où sortent toujours plus ou moins vite une vérité, puis un consensus. L'oubli des résultats d'une recherche clinique, noyée dans des milliers de publications, est une preuve *a posteriori* de l'absence d'intérêt du travail. Cette circonstance est malheureusement la plus fréquente du fait des répétitions des travaux des uns et des autres. Elle donne toute sa valeur à la caractéristique de promotion institutionnelle : la qualité de la revue *a priori* des protocoles pris en promotion, grâce à des experts extérieurs, en toute transparence, afin de repérer tôt ce qui est le plus intéressant, le plus utile, le plus faisable et d'éliminer ce qui est répétitif, mal conçu ou dangereux.

Un monitoring différent de celui des promoteurs industriels peut néanmoins être envisagé par les promoteurs institutionnels. Parmi les nombreuses données recueillies au cours d'une étude clinique, très peu nombreuses sont celles qui impactent directement la qualité de la réponse donnée à la question posée. Un monitoring « sélectif » peut donc être envisagé qui ne prendrait en compte qu'un nombre limité de paramètres, fixé *a priori* au début de chaque étude. En fait, il s'agirait essentiellement de monitorer les critères majeurs d'évaluation. Une autre approche possible est le monitoring exhaustif par tirage au sort des dossiers dans une étude ou d'un certain pourcentage des études elles-mêmes (audit de résultats, audit de procédures).

Les assistants et techniciens de recherche clinique

Il faut aussi éviter le risque de confusion qui peut exister actuellement entre les objectifs et les fonctions des « assistants de recherche clinique » de l'industrie qui assurent le monitoring externe des études de développement, et des « techniciens de recherche clinique » de l'ANRS, ou des hôpitaux, qui sont une partie de l'équipe des investigateurs. Il est devenu en effet évident que la recherche clinique ne peut souvent plus faire partie des soins usuels. Le chercheur médical classique utilisait ses propres documents de consultation et d'hospitalisation pour publier ses résultats. Aujourd'hui, la nécessité d'un protocole de recherche, préalablement accepté par un promoteur

et approuvé par un CCPPRB, le recueil standardisé des informations, le besoin d'une évaluation statistique indépendante obligent souvent l'investigateur « soignant » à se faire aider par un personnel médical ou paramédical recruté pour la réalisation pratique d'une étude scientifique. Le coût des recherches augmente ainsi sans cesse. Ces personnes sont susceptibles :

- d'organiser la périodicité des rencontres avec les patients,
- de remplir les cahiers d'observation, et de les introduire dans l'ordinateur,
- de vérifier la traçabilité des produits de santé utilisés dans l'étude,
- d'assurer la coordination des

examens complémentaires lors de leur demande périodique et de leur retour dans le dossier,

- de préparer l'analyse statistique.

L'investigateur ou les investigateurs d'un même projet recrutent ainsi pour la durée d'une étude, dès l'instant où elle inclut un nombre suffisant de personnes, des « techniciens » de recherche clinique. Le plan de carrière de ces personnes et l'organisation optimale de leur travail sur plusieurs études et/ou sur plusieurs sites sont des conditions essentielles à la bonne réalisation de promotions institutionnelles multiples. ■

La complémentarité des promoteurs

Il est important que les contextes différents dans lesquels travaillent les promoteurs industriels et les promoteurs institutionnels, tels l'AP-HP ou l'Inserm, soient compris par tous. L'acquisition de connaissances recherchées par les promoteurs institutionnels et les industriels concerne des champs différents. Le promoteur industriel ne se départit pas néanmoins de tout accès à des recherches purement cognitives qui piloteront plus en avant son développement ou son marketing. Réciproquement, le promoteur institutionnel peut avoir intérêt à réaliser des études que les industriels ne souhaitent pas promouvoir parce qu'elles ne rentrent pas dans les plans de développement et de promotion de leurs produits, voire parce qu'ils craignent des résultats susceptibles de différer de ceux de leurs études de développement initiales. Les plans de développement sont en effet construits pour démontrer l'intérêt du produit, sans forcément viser l'intérêt direct des malades (produits non innovants), ou des tiers payants. Il est alors utile que les investigateurs se posent ces questions sous un angle différent de celui du promoteur industriel, et qu'ils recherchent un promoteur institutionnel. Les divergences et les convergences d'intérêts entre les promoteurs méritent d'être analysées, car les objectifs des investigateurs diffèrent selon qu'ils préfèrent participer à des études avec un promoteur industriel ou avec un promoteur institutionnel. Les raisons de ces préférences doivent être transparentes et différentes situations se rencontrent.

Un classement en cinq situations peut aider à l'analyse

des relations possibles entre un promoteur institutionnel (AP-HP, Inserm...) et/ou ses investigateurs d'une part, et un industriel et/ou ses investigateurs d'autre part :

- Intérêt de l'industriel au protocole conçu par un investigateur et son promoteur institutionnel. Acceptation de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Pas de demande de contrepartie de l'industriel.

- Intérêt de l'industriel au protocole conçu par un investigateur et son promoteur institutionnel. Acceptation de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Demande de contrepartie de l'industriel.

- Études ancillaires. Autour d'un essai thérapeutique multicentrique de grande taille et de grand coût ayant un promoteur industriel, se greffent des études de plus petite taille, visant à répondre à des questions que le promoteur industriel n'a pas retenues dans son étude : relations phénotypes-génotypes, facteurs de pronostic, investigations sophistiquées dans un sous-groupe, pharmaco-épidémiologie, pharmaco-économie.

- Pas d'intérêt de l'industriel au protocole prévu par l'investigateur et son promoteur et impossibilité de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Une négociation est alors nécessaire et, s'il y a lieu, un appel d'offres est lancé auprès de différents fournisseurs.

- Opposition de l'industriel au protocole prévu, renforcée d'un refus de mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires à l'étude. Une négociation est alors nécessaire.



Le premier cas de figure, dans une société ouverte vers un progrès partagé pour le bénéfice de tous, a beaucoup d'avantages lorsqu'il est rencontré. Le financement des études portées par des budgets publics est souvent contraint : l'aide des industriels peut être essentielle dans l'intérêt de tous. Une meilleure traçabilité et une meilleure dispensation des produits de santé nécessaires à l'étude sont ainsi assurées. En contrepartie, l'étude sert l'image de marque de l'industriel et donne ultérieurement des arguments objectifs à la promotion des produits. La participation de l'industriel par la mise à disposition gratuite des médicaments, dispositifs médicaux ou réactifs nécessaires est en fait d'un coût modeste en comparaison des chiffres de vente. Les contributions matérielle et intellectuelle de l'industriel doivent être reconnues dans la publication, au même titre qu'est mentionné le promoteur institutionnel de l'étude et remerciées les collaborations extérieures. Des exemples nombreux de ce type de collaborations existent entre industriels et le National Institute of Health américain.

Le second cas de figure fait apparaître une demande de contrepartie par l'industriel. Souvent l'objectif est l'utilisation ultérieure des résultats à des fins d'enregistrement (extension d'indication, par exemple) ou à la promotion d'un produit de santé. Afin que les résultats obtenus soient considérés comme fiables par l'une ou l'autre des commissions des agences d'État, telles que l'Afssaps, la publication dans un journal à comité de lecture ne peut pas suffire. Les pouvoirs publics ne peuvent fonder leurs décisions sur des résultats même apparemment cohérents, seulement parce qu'ils sont publiés. Ils demandent que soient éliminés avec certitude, entre autres défauts, le non-respect du protocole annoncé, le non-respect des critères d'inclusion ou d'exclusion, les sorties d'essai, l'existence et l'exactitude des données-sources, les méthodes d'analyse statistique, la fraude. Sans que cela traduise un manque de confiance systématique, la protection du public demande l'accès à toutes les données connues au moment de la décision des pouvoirs publics. Il semble donc sage, lorsqu'une étude clinique est susceptible d'être utilisée à des fins d'autorisation de mise sur le marché par les pouvoirs publics, d'en prévoir un monitoring externe similaire à celui des protocoles de développement industriel, c'est-à-dire coûteux, mais exhaustif.

On peut envisager alors plusieurs solutions :

- un contrat entre l'industriel et le promoteur institutionnel pour labelliser l'étude en vue de son utilisation éventuelle ultérieure auprès des pouvoirs publics, et renforcer immédiatement son monitoring grâce à un support financier supplémentaire et ciblé par l'industriel à cette fin ;
- un changement de promoteur : l'industriel peut lui-même devenir promoteur, sur la base d'une initiative née en dehors de ses propres plans de développement et de promotion. La propriété intellectuelle doit alors être reconnue, et les conséquences de l'extension

d'indications ou de brevets prises en considération pour les inventeurs et leurs employeurs ;

- un « rachat » des études auprès du promoteur non industriel si le résultat et la qualité du travail permettent d'envisager un examen éventuel par les pouvoirs publics pour commercialisation. Les aspects juridiques et éthiques de ce rachat secondaire de résultats initialement acquis dans un but purement cognitif par des établissements publics agissant en temps que promoteurs doivent être soigneusement analysés.

Conclusion

La distinction faite entre promoteur et investigateur par la loi du 20 décembre 1988 clarifie la répartition des responsabilités entre les partenaires qui initient, conduisent et concluent les recherches effectuées sur des êtres humains.

Il faut que soient connus de tous les objectifs et les moyens des uns et des autres, et sélectionnés des mécanismes d'adaptation aux objectifs des moyens mis en œuvre. Tout en n'ayant pas toujours les mêmes objectifs, ni les mêmes moyens, différents promoteurs peuvent se compléter et accroître la qualité des travaux de leurs investigateurs par des méthodes différentes qui doivent être portées à la connaissance de tous : patients et leurs familles, investigateurs, promoteurs eux-mêmes. ■



Les financements et les coûts de l'innovation

Le financement, qu'il soit public ou privé, de l'innovation est un enjeu pour l'avenir. En amont, il est nécessaire de donner des moyens à la recherche ; et ensuite, il s'agit d'assurer l'accès aux progrès générés à l'ensemble de la population, ce qui représente un coût élevé pour la collectivité.

Financement de l'innovation pharmaceutique

Enjeux et perspectives

Pierre-Jean Lancry
Directeur délégué aux
risques (Cnamts)

La régulation des dépenses de médicaments est l'un des axes centraux de toute politique de régulation du secteur de la santé. De tous les postes de la consommation médicale, le médicament est non seulement le premier poste au niveau de la consommation médicale ambulatoire, mais c'est également le poste qui progresse le plus en volume, notamment depuis le début des années quatre-vingt-dix. La consommation médicamenteuse en France est impressionnante et correspond à environ une unité (boîte, flacon ou autres présentations) par semaine et par personne. En termes de prise en charge collective, les régimes d'assurance maladie ont remboursé au cours de l'année 2001 plus de 2,5 milliards d'unités acquises dans les 23 000 pharmacies d'officine, pour un montant de plus de 15 milliards d'euros, soit 100 milliards de francs. Ces montants remboursés ont permis la prise en charge d'environ 4 000 produits, commercialisés sous plus de 7 000 présentations différentes.

Tous les ans, de nouvelles présentations de médicaments entrent sur le marché, qu'elles correspondent à de nouvelles molécules ou à des molécules déjà existantes. Demain, la production de médicaments sera

encore plus grande. La génomique (recherche des gènes responsables de maladies et identification des protéines cibles) et la protéomique (analyse de l'expression, de la structure et de la fonction des protéines) vont permettre le développement de 3 000 à 10 000 cibles pharmacogénétiques d'ici dix ans. La chimie combinatoire, sorte de synthèse chimique automatisée, permet la mise au point de nouveaux médicaments dix mille fois plus vite que les plus récentes découvertes. Le criblage (test des molécules sur la cible et sélection des molécules offrant un effet thérapeutique) à haut débit, qui combine l'automatisation, la robotique et la miniaturisation, a multiplié par un facteur 100 la vitesse de criblage des nouvelles molécules thérapeutiques.

Près de 300 principes actifs nouveaux ont été introduits en France au cours des dix dernières années et sans aucun doute beaucoup plus le seront demain.

Pour le décideur public se pose alors la question suivante : quelle prise en charge collective nécessite une telle situation, et en particulier comment financer l'innovation ?

Comment définir l'innovation en matière de médicament ?

C'est une question dont la complexité de la réponse n'a d'égal que la simplicité de la formulation. En France, la Commission de la transparence attribue à chaque médicament remboursable une appréciation sur son caractère innovant. Cette commission administrative établit pour cela un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Les niveaux d'ASMR sont attribués



par référence à un ou plusieurs produits d'une classe pharmaco-thérapeutique donnée. Ce sont des niveaux relatifs. Ils vont de 1 à 5 : 1 (majeure), 5 (pas d'amélioration par rapport aux produits de références étudiés, c'est-à-dire que l'efficacité clinique et la sécurité du produit étudié ne sont pas différentes de celles des produits existants).

C'est en partie sur la base de l'ASMR que le Comité économique des produits de santé négocie les prix des produits remboursables avec les industriels, la règle étant qu'un produit sans ASMR ne peut prétendre à un prix supérieur ou égal au prix des produits de comparaison.

S'il n'y a pas de définition précise de l'innovation, on voit qu'il existe toutefois un mode opératoire graduant le caractère innovant des produits pharmaceutiques. La détermination des ASMR est très importante puisqu'elle impacte directement le prix des médicaments et donc les dépenses des régimes sociaux.

Quelle est la part de l'innovation dans les remboursements de médicaments ?

Le tableau 1 permet de s'en faire une idée. Il présente la part des remboursements en fonction de l'ancienneté des produits, ainsi que la contribution de ces produits à la croissance des remboursements.

Si le poids des produits nouvellement remboursés est relativement faible (les produits de moins de 1 an représentent moins de 2 % des remboursements), leur contribution à la croissance des dépenses est très forte. Sachant qu'un produit met environ trois ans pour s'installer sur le marché, on peut dire que les produits nouveaux contribuent à près de la moitié de la croissance des dépenses de médicaments. Aujourd'hui le

marché est toujours constitué majoritairement de produits « anciens » (près de 60 % des remboursements se font pour des médicaments de plus de 10 ans de commercialisation), mais cette situation va nécessairement évoluer et c'est ce qui fait de l'innovation un enjeu important pour l'avenir. La France n'est évidemment pas un cas isolé et un rapport très récent du National Institute for Health Care Management (mai 2002) sur les modèles de l'innovation pharmaceutique aux États-Unis prévoit un triplement des dépenses de médicaments au cours de la période 2001-2011.

Accroissement des dépenses et effet-structure

Une particularité française de l'évolution des dépenses de médicaments réside dans l'importance de ce que l'on appelle l'effet-structure : la structure de la consommation pharmaceutique se déforme au profit des produits les plus chers. Cela signifie que, même sans aucun accroissement du prix unitaire des spécialités pharmaceutiques ni des quantités consommées, le prix moyen de l'ensemble s'élève.

L'exemple des produits destinés au traitement de l'hypertension artérielle (2 milliards d'euros de remboursements en 2001) fournit une excellente illustration de l'effet-structure : au cours du temps, la prise en charge de l'hypertension artérielle est passée par les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et, aujourd'hui, les inhibiteurs de l'angiotensine II dits *sartans*. Il existe actuellement plus de 320 médicaments hypotenseurs sur le marché ! La structure de la consommation s'est modifiée et une substitution par les médicaments les plus chers (*sartans*) s'est produite au détriment des traitements moins chers (diurétiques et bêtabloquants). Le développement des *sartans* est tel que leur part est passée en quatre ans de quelques pour cent à plus du quart de la consommation totale d'hypotenseurs. Et si on menait une analyse fine de la classe des *sartans*, on observerait également en son sein un effet-structure, la progression étant beaucoup plus forte pour les produits les plus récemment introduits sur le marché.

On voit alors qu'une des contributions importantes au débat réside dans l'analyse de la légitimité de l'effet-structure. Il peut s'agir d'un effet de mode sans grand intérêt collectif, ou au contraire de l'accès à une véritable innovation thérapeutique. Toutes les situations intermédiaires entre ces cas polaires étant possibles. Le succès d'un nouveau médicament est lié non seulement à son activité pharmacodynamique et thérapeutique (efficacité technique), mais aussi à la fonction non technique de signe que le médicament joue dans la relation médecin-malade. Le médicament est un signe de la prise en charge par le médecin et de sa capacité d'intervention. Mais il faut que le médicament prescrit signifie réellement l'efficacité technique. Très souvent (pour ne pas dire trop souvent), la nouveauté symbolise la plus grande efficacité technique.

Compte tenu des observations précédentes, la question

tableau 1

Part des remboursements en fonction de l'ancienneté des produits

Classes d'âge des produits prescrits et remboursés	Part dans le total des montants remboursés	Contribution à la croissance des remboursements (produits en hausse)
50 ans et plus	0,7 %	0,3 %
30 à 50 ans	11,0 %	2,5 %
20 à 30 ans	15,6 %	4,8 %
10 à 20 ans	31,7 %	17,2 %
5 à 10 ans	16,4 %	10,8 %
4 à 5 ans	7,4 %	8,0 %
3 à 4 ans	7,0 %	10,3 %
2 à 3 ans	5,2 %	12,8 %
1 à 2 ans	3,5 %	21,0 %
Moins de 1 an	1,6 %	12,5 %
Total	100 %	100 %

Source : Medic'assurance maladie, 2002

princeps à celle du financement est la mise en évidence des « véritables » innovations pour lesquelles la collectivité peut consentir des efforts particuliers.

Une fois ce point précisé (ce qui est loin d'être chose aisée et consensuelle !) se pose la question du financement. Quels que soient le système et les contraintes économiques qui prévalent dans un pays, le problème reste le même : comment arbitrer et allouer de façon optimale des ressources rares ? Dans le secteur du médicament, cela signifie que, compte tenu d'une progression des ressources définies par la collectivité, il faudra dégager des marges de manœuvre permettant le financement des innovations. Plusieurs pistes existent d'ores et déjà.

- Depuis le décret du 27 octobre 1999, l'inscription sur la liste des médicaments remboursables est fondée sur un critère : le service médical rendu. Le SMR d'un médicament est apprécié en tenant compte de l'efficacité et des effets indésirables du médicament, de sa place dans la stratégie thérapeutique au regard notamment des autres thérapies disponibles, de la gravité de la pathologie à laquelle il est destiné, du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, et enfin de son intérêt pour la santé publique. Le décret précise que « *les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste* » (des spécialités remboursables). Une réévaluation de l'ensemble des produits remboursables a été entreprise par la Commission de transparence en 1999 et 2000. Un certain nombre de leçons ont été tirées, notamment en termes de baisses de prix. Les dernières baisses concernant les produits à SMR insuffisant interviendront en octobre 2002.

- Dans le cadre de l'accord entre l'assurance-maladie et les syndicats de médecins généralistes signé en juin dernier, l'engagement a été pris de développer la prescription en « dénomination commune internationale » (c'est-à-dire en nom de molécules) et la prescription des médicaments génériques (médicament ayant, par rapport, à un produit de référence la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et lui étant bioéquivalent). Les premiers résultats observés sont encourageants et montrent une progression certaine du marché des génériques. Rappelons qu'aujourd'hui ce marché représente à peine plus de 3 % des médicaments remboursables et que, sur la base du répertoire des génériques disponibles actuellement, les économies potentielles sont de l'ordre de 600 millions d'euros en année pleine.

- Enfin, nous proposerons une piste de réflexion déjà utilisée dans plusieurs pays étrangers (Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Italie, etc.). L'idée est simple et peut se résumer ainsi : l'utilité collective d'un médicament résulte du service qu'il rend, peu importe le flacon qui le contient ! Cette conception implique, pour l'acheteur avisé que doit être l'assurance-maladie, de raisonner en termes de classes pharmaco-thérapeutiques et de

tarifs de référence. L'application du tarif de référence à tous les médicaments et notamment aux innovations n'aurait aucun sens. Dans les pays qui ont mis en place ces tarifs, l'approche a été séquentielle et même en Allemagne, pays qui pratique ce système depuis fort longtemps, les médicaments sous tarifs de référence ne représentent qu'environ 50 % du marché. Cela dit, le cadre administratif actuel paraît inadapté pour ces nouveaux mécanismes de prise en charge. Si l'on veut par exemple que les industriels adaptent leur offre aux tarifs de référence, comme c'est le cas dans tous les pays qui connaissent cette forme de remboursement, il convient de libérer les prix pour les produits concernés.

L'enjeu des prochaines années est assurément celui du financement des innovations. Et pour cette raison même un débat doit avoir lieu, le plus large possible, sur ce qu'il convient d'entendre par innovation pharmaco-thérapeutique. Il serait regrettable de tomber dans le piège trop facile du « nouveau = innovant = progrès » et de disparaître dans la trappe à effet-structure !

Cela doit nous imposer une réflexion intense quant aux transferts nécessaires et au redéploiement indispensable des ressources au sein du secteur du médicament, voire entre les différents secteurs de la santé. ■

Financement de l'innovation pharmaceutique Présent et futur des stratégies industrielles

Véronique Touilly
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

Annie Chicoye
Économiste, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Pascale Guioth
Pharmacien
consultant, ACE,
Neuilly-sur-Seine

Vincent Zaksak
Consultant associé,
JNB-Développement,
Paris

Les sciences de la vie constituent un secteur d'innovation dont le financement dépend, dans une très large part, des investisseurs privés. En France en particulier et malgré un réel effort depuis 2000, le budget public de recherche en sciences de la vie par habitant est faible — il se situe au tiers de celui consenti par les États-Unis —, un tel déséquilibre n'existant pas dans d'autres secteurs comme ceux de la recherche spatiale ou de l'aéronautique. Cette situation est particulièrement marquée pour le médicament, les activités de recherche et développement (R&D) pharmaceutiques y étant financées à 99 % par les acteurs industriels. Aux États-Unis, les industriels contribuent également pour une part majoritaire au financement de la R&D (30,3 milliards de dollars en 2001), bien que le NIH, financé sur fonds publics, apporte une contribution significative (20,3 milliards de dollars en 2001) [44]. Le financement des activités de recherche et développement



L'innovation en santé

est donc bien, comme le dirigeant mondial de Pfizer à l'occasion de l'acquisition de Pharmacia annoncée en juillet 2002 l'a rappelé, une véritable préoccupation de l'industrie pharmaceutique : « *Il est de plus en plus coûteux de financer la recherche très risquée et de longue haleine, indispensable au développement de produits pharmaceutiques**. »

La pharmacie : un niveau d'investissement en recherche et développement inégalé

L'industrie pharmaceutique est indéniablement un secteur qui se différencie des autres industries par un niveau d'investissement de recherche et développement très élevé. Dans une étude à paraître en septembre 2002 et réalisée à la demande des laboratoires internationaux de recherche (LIR), nous avons montré, à partir de l'analyse des dépenses de recherche et développement des 10 premières entreprises mondiales de 13 secteurs industriels, que le ratio « dépenses de R&D / chiffre d'affaires » y est de loin le plus important, même en comparaison des autres secteurs de haute technologie, réputés forts investisseurs en recherche et développement. Sur notre échantillon, il est de 13,6 % pour la pharmacie, réduit d'un tiers pour le secteur « électronique-équipements de télécommunication » (9,2 %) et de moitié pour l'informatique (6,2 %) (figure 1).

En valeur absolue, les dépenses mondiales de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique sont évaluées à 55 milliards de dollars en

* Le Monde. 17 juillet 2002.

2000 [41], pour un chiffre d'affaires de 352 milliards de dollars. Cette industrie se situe ainsi, en valeur brute d'investissements en R&D, une nouvelle fois au premier rang des 13 secteurs industriels étudiés, devant le secteur « électronique-équipements de télécommunications », dont le niveau d'investissement en R&D est évalué à 45 milliards de dollars.

Une croissance continue du coût à consentir pour mettre sur le marché une innovation thérapeutique

La croissance des dépenses de recherche et développement de l'industrie pharmaceutique, de 9,6 % en moyenne par an depuis 10 ans, n'a pas été suivie d'une modification du nombre moyen de nouvelles molécules (New Molecular Entities) enregistrées chaque année depuis le début des années quatre-vingt. Ainsi, pour la Food & Drug Administration aux États-Unis, il est resté voisin de 27 sur la période, et les données récentes publiées ne modifient pas la donne en 2001, 27 NME ayant également été enregistrées.

Le coût à consentir pour mettre sur le marché une innovation thérapeutique est donc de plus en plus élevé, comme plusieurs études menées depuis 1990 l'ont démontré. Les chiffres hétérogènes obtenus par les auteurs s'expliquent par des approches méthodologiques différentes et plus particulièrement par la prise en compte ou non, dans l'évaluation, du coût du capital et de la fiscalité. Du point de vue économique le plus global, celui de la collectivité, on observe que ce coût a été multiplié par un facteur 4 depuis 10 ans, pour atteindre aujourd'hui plus de 800 millions de dollars.

Les facteurs explicatifs de l'escalade des budgets de R&D

La complexification du processus de découverte et l'exigence croissante des agences d'enregistrement en terme de niveau de preuve clinique sont les facteurs qui expliquent l'escalade des budgets de recherche et développement.

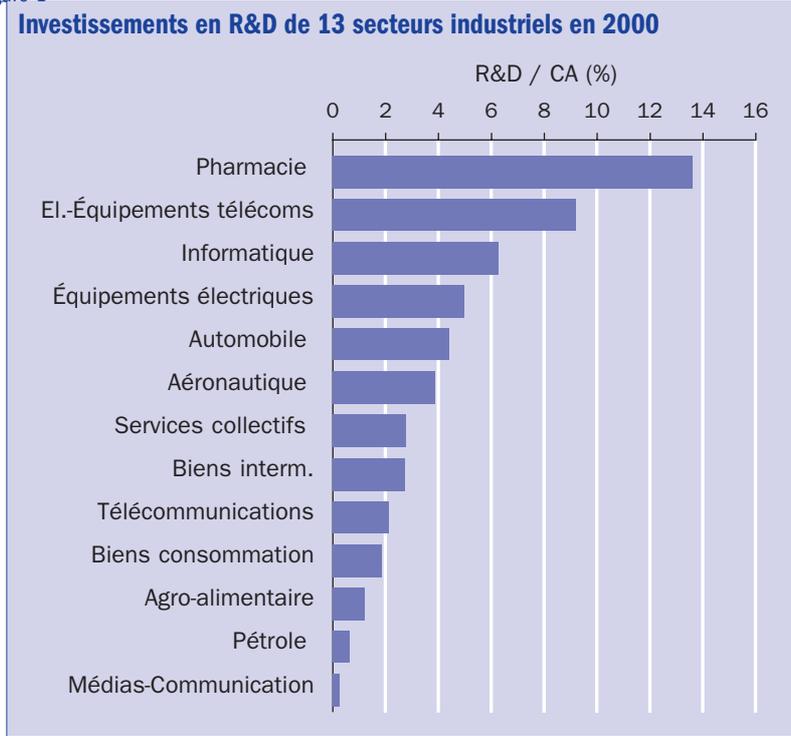
Sur les 55 milliards de dollars consacrés en 2000 au financement de ses activités de R&D, environ 25 % ont été investis par l'industrie dans les phases de recherche qui se déroulent en amont du développement clinique.

La recherche : des technologies qui multiplient le champ des possibles

Ces étapes qui aboutissent à la sélection d'un candidat médicament n'ont plus rien à voir aujourd'hui avec celles employées au cours des dernières décennies. En effet, les premières découvertes trouvaient leur origine dans la simple observation de la nature. Depuis, le développement de la chimie au XIX^e siècle, puis la compréhension de la physiologie tissulaire et cellulaire ont autorisé la mise au point, dans les années soixante/soixante-dix, des premiers anti-hypertenseurs, des tranquillisants et des premières chimiothérapies anticancéreuses.

Peu après, le vrai démarrage de la biologie moléculaire, dans les années soixante-dix, a permis le développement

figure 1



considérable des connaissances sur les gènes et les premières productions par des micro-organismes de molécules thérapeutiques dites « recombinantes » ou « de biotechnologie », qui remplaceront les produits extraits de source naturelle.

Les techniques employées ont aujourd'hui atteint un niveau de performance permettant l'étude des génomes, dont le génome humain, et les premières exploitations du résultat de ces études : en février 2001, la publication de la séquence de 95 % du génome humain est une étape importante des prémices de la révolution génomique, dont les applications médicales restent encore à découvrir.

Une implication forte de l'industrie pharmaceutique dans le processus de découverte

L'industrie pharmaceutique a, tout au long du xx^e siècle, successivement intégré les nouvelles techniques qui permettaient d'optimiser les chances de découverte de nouvelles molécules. Elle continue d'investir aujourd'hui dans les technologies qui rendent possible la mise en œuvre d'un processus rationnel de découverte et permettent de multiplier les approches envisagées. Notons ici que le risque d'échec demeure important, compte tenu notamment de l'absence de recul sur les applications médicales de concepts scientifiques très récents et de la jeunesse de ces technologies.

Si l'on analyse la dynamique de ces investissements, réalisés tant en interne qu'en externe avec les nombreuses sociétés créées, tout particulièrement aux États-Unis, autour de la maîtrise de ces technologies, qui vont de la chimie combinatoire à la pharmacogénomique et à la protéomique, on prend conscience de l'association étroite entre les grandes sociétés pharmaceutiques et ces entreprises *start-up*. Les collaborations entre ces deux groupes sont en effet fréquentes et nombreuses. Ainsi, 381 accords entre laboratoires pharmaceutiques et sociétés de technologie avaient été conclus en 1999. En 2000, ce nombre avait augmenté de plus de 50 % [18]. Pour 2001, les derniers chiffres publiés en avril 2002 [5] indiquent 357 accords conclus. Les modalités financières de 30 de ces 357 accords réalisés ont été rendues publiques : au travers de ces seuls 30 accords, l'industrie pharmaceutique aura investi, si l'ensemble des versements prévus sur la durée des accords conclus en 2000 est effectué, 5,6 milliards de dollars dans les sociétés de technologie.

Le développement clinique : une démonstration ardue et risquée du rapport bénéfice/risque

La dimension des budgets alloués à la réalisation des phases I, II et III des développements cliniques, qui mènent le candidat médicament de la recherche au dépôt du dossier d'enregistrement, est symptomatique de la complexité grandissante du processus de démonstration de la preuve clinique : en 2000, l'industrie pharmaceutique a investi 40 milliard de dollars* dans ces étapes.

Trois critères permettent de mesurer cette complexité croissante : il s'agit en premier lieu du nombre d'études cliniques par demande d'enregistrement déposée auprès de la Food and Drug Administration : de 30 en moyenne au début des années quatre-vingt, il a atteint presque 70 à la fin des années quatre-vingt-dix [29]. Vient ensuite le nombre de patients ayant participé à un essai clinique : en 1999, une demande d'enregistrement pour un nouveau médicament contenait les données cliniques relatives à environ 4 300 patients, ce qui à l'échelle des États-Unis représentait une population de 700 000 personnes ayant fait partie d'un essai clinique jusqu'à son aboutissement. À titre de comparaison, ce chiffre était de 502 000 en 1997. Les experts qui ont colligé ces données estiment que le nombre de participants à des essais cliniques sur le territoire américain est en croissance de 10 à 12 % par an [30]. Enfin, le nombre moyen d'interventions réalisées par patient est lui aussi en constante augmentation : de 55 au début des années quatre-vingt à 120 à la fin des années quatre-vingt-dix [37].

Cette inflation des développements cliniques est liée à la croissance des exigences des autorités d'enregistrement et à l'évolution de leur nature : apporter une preuve de plus en plus établie d'un rapport bénéfice/risque va nécessiter des effectifs et/ou des durées d'évaluation de plus en plus importants, d'autant que les agences tendent à substituer l'évaluation faite sur des critères dit « intermédiaires » (marqueurs biologiques, par exemple) à des critères de morbi-mortalité. Etablir ce rapport bénéfice/risque pour un nouveau médicament dans des pathologies pour lesquelles on ne dispose actuellement d'aucun traitement efficace et qui impliquent des mécanismes d'action nombreux et complexes est un véritable défi. Les développements de médicaments dans le traitement de maladies aussi graves que le choc septique ou l'accident vasculaire cérébral sont ainsi semés d'échecs nombreux et répétés, en dépit de la forte mobilisation des entreprises sur ces besoins médicaux non satisfaits.

Enfin, au-delà de l'enregistrement, le « 4^e obstacle », à savoir l'accès au remboursement par les systèmes d'assurance-maladie, quel que soit le système de santé, conduit à élargir les développements cliniques à la démonstration d'un bénéfice incrémental par rapport aux traitements de référence, qui alourdit d'autant les investissements à consentir.

Les années futures verront-elles l'industrie pharmaceutique maintenir son niveau élevé d'investissement en R&D ?

Les apports majeurs de l'industrie pharmaceutique en termes d'innovations thérapeutiques sur les vingt dernières années ne doivent pas cacher les facteurs

* *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001 : 67 % (Credit Suisse First Boston Health Care Research Group Estimates) ; 68 % (McKinsey & Co).



de fragilisation du secteur qui apparaissent depuis les derniers mois. En témoignent notamment les sanctions récentes imposées par les marchés financiers à certaines valeurs pharmaceutiques.

Le tout premier élément à prendre en compte est sans nul doute, comme nous l'avons vu, le coût croissant de la mise au point d'une innovation thérapeutique. Un autre facteur de fragilisation est la chute des brevets de nombreux médicaments forts contributeurs au chiffre d'affaires des grands laboratoires. Les délais d'accès au marché, la contrainte exercée dans l'ensemble des pays industrialisés, et plus particulièrement en Europe, sur les prix des spécialités pharmaceutiques est un troisième élément qui contribue directement à une dégradation de la rentabilité des sociétés du secteur.

Or, sur le plan économique, il existe une relation étroite entre investissements pour le futur, notamment en recherche et développement, et rentabilité actuelle des entreprises. Ce lien est retrouvé dans le secteur pharmaceutique et persiste lorsqu'une comparaison intersectorielle est menée, comme nous le montrons dans notre étude à paraître [40]. Une dégradation de la rentabilité est donc susceptible d'entraîner un report, voire un arrêt, de certaines décisions d'investissements dont les conséquences, lorsqu'elles concernent les investissements en recherche et développement dans le cas de l'industrie pharmaceutique, ne seront visibles que dans cinq à dix ans compte tenu des délais de développement.

Il convient donc de garder à l'esprit que l'accès des patients aux innovations thérapeutiques futures, qui n'est aujourd'hui garanti que par un investissement financier croissant en recherche et développement de l'industrie pharmaceutique, est dépendant du niveau actuel de rentabilité des entreprises du secteur. ■

L'innovation dans les activités de recherche cofinancées par l'Union européenne

Si l'on parle d'innovation et de recherche dans l'Union européenne, on ne peut pas manquer d'aborder les différents programmes que la Commission européenne a mis en place depuis quelques années afin de promouvoir la recherche et les développements technologiques dans des secteurs stratégiques, dont celui de la santé. Au côté de ces programmes de recherche appelés programmes cadres de recherche et de développement technologique (PCRDT),

coexistent d'autres programmes spécifiquement dédiés à l'innovation et la valorisation (Programme *Innovation*), au transfert technologique (Eureka, Cost) et qui ensemble participent à rendre l'Union européenne à la fois plus compétitive et prête à relever les défis sociaux et économiques de demain.

Parler d'innovation et de recherche dans l'Union européenne conduit également à étudier la manière dont ces programmes sont mis en œuvre dans leur dimension européenne, en s'appuyant sur le cofinancement de projets pluridisciplinaires et multiculturels. Ce dernier point est peut-être le premier « degré » d'innovation que l'Union européenne apporte dans les activités de recherche qu'elle soutient.

Les actions de recherche de l'Union européenne

En 1983, la Commission européenne lance le premier programme cadre de recherche et de développement technologique de l'Union européenne. Ce programme pluriannuel a été conçu pour soutenir financièrement la recherche communautaire et apporter une valeur ajoutée européenne à des activités de recherche menées à l'échelle des États membres. Depuis cette date, cinq programmes cadres se sont succédé, et aujourd'hui le nouveau 6^e PCRDT (2002-2006) vient d'être adopté et devrait voir ses activités commencer dès le mois de novembre 2002 avec la publication des premiers appels à propositions. Ces programmes ont évolué dans leur contenu et dans leurs priorités thématiques au rythme des progrès et des besoins scientifiques et technologiques, tout en intégrant les attentes de la société à la fois en termes économiques, éthiques et politiques. C'est ainsi qu'autour des grandes thématiques de recherche en aéronautique ou dans le domaine des technologies de l'information, la santé et plus particulièrement la recherche médicale, les biotechnologies et plus récemment les nouveaux développements et autres voies de recherche sur le génome viennent occuper une place prépondérante.

La santé est véritablement devenue l'une des priorités de l'Union européenne depuis la signature du traité d'Amsterdam en 1997*, qui dans son article 152 énonce qu'« un niveau élevé de protection de la santé humaine est assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de la Communauté ». La politique de l'Union européenne en matière de recherche n'a pas failli à promouvoir ce haut niveau de santé, tant dans le développement des bases de la connaissance que dans la mise au point de nouveaux traitements, outils ou procédés permettant de mieux traiter et de mieux comprendre les malades et leurs pathologies.

Si la santé s'intègre comme une priorité dans toutes les politiques et actions de l'Union européenne, la recherche s'inscrit pour sa part dans une démarche structurante plus vaste qui est la mise en œuvre de

* Traité de l'Union européenne, traité établissant la Communauté européenne (CONF 4005/97 add1+add2).

Philippe Arhets
Chargé de mission,
département
européen, direction
des affaires
internationales,
Assistance publique-
Hôpitaux de Paris

l'Espace européen de la recherche (EER)*. Cette initiative, proposée en janvier 2000 par Philippe Busquin, commissaire européen en charge de la recherche, a pour principal objectif de créer un environnement plus favorable au développement des activités de recherche en Europe et à l'innovation. Cela doit conduire à une meilleure valorisation des activités de recherche menées dans des domaines à haute valeur ajoutée, afin d'en faire bénéficier les sociétés européennes et contribuer ainsi à une croissance compétitive et durable en Europe.

Le domaine de la santé et plus spécifiquement la recherche médicale s'inscrivent pleinement dans cette démarche et répondent aux mêmes exigences et objectifs, comme en témoignent les nouvelles priorités thématiques du prochain 6^e PCRDT.

Les thématiques de recherche en santé du 6^e PCRDT

Le 6^e PCRDT, doté d'un budget de 16 270 millions d'euros, s'articule autour de trois programmes spécifiques qui visent à faire de l'EER une réalité (tableau 1). Parmi ceux-ci, le programme « Concentrer et intégrer la recherche communautaire » propose sept priorités thématiques dans lesquelles la santé est omniprésente. En particulier, la thématique « Sciences du vivant, génomique et biotechnologies pour la santé » vise à encourager le développement de nouveaux outils pour l'étude des génomes et les applications dans le domaine de la santé. Ce programme se concentrera également sur la lutte contre les maladies cardio-vasculaires, les

maladies rares, le cancer et les maladies infectieuses, en particulier celles liées à la pauvreté : la tuberculose, la malaria et le sida.

La deuxième thématique prioritaire, « Technologies de la société de l'information », intéresse également la santé et les technologies médicales, puisqu'elle se concentre, entre autres, sur le développement et les applications des nouvelles technologies de l'information et de la communication dans ces domaines (télé-médecine) et apporte une attention particulière aux projets en faveur des personnes handicapées ou ayant des besoins spécifiques.

Finalement l'analyse de chacune de ces sept thématiques prioritaires met en évidence, de façon plus ou moins directe, des applications de la recherche dans le domaine de la santé. Cela a d'ailleurs été rappelé comme étant une priorité pour le Parlement européen quant aux orientations et aux bénéfices que doit produire ce nouveau programme.

Au-delà du développement des bases de la connaissance, objectif récurrent de tous ces programmes cadres, ce 6^e PCRDT souhaite promouvoir, davantage encore que par le passé, l'innovation en matière de recherche, ce qui doit se traduire par la création de conditions favorables au transfert technologique, c'est-à-dire à l'exploitation des résultats de la recherche. Cette volonté politique est dictée par le souhait de l'Union européenne d'assurer un développement compétitif et durable en Europe face à ses principaux partenaires que sont les États-Unis et le Japon. L'EER a été créé dans cette intention et le 6^e PCRDT doit être le principal outil de sa mise en œuvre et de sa réalisation.

* Commission des Communautés européennes COM (2000) 6 final, 18 janvier 2000.

tableau 1

Le 6^e PCRDT de l'Union européenne (2002-2006)*

Concentrer et Intégrer la recherche communautaire			
Thématiques prioritaires		Anticiper les besoins scientifiques et techniques	
Sciences du vivant, génomique et biotechnologies pour la santé		Recherche sur les politiques	Recherche sur les problèmes S&T nouveaux et émergents et sur les nouvelles opportunités
Technologies de la société de l'information			
Nanotechnologies, matériaux intel., nouveaux produits et procédés			
Aéronautique et espace			
Qualité et sûreté alimentaire			
Développement durable et changement global			
Citoyens et gouvernance		Activités de recherche impliquant les PME	
		Mesures spécifiques de soutien à la coopération Internationale	
		Activités non nucléaires du Centre commun de recherche (CCR)	
Structurer l'EER			
Recherche et innovation	Ressources humaines et mobilité	Infrastructures de recherche	Science et société
Renforcer les bases de l'EER			
Coordination des activités de recherche		Soutien aux politiques de recherche et d'innovation	

* PE-CONS 3635/02 – 2001/0053 (COD).



L'innovation en santé

L'innovation dans les activités de recherche communautaires

L'innovation dans les activités de recherche européennes peut être appréciée dans la manière dont la Commission européenne met en œuvre ses programmes cadres de recherche. En effet, les caractéristiques d'un projet de recherche européen sont d'impliquer plusieurs partenaires d'États membres différents et de réunir un consortium pluridisciplinaire autour des objectifs des projets cofinancés. Cette exigence a permis de stimuler la coopération européenne, mais surtout de faire se réunir au sein d'un même consortium des partenaires ayant des compétences complémentaires et venant de domaines aussi variés que l'entreprise privée, les établissements et institutions publiques, des financeurs et des grands groupes industriels. C'est peut-être dans cette alchimie que réside véritablement le caractère innovant de la recherche menée à l'échelle de l'Union européenne : faire travailler ensemble des équipes de cultures différentes dans une complémentarité propice à obtenir des résultats visibles et exploitables.

Le deuxième élément qui concourt à promouvoir l'innovation par les activités de recherche co-financées par l'Union européenne est d'inclure ce critère dans la grille d'évaluation des projets : présenter un projet dont la démarche, les objectifs et les résultats escomptés sont innovants, novateurs et s'assurer dans la mesure du possible qu'ils procurent un avantage compétitif à la Communauté. Ce dernier aspect va se renforcer sensiblement dans le cadre de la mise en œuvre du 6^e PCRDT, avec notamment la création de deux nouveaux types de projets : les projets intégrés et les réseaux d'excellence, qui pour les uns poursuivent des objectifs mesurables et quantifiables à court et moyen termes et pour les autres doivent permettre de réorganiser la recherche communautaire autour des grandes thématiques de ce programme. Les projets intégrés, en particulier, bénéficieront à la fois d'un niveau de cofinancements beaucoup plus élevé que par le passé et d'une durée d'exécution plus longue. L'« exigence » en retour sera de définir des objectifs ambitieux mais réalistes et qui, une nouvelle fois, apportent un avantage compétitif à l'Union européenne. Cela sous-entend de mesurer les besoins tant en termes scientifiques et techniques qu'économiques et sociaux et d'œuvrer pour l'exploitation des résultats de la recherche. À ce titre, la Commission européenne a reçu mandat du Parlement européen et du Conseil européen pour attribuer 15 % du budget du PCRDT à des PME/PMI afin de favoriser le transfert technologique, l'exploitation des résultats, et ainsi de promouvoir l'emploi, assuré à près de 90 % par ces acteurs de la vie économique.

Le dernier élément qu'il convient de mentionner quand on parle d'innovation dans le contexte de ce PCRDT de l'Union européenne est la remise, à la fin de projets de recherche, d'un plan d'exploitation technologique (ou « Business Plan ») qui doit présenter les grandes lignes de la stratégie de chacun des partenaires du projet,

et/ou du consortium dans son ensemble, pour ce qui est de l'exploitation future des résultats obtenus au cours du projet. Une exigence qui, là encore, reflète le souci de l'Union européenne de donner à l'Europe une économie prospère fondée sur la connaissance.

L'Union européenne et ses institutions s'attachent à créer les conditions les plus favorables possibles à la valorisation et à l'innovation, et à ce titre la Commission européenne s'est dotée d'instruments et d'outils de communication, d'information et de promotion qui participent au renforcement de la dynamique européenne propice à la mutualisation des compétences et du savoir-faire existant.

À travers l'exemple du PCRDT, on peut voir une manière d'innover et d'en faire ainsi bénéficier tous les acteurs de la vie économique et les citoyens européens.

De l'aéronautique à la santé, en passant par l'environnement, les programmes européens de recherche soutiennent activement l'innovation à travers le cofinancement de projets dont finalement le premier critère de sélection reste celui d'une valeur ajoutée européenne et du plus grand bénéfice pour tous. ■

Sources d'information

- Institutions et programmes communautaires : www.europa.eu.int
- La recherche communautaire : www.cordis.lu
- Le 6^e PCRDT : www.cordis.lu/rt2002
- La valorisation et l'innovation : www.cordis.lu/marketplace ; www.cordis.lu/news
- Publication : www.cordis.lu/focus



La mise en place de l'innovation dans l'espace social

Comment et dans quelles conditions l'innovation trouve-t-elle sa place dans l'espace social ? Exemples des audioprothèses et des tests génétiques.

Compensation des déficiences et usages sociaux : le cas de l'audioprothèse

Marika Breton-Lefebvre
Michel Naiditch
 Chargés d'études et de recherches, Développement innovation évaluation santé (Dies), filiale de la Fondation de l'avenir pour la recherche médicale appliquée*

Cet article étudie la question de la mise en place de l'innovation dans l'espace social, à partir d'un travail de recherche réalisé sur l'utilisation des prothèses auditives chez des personnes atteintes de presbycusie. Les résultats obtenus nous ont amené à réfléchir sur l'influence qu'exercent sur la trajectoire de ce type d'innovations et ses usages sociaux, les représentations dominantes concernant le handicap et ses modes privilégiés de compensation.

Norbert Alter propose une définition de l'innovation, communément admise par la communauté scientifique, sur laquelle nous nous appuyons : « *l'innovation représente la mise sur le marché et/ou l'intégration dans un milieu social d'une invention* » qui interroge sur l'articulation entre l'univers de la découverte et celui de la logique de marché et/ou des usages sociaux [2].

Il ressort des nombreux travaux de recherche réalisés sur les conditions d'intégration d'une innovation dans l'espace social qu'il existe un écart important entre l'utilisation attendue *a priori* par les inventeurs et/ou les promoteurs de l'invention et l'usage qui en est finalement fait dans l'espace social [1]. De cet écart peuvent résulter, soit une évolution de l'objet technique qui va chercher à s'adapter alors à sa nouvelle utili-

sation, soit une action de la cible visée, qui va détourner l'utilisation de l'objet technique dans un usage différent de celui qui était attendu.

L'étude que nous avons réalisée en 2001*, dans le cadre de la presbycusie, sur l'utilisation des prothèses auditives amplificatrices et la satisfaction des personnes qui les utilisent, illustre le second scénario.

Le handicap auditif concerne entre 4 et 6 millions de personnes en France [32]. La forme la plus répandue de l'hypoacusie est la presbycusie (baisse des capacités auditives liée au vieillissement). À ce jour, les traitements existants visent principalement à palier les déficiences de l'audition. Au premier rang de ces traitements se trouvent les prothèses auditives amplificatrices. Des études ont montré que seule une petite partie de la population sourde et malentendante utilise les aides auditives prescrites [38]. Pourtant, ces prothèses sont en constante évolution technologique, comme en témoigne l'existence de deux générations successives de prothèses (« analogiques », puis « numériques »), et le développement récent des implants cochléaires (prothèses incorporées, visant à se substituer à la cochlée). Elles sont, par ailleurs, de plus en plus prescrites.

Le développement de l'audiologie, à travers les prothèses et les implants cochléaires, offre donc, *a priori*, aux personnes malentendantes la possibilité d'entendre mieux, voire d'entendre à nouveau et donc de revenir partiellement ou totalement à la « norme » des « entendants », leurs interlocuteurs redevenant audibles dans différents contextes et les patients en capacité à utiliser à nouveau les moyens de communication de notre société (médias, téléphone, télévision...).

*Nous remercions la Fondation de l'avenir pour la recherche médicale appliquée, qui a financé l'étude sur l'utilisation des prothèses externes et la satisfaction des personnes atteintes de presbycusie

* Étude réalisée entre novembre 2000 et décembre 2001 par le Dies (Développement innovation évaluation santé), filiale de la Fondation de l'avenir pour la recherche médicale appliquée.



Un discours des professionnels perçu comme ambigu et normalisant

La partie qualitative de l'étude réalisée en 2001 montre que, pour les personnes presbycousiques, le discours professionnel (ORL prescripteurs et audioprothésistes qui vendent et assurent le suivi des prothèses) est perçu comme conforme à cette norme « ré-intégratrice » mais néanmoins ambigu.

L'ambiguïté du discours des professionnels porte sur la guérison possible ; les patients sont sans cesse mis en garde par rapport au fait que la prothèse ne remplacera jamais leur oreille. Mais, dans le même temps, les conseils sont perçus comme normalisateurs du fait qu'ils prônent à la fois un appareillage précoce, quelles que soient les motivations des individus, et une permanence de port des prothèses la plus élevée possible, sans prendre en compte les éléments de la vie quotidienne des personnes.

Au-delà de la perception des personnes rencontrées, il est classique de reconnaître que les professionnels de santé s'inscrivent en majorité et assez naturellement dans une vision normalisatrice* [7]. Par la prescription d'audioprothèses, les médecins ORL cherchent à permettre une audition la meilleure, alors qu'ils n'ignorent pas la faible efficacité des prothèses dans certaines circonstances**.

La question de l'efficacité est finalement renvoyée au patient, qui devient le seul responsable à travers l'usage qu'il fera ou ne fera pas des prothèses. Tout patient qui déciderait de ne pas adopter la ligne de conduite dominante (porter les prothèses le plus tôt possible et le plus souvent possible) compromettrait d'autant ses chances de « succès », autrement dit ses chances d'entendre à nouveau « normalement ».

Ce discours professionnel homogène et ces conseils standardisés s'adressent à des personnes atteintes de presbycousie qui vivent dans cette même société. Il est donc assez naturel que ces personnes se situent dans une certaine recherche de (ré)intégration « normalisatrice » [16]. Ainsi, la majorité des personnes (âgées) malentendantes préfèrent « continuer à communiquer dans le monde audiovisuel à l'aide d'un appareillage prothétique, plutôt que de recourir à un programme de relecture labiale, qui serait par trop associé à la déficience auditive des personnes sourdes » [38].

Mais, dans le même temps, elles sont aussi encouragées par la société, et au même titre que l'ensemble des individus, à se différencier individuellement, à défendre leurs droits, leurs libertés, leur libre arbitre, leur spécificité [19, 28]. Cette évolution dans le champ de la médecine s'est manifestée ces dernières années par une transformation des malades [27] qui revendi-

quent et se voient attribuer plus d'autonomie, de droits et de libertés.

Des patients aux attentes hétérogènes

Ainsi, le discours professionnel se heurte aux besoins et aux demandes hétérogènes, variés, singuliers des individus, confrontés à la nécessité d'arbitrer entre leur désir d'intégration et leur souhait de vivre en fonction de leurs priorités de vie. Cela explique sans doute le principal constat de notre étude, à savoir que les patients les plus satisfaits de l'utilisation de leurs prothèses sont ceux qui ont réussi à s'octroyer la liberté d'utiliser leur appareillage de façon sélective à certains moments de leur vie quotidienne. À l'inverse, les personnes qui portent leur prothèse en permanence, dans le respect des instructions des professionnels, semblent moins souvent satisfaites.

Toutes les personnes atteintes de presbycousie ne cherchent pas à se conformer aux conduites prescrites. Certaines souhaitent en effet non seulement négocier leur traitement avec les professionnels et être accompagnées par eux tout au long de la prise en charge, mais aussi pouvoir prendre de la distance par rapport aux conseils de ces mêmes professionnels, afin d'adapter au mieux l'utilisation de leurs prothèses à leur vie quotidienne et à leurs besoins réels. Ce détournement des modalités d'utilisation recommandées des prothèses auditives par les personnes malentendantes illustre le conflit qui existe aujourd'hui dans notre société entre une conception dominante, dans le champ du handicap auditif, visant à l'intégration par la normalisation, et le souci grandissant de faire prévaloir la différence et l'autonomie de chaque patient.

Ce type de réponse donnée par des individus à cette double visée sociétale contradictoire d'intégration sociale normée et de différenciation individuelle n'est en fait que l'ombre portée d'un conflit beaucoup plus lourd et ancien, existant dans le champ de la surdité profonde.

En effet, dès le début du XVIII^e siècle, en France et en Europe, la surdité (profonde et totale) est considérée principalement comme un problème linguistique vis-à-vis duquel peuvent exister deux attitudes : la réparation (méthodes d'orthophonie, exercices de lecture labiale ou encore prothèses auditives) et le développement des signes gestuels comme une langue à part entière [13]. Malgré la création en 1791 d'un établissement spécialisé dans l'éducation des sourds, qui enseigne la langue gestuelle, un tournant s'opère à partir de 1850 dans le sens d'un développement de l'oralisation, c'est-à-dire l'usage oral de la parole, et le rejet de la langue des signes. Cette tendance a marqué le domaine de l'enseignement des sourds et le traitement social de la surdité jusqu'au début des années soixante-dix, époque à laquelle la langue gestuelle a retrouvé peu à peu un statut officieux, puis officiel, sous la pression des associations familiales et des groupements de sourds. C'est le (re)développement d'une vision identitaire de la surdité, qui n'est plus considérée comme un « état-

* Ici par la réduction maximale de la déficience ou des incapacités.

** En 1996, année d'arrivée sur le marché de la deuxième génération de prothèses, les prothèses numériques, l'Andem a soulevé la question de leur efficacité à long terme.

limite », mais comme une des caractéristiques d'un individu qui a donné lieu au développement d'une culture particulière d'une minorité [23]. On se situe alors à l'opposé des modèles de normalisation par intégration et/ou assimilation, dans un modèle de différenciation « communautaire » où la spécificité et les différences doivent non seulement être reconnues au nom du pluralisme mais même être cultivées [31]. Dans ce contexte, le développement de l'audiologie (anatomie et clinique de l'audition) peut apparaître comme un véritable facteur de résistance à la transformation au statut des sourds [13]. La prescription de prothèses est considérée comme un « véritable satellite clientélaire des institutions hospitalières et des cabinets audiologiques privés », et le développement de la pratique des implants cochléaires est jugé comme ayant été opéré « dans le mépris ou l'indifférence affichée à l'égard de ceux qui travaillent sur les questions pédagogiques et linguistiques depuis des décennies » [13].

Il apparaît donc que le handicap lié à la presbyacousie continue d'être aujourd'hui traité par notre société sur le même registre : l'inclusion des personnes souffrant de handicap auditif dans la société doit se faire à travers la réadaptation, qui par l'intermédiaire de la prescription de prothèses auditives vise principalement une réduction de l'écart entre personnes handicapées et valides [31].

La différence est que le handicap, qui est congénital dans le cadre de la surdité profonde, est acquis dans le contexte de la presbyacousie. Les personnes atteintes de presbyacousie ont donc été « entendantes » pendant une grande partie de leur vie. Il y a donc un avant, un maintenant et un après et elles peuvent se construire une norme personnelle. Par ailleurs, les conditions d'isolement dans lesquelles elles se trouvent sont peu propices à la constitution d'un groupe porteur de leurs intérêts. Chaque individu trouve des solutions individuelles très variables, résultant de l'hétérogénéité et de la singularité de ses besoins et de ses demandes. En l'absence de groupe constitué (association de malades, de familles...), les individus insatisfaits « bricolent » des solutions individuelles plus ou moins satisfaisantes en fonction de leurs capacités cognitives et sociales. Certaines personnes auront les capacités de préserver ce qu'elles ont de singulier et de personnel dans leur manière de gérer leur handicap auditif. D'autres ne s'accorderont pas ou ne réussiront pas à construire cette posture autonome, et resteront figées dans un modèle qui pourtant ne leur convient pas. D'autres enfin, pour préserver d'éventuels bénéfices secondaires qu'elles peuvent tirer de leur handicap (entendre ce qu'elles veulent, quand elles le veulent, ou ne pas entendre certains bruits, par exemple), mettront en place des stratégies de résistance et d'évitement, visant à minimiser leur handicap (« je ne suis pas si sourde que ça ») ou à minimiser les conséquences pour elles de certaines situations qui les mettent en difficulté (« je ne peux pas avoir de conversation sérieuse au téléphone »), et, pour

conserver ce bénéfice, elles ne souhaiteront pas avoir recours à leur prothèse.

Le constat actuel de la faible diffusion de l'utilisation des prothèses auditives par les personnes atteintes de presbyacousie peut donc en partie s'expliquer par un conflit de valeurs entre les professionnels de santé d'une part, qui défendent une vision normalisatrice du traitement du handicap, en tenant un discours à la fois homogène, intégrateur et ambigu, face à des individus qui cherchent à arbitrer entre leur volonté de continuer à occuper dans la société la place d'un « entendant » tout en cherchant à gérer leur handicap pour l'intégrer à leurs priorités de vie et donc à vivre avec leur handicap. ■

La confrontation des modèles d'innovation dans le domaine des tests génétiques

L'identification des gènes de prédisposition ou de susceptibilité à des maladies et le développement de tests génétiques relatifs à ces gènes ont souvent nécessité la mise en place de coopérations, voire de réseaux de recherche collective entre cliniciens, généticiens, centres de génomique publics ou privés, le cas échéant associations de malades ou fondations d'aide à la recherche. Par exemple, la recherche des gènes de prédisposition du cancer du sein s'est appuyée, à partir de 1989, sur un consortium international qui rassemblait des laboratoires académiques afin de réunir une collection de familles plus étendue, d'échanger un certain nombre de marqueurs qui étaient testés par tous les participants et de publier ces données en commun. La création d'une société privée de génétique médicale aux États-Unis, en 1991, Myriad Genetics, et le dépôt de plusieurs brevets sur le premier gène de prédisposition découvert en 1994, BRCA1, ont fragmenté ce consortium, si bien que la recherche du second gène de prédisposition, BRCA2, a opposé deux réseaux concurrents, l'un autour de Myriad Genetics qui regroupait Eli Lilly, l'université de l'Utah et des laboratoires publics des NIH, l'autre autour de laboratoires académiques anglais financés par une fondation de recherche sur le cancer britannique, la Cancer Research Campaign, associés à des laboratoires académiques européens et américains. Depuis, la délivrance des brevets sur les gènes et les tests génétiques du cancer du sein a

Maurice Cassier
Sociologue, Cermes-
CNRS



renforcé l'opposition entre deux modèles d'innovation pour le développement et la fourniture des tests génétiques, un modèle de marché privé contrôlé par une société de génomique médicale, un modèle de laboratoires cliniques qui mettent au point et offrent les tests dans un contexte non profitable. Cet affrontement était ainsi résumé par une société de génomique médicale, Diadexus, joint-venture entre Incyte et Smithkline and Beecham : « *Historiquement, le marché du diagnostic a été caractérisé par la faiblesse de la protection industrielle [...]. Nous pensons que l'industrialisation actuelle de la recherche des outils diagnostiques, qui est maintenant catalysée par la génomique, va transformer l'industrie du diagnostic, de sa dépendance vis-à-vis de produits non-brevetés, développés de manière sporadique par des chercheurs académiques, en un marché caractérisé par un flux régulier de nouveaux tests protégés par de forts droits de propriété intellectuelle, ce qui leur permettra d'atteindre des niveaux de prix et de marges similaires à ceux dont bénéficient les médicaments et les vaccins.* »

Le modèle du marché privé des tests génétiques

En 1991, un chercheur de l'université de l'Utah, spécialisé en informatique et en génétique des populations, Mark Skolnick, décide de mobiliser des fonds privés pour se lancer dans la course aux gènes de prédisposition, en premier lieu dans le domaine du cancer du sein. Il souhaite se doter d'une capacité de recherche supérieure à celle de son équipe universitaire. Il s'allie aussitôt avec Eli Lilly, qui lui procure 4 millions de dollars pour rechercher ces gènes. L'accord entre Myriad et Eli Lilly prévoit un partage des droits de propriété sur les gènes qui seront découverts : Eli Lilly aura un droit d'usage exclusif sur les applications thérapeutiques, tandis que Myriad se réserve l'exclusivité de leur usage diagnostique. La *start-up*, un temps hébergée sur le site de l'université de l'Utah, s'installe bientôt dans le parc scientifique qui jouxte l'université. L'essaimage de la nouvelle société ne signifie aucunement une rupture des liens avec l'université. Depuis 1991, Myriad et l'université de l'Utah ont conclu pas moins de 10 contrats de recherche pour identifier des gènes de prédisposition à des maladies. La division du travail est ainsi définie entre les deux partenaires : pour chaque gène, l'université se charge des études sur les généalogies des familles de malades et de la collecte des échantillons d'ADN, tandis que Myriad exploite son savoir-faire en matière de clonage positionnel et sa plate-forme de séquençage. La propriété des gènes découverts est partagée entre les deux parties — l'université de l'Utah est co-proprétaire des brevets sur les gènes du cancer du sein avec Myriad et le département d'État à la Santé des États-Unis —, Myriad ayant un droit d'exploitation exclusif de ces brevets. Outre ses liens avec l'Université de l'Utah et les NIH, Myriad bénéficiait également de liens plus informels avec de nombreux universitaires — un chercheur canadien lui apporta une information décisive

pour la localisation du premier gène BRCA1 — et elle participait aux travaux du consortium international — elle recevait ainsi régulièrement les résultats des derniers travaux sur la localisation des gènes. Autrement dit, les découvertes de Myriad reposent sur une organisation triangulaire, caractéristique de la recherche génomique, qui relie laboratoires académiques, sociétés privées de recherche et grands laboratoires pharmaceutiques. La *start-up* exploite également un accès privilégié à une ressource rare, les grandes familles des mormons de l'Utah, qui procurent un avantage aux chercheurs pour localiser les gènes. Partie plus tard que ses concurrents dans la course aux gènes sur le cancer du sein, Myriad va rattraper son retard grâce à l'étude de deux familles de très grande taille comportant un grand nombre de cas de cancer.

La stratégie de Myriad ne s'arrête pas à la vente de droits de propriété sur les gènes qu'elle découvre. Myriad a très vite construit, à partir de 1995, un grand laboratoire de diagnostic génétique situé à proximité immédiate de ses laboratoires de recherche. Il s'agit pour la *start-up* d'exploiter directement les brevets qu'elle détient sur les gènes et leur usage diagnostique par la mise sur le marché de tests génétiques qui sont offerts aux familles à risque. Cette stratégie industrielle lui procure un flux de revenu immédiat qui représentait environ un tiers de son activité en 2001, aux côtés des revenus des contrats de recherche passés avec l'industrie pharmaceutique. En offrant ses tests sur le marché de la médecine prédictive, Myriad se trouve en concurrence avec les laboratoires universitaires qui avaient également développé des tests pour les gènes du cancer du sein, à partir de la publication des gènes, en 1994 et 1995. Myriad utilise les brevets que lui accorde l'USPTO en décembre 1997 et en 1998 pour exclure ces laboratoires universitaires de la réalisation des tests BRCA et pour capturer l'ensemble du marché des États-Unis. En 1998, Myriad fait valoir ses droits auprès de l'université de Pennsylvanie, qui réalise alors 800 tests BRCA par an, pour lui proposer une licence très restrictive : l'université ne pourra plus réaliser l'analyse complète du gène, qui sera effectuée par Myriad dans son laboratoire de Salt Lake City, le laboratoire universitaire voyant son activité limitée à la collecte des échantillons auprès des patients et à la réalisation de la partie succincte des tests sur les apparentés, une fois la mutation identifiée par Myriad et engrangée dans sa base de données. Le laboratoire de l'université de Pennsylvanie décide d'arrêter son activité de test génétique pour les gènes BRCA. Depuis, Myriad Genetics a entrepris d'étendre son marché en faisant valoir ses brevets obtenus au Canada, en Europe et en Australie et en proposant le même type de licence. La délivrance de trois brevets par l'Office européen des brevets durant l'année 2001 — un brevet couvrant l'utilisation diagnostique de la séquence BRCA1, suivi d'un brevet sur des mutations ponctuelles du gène et d'un nouveau brevet sur la séquence elle-même, ses

produits dérivés et ses applications diagnostiques et thérapeutiques — a provoqué une « révolte » des généticiens européens (*Nature*, 4 octobre 2001). Plusieurs institutions médicales qui réalisent des tests BRCA en France, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy et l'AP-HP, ont déposé une opposition à ces brevets auprès de l'OEB.

Le modèle de la clinique non profitable

Cette opposition juridique aux brevets de Myriad Genetics traduit une confrontation entre deux modèles de développement et de distribution des tests génétiques. En effet, dès que les gènes du cancer du sein furent identifiés et publiés, de nombreux laboratoires universitaires et hospitaliers, qui pour beaucoup avaient participé à la phase de recherche des gènes, mirent au point des méthodes de tests et délivrèrent des services de diagnostic aux femmes à risque. Ce modèle de développement et de fourniture des tests repose sur un usage libre des gènes et de leur utilisation diagnostique. Ce modèle de libre usage s'est développé en bénéficiant d'une fenêtre temporelle, entre la publication des gènes — en 1994 et 1995 — et la délivrance et l'exploitation des brevets — à partir de décembre 1997 aux États-Unis et de janvier 2001 en Europe et au Canada. Ce modèle aboutit à l'existence d'une grande variété de méthodes de tests et à une large distribution de l'offre — les tests sont distribués par 17 centres anticancéreux en France, par 15 centres de génétique en Grande-Bretagne. À la différence des États-Unis, où les sociétés de génomique ont construit un marché du diagnostic génétique qui devient autonome vis-à-vis de la clinique, les tests génétiques en France et en Europe sont réalisés dans le cadre des laboratoires hospitaliers. Les tests BRCA sont produits en France dans des consultations d'oncogénétique qui mêlent étroitement le conseil génétique aux patients, le développement et la réalisation des tests et des recherches sur les mutations délétères. L'Institut Curie a appliqué une méthode de test originale en utilisant une technique développée et brevetée par l'Institut Pasteur. Une des limites de ce modèle tient à la faible standardisation des tests, malgré une tentative de la profession à la fin des années quatre-vingt-dix. Ces laboratoires doivent également augmenter leurs capacités de réalisation des tests pour faire face à une demande croissante. Pour l'heure, ces tests sont distribués gratuitement aux patients et sont encore financés par des fonds de recherche. La mise en œuvre de la procédure d'accréditation des laboratoires s'accompagne d'une rationalisation de l'offre de tests et de discussions pour leur financement par l'assurance sociale. Ce système de développement et de distribution des tests génétiques dans le contexte du système hospitalier est directement remis en cause par la délivrance des brevets européens déposés par la société Myriad Genetics. Les laboratoires hospitaliers se trouvent dans une position de contrefacteurs. D'où la procédure d'opposition utilisée par les

institutions médicales françaises et par des sociétés de génétique européennes à l'encontre de ces brevets. Le ministère de la Recherche et le ministère de la Santé ont également imaginé une parade en proposant que, en cas de blocage, le gouvernement puisse décider de licences d'office dans l'intérêt de la santé publique. La préservation du libre usage des gènes pour réaliser des tests génétiques est également posée aux États-Unis où M^{me} Rivers, membre du Congrès, vient de déposer un projet de loi pour exempter de brevet les cliniciens qui réalisent des tests — ils ne pourraient plus être poursuivis pour contrefaçon. Ce libre usage des gènes, sans menace de procès pour contrefaçon et sans versement de royalties, apparaît comme une condition de l'accessibilité des tests génétiques pour tous les patients, à l'opposé d'une accessibilité réservée à ceux qui bénéficient d'une assurance santé suffisante pour en permettre la couverture. L'exemption de brevet des tests génétiques, ou encore la non-inclusion des gènes dans les brevets, favoriserait également la variété des innovations en matière de tests génétiques, les inventeurs de nouvelles techniques n'étant plus susceptibles d'être bloqués par le propriétaire du gène en amont. ■



Éthique et innovation médicale : du préférable au moindre mal

L'innovation médicale doit avant tout être un bénéfice pour l'individu et la santé publique. Définir ce bénéfice fait appel à la fois aux principes de l'éthique médicale et de l'éthique de la recherche.

Emmanuel Hirsch

Directeur de l'Espace éthique AP-HP, professeur d'éthique médicale à la Faculté de médecine Paris-Sud, université de Paris XI

« **I**nnover ne va pas sans risque. Le risque jusqu'où ? Le risque admis par qui ? »

Cette position du philosophe Georges Canguilhem (Journées annuelles d'éthique, Paris La Documentation française, 1986) interroge les pratiques médicales dès lors qu'elle expose le professionnel au devoir d'évaluer la pertinence et les conséquences possibles de son action.

En matière de thérapeutiques innovantes, l'approche éthique limite trop souvent son champ de discussion aux notions du possible et du permis. En ce domaine, il me semblerait tout autant justifié de traiter du souhaitable, voire du préférable, dans un contexte caractérisé par des dilemmes trop souvent réduits à l'audace de pratiques — qui paraissent parfois transgressives — imposées au seul motif d'un intérêt estimé supérieur.

Au service de l'individu et de la santé publique

Le cumul et l'intensification des évolutions intervenant notamment dans le champ des sciences du vivant met à mal notre système de références. Nous y sommes d'autant plus sensibles qu'elles touchent à la santé de l'homme. Ces avancées dites prometteuses trouvent leur place dans notre vie sociale, à un point tel qu'on s'en remet à leurs performances pour nous assurer des conditions d'un devenir à la mesure d'attentes et d'espérances d'autant plus fortes qu'elles semblent illimitées.

On l'aura compris, il paraît à bien des égards immoral de soumettre des pratiques souvent inédites et, dit-on, riches de potentialités à la moindre discussion. Seul le principe de

précaution saurait désormais imposer un minimum de pondération là où l'approche éthique s'avère difficilement recevable, avec les conséquences péjoratives que l'on constate parfois.

Pourtant, entre les effets d'annonce des nouvelles thérapies innovantes et l'évaluation des thérapies qui ont effectivement innové, la distance demeure impressionnante, et pour les personnes directement concernées elle s'avère décevante. Cela suscite fort paradoxalement le doute, la méfiance et parfois même l'hostilité de notre société à l'égard d'une communauté scientifique qui semble promettre plus qu'elle ne peut. Il en est même pour estimer que certaines de ses inventions menaceraient plus qu'elle ne rassureraient, protégeraient ou soigneraient.

À elles seules, la nouveauté comme la novation ne sauraient en aucun cas constituer l'indice d'une pertinence ou d'une légitimité, quand bien même nous ne serions épris que par ce qui nous donne une impression de nouveau et, pourquoi ne pas le dire, de jamais encore vu.

De l'inédit à l'innovant se constitue un espace dévolu et comme livré à des pratiques affranchies de toute considération autre que méthodologique : elles visent essentiellement à une maximalisation de la productivité scientifique dans un contexte d'urgence qui justifierait tout. Il semble dès lors inconvenant d'y implanter une réflexion touchant aux principes de la responsabilité et aux valeurs constitutives de l'idée d'humanité. D'autant plus lorsque ces tentatives se parent des vertus de la bienveillance et de la bienfaisance, là où les détresses humaines

et les souffrances nous incitent à y chercher l'issue, le traitement jusqu'alors improbable. Là également où c'est en termes de dignité, de droit et de justice que les personnes revendiquent le bénéfice escompté d'innovations médicales susceptibles de leur permettre de surmonter un mal jusqu'alors incurable.

Thérapeutiques innovantes pour qui et pour quoi ? Quelle en est la fin et quel bénéfice nous procurent-elles ? Entre acquisition des savoirs et sagesse pratique, la distance n'a jamais été aussi inquiétante. Comment concilier les impératifs de la connaissance avec la nécessité d'en accompagner les procédures ? La mesure et même la rigueur sont-elles de mise quand semblent s'imposer les logiques de la compassion ?

Lorsque les excès, les abus et les injustices menacent, rien ne semble pour autant s'opposer à une vigilance, voire une résistance inspirée par une conception renouvelée de l'exigence éthique.

Une fois énoncés, ces quelques propos liminaires ne sauraient en aucun cas nous inciter à ne considérer la valeur et l'intérêt de l'innovation médicale qu'à la mesure d'une critique générale forcément discutable. Depuis ses premiers temps, la médecine s'affirme dans la force et le courage d'une imagination, d'une créativité, d'une inventivité au service de la personne malade. Cette démarche s'inscrit dans une constante contestation de la fatalité ou de conceptions sans fondement. Elle nous a permis de gagner en liberté, en autonomie et en capacité d'influer sur notre destinée. Toutefois, la santé de la personne demeure depuis toujours la référence supérieure qui justifie, oriente et encadre l'intervention médicale. À ce propos, les *Principes d'éthique médicale européenne* (CIOMS, 1995) se situent dans la continuité des principes hippocratiques : « *Dans l'exercice de sa profession, le médecin s'engage à donner la priorité aux intérêts de santé du malade. Le médecin ne peut utiliser ses connaissances professionnelles que pour améliorer ou maintenir la santé de ceux qui se confient à lui, à leur demande ; en aucun cas il ne peut agir à leur détriment.* »

Lorsque le médecin est forcément confronté aux devoirs du soin de la personne et à l'impérieuse nécessité de s'investir dans une recherche scientifique aux objectifs plus généraux, comment parvient-il à préserver les équilibres que lui imposent la déontologie médicale ? : « *Le médecin, au service de l'individu et de la santé publique, exerce sa mission dans le respect de la vie humaine, de la personne et de sa dignité. [...]* » (Code

de déontologie médicale, décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995, Devoirs généraux des médecins, article 2).

Respect des personnes, caractère bénéfique des pratiques

« *Dans l'exercice de sa profession, le médecin s'engage à donner la priorité aux intérêts de santé du malade. [...]* » (Principes d'éthique médicale européenne, CIOMS, 1995, Engagement du médecin, article 2).

L'éthique de l'innovation médicale me paraît donc nous confronter tout d'abord à la question que suscite la prise en compte de l'intérêt direct de la personne susceptible de bénéficier d'un traitement innovant.

Dès lors il convient de s'interroger sur la définition même de l'innovation médicale. Intervient-elle dans le champ d'une pratique raisonnée ou plutôt dans celui de l'expérimentation ? Certaines innovations sont-elles plus justifiées que d'autres, notamment en situations d'urgence et d'impasse thérapeutique ? L'innovation chirurgicale relève-t-elle des mêmes pré-requis que ceux qui concernent l'accès à de nouvelles molécules ? Certaines innovations peuvent-elles être expérimentées alors que l'on dispose d'approches dûment validées et qu'elles peuvent exposer la personne à des risques évitables ? De quelle manière et avec quels instruments évaluer la valeur, la pertinence et le sens d'une innovation ?

À cet égard, le Code de Nuremberg (Extrait du jugement du tribunal américain, 1947) fixe des lignes de conduite intangibles qui peuvent éclairer certaines situations : « *[...] L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard, et sans nécessité. [...] On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort. [...]* »

D'autres points justifient notre attention. Comment et en se fixant quelles règles, solliciter le consentement de la personne pour son inclusion dans une procédure innovante ? Quelles informations communiquer sans dissimuler les incertitudes et les aléas, voire les effets préjudiciables ? Le principe de précaution et la judiciarisation des pratiques sont-ils conciliables aujourd'hui avec les exigences de l'innovation ?

A priori, l'innovation médicale me semble incluse dans le champ de la recherche médicale. Dans une approche d'ordre éthique, elle relève donc du principe édicté

par la Déclaration d'Helsinki (AMM, 2000, article 5) : « *Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.* » L'innovation médicale trouve à la fois sa justification et ses limites dans sa capacité de se développer dans un cadre strictement déterminé qui respecte la personne dans ses droits et ses intérêts propres. Elle doit concilier le service de la personne malade et les enjeux d'un gain en savoirs applicables à la santé de tous.

La Déclaration sur les droits du patient (AMM, 1981, 1995, Préambule) nous ouvre à une dimension parfois négligée de nos obligations professionnelles qui engage à mieux définir les règles qui s'imposent dans un contexte expérimental : « *[...] Dans le cadre de la recherche biomédicale portant sur des personnes humaines — y compris la recherche biomédicale non thérapeutique — le sujet peut prétendre aux mêmes droits et à la même attention qu'un patient dans une situation thérapeutique normale.* »

C'est dire que l'innovation ne saurait autoriser une pratique d'exception. Au contraire, par son caractère très spécifique elle impose des dispositifs rigoureux susceptibles d'éviter la moindre dérive.

Il ne me semble donc pas sans objet de rappeler quelques principes édictés par la loi. Dans son article 209-9 [en conformité à la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales], le Code de la santé publique stipule : « *Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :*

- *l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;*
- *les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme. [...]* »

L'innovation médicale ne constitue donc pas un territoire livré aux seules logiques de la recherche, que certains considéreraient affranchies des principes de la déontologie. Au contraire, elle soumet les professionnels aux obligations cumulées de l'éthique médicale et de l'éthique de la recherche. L'exigence éthique se situe dans cette mise en commun des valeurs de nature à préserver la personne d'excès préjudiciables à ses intérêts, tout en lui permettant de bénéficier de traitements qui pourraient améliorer son état de santé.



C'est du reste ce qu'affirme le Conseil pour les organisations internationales des sciences médicales dans une résolution adoptée avec l'OMS en 1993 : « *Toute recherche concernant des sujets humains devrait être menée conformément à trois principes éthiques fondamentaux, c'est-à-dire respect des personnes, caractère bénéfique et justice.* »

C'est dans l'*Éthique de Nicomaque* d'Aristote que je trouverai matière à conclure cette approche forcément très générale. Il n'est de bonnes conduites que pour autant que soient définies et respectées de bonnes pratiques. On ne saurait donc se satisfaire d'une approche moralisatrice de l'innovation médicale, alors que l'on sait d'expérience la valeur et l'intérêt de démarches inédites dans nombre de circonstances délicates ; tout particulièrement lorsque le médecin est démuné de réponses thérapeutiques avérées. C'est dire qu'il semble judicieux de nous interroger sur les conditions d'un exercice professionnel bien souvent soumis à l'appréciation au cas par cas de ce que représente un moindre mal pour une personne qui ne peut qu'escompter le bénéfice d'un traitement innovant. Il ne faudrait donc pas renoncer, au nom d'un rigorisme excessif, là où nos obligations nous sollicitent dans un devoir de non-abandon. Les quelques principes évoqués plus haut peuvent constituer d'utiles repères.

Mais j'invite également les soignants à s'approprier cette réflexion d'Aristote. Elle me semble de nature à éclairer leurs arbitrages dans des situations de dilemme éthique.

« *Le mal moindre comparé au mal plus grand fait figure de bien, puisque le mal moindre est préférable au mal plus grand ; or ce qui est préférable est un bien, et ce qui est préféré davantage, un plus grand bien.* » ■

Les interactions entre l'État et l'industrie dans le domaine de l'innovation médicamenteuse au XX^e siècle

L'innovation dans le domaine du médicament est liée à l'histoire des rapports entre l'État et les industriels. Elle dépend aussi de la volonté publique d'organiser une véritable politique de recherche.

Sophie Chauveau
Maître de conférences,
université Lyon II
et Centre Pierre Léon (CNRS)

Les rapports entre les pouvoirs publics et les industriels de la pharmacie, en matière d'innovation médicamenteuse, sont influencés par les spécificités des entreprises et les choix politiques opérés dans le domaine de la santé publique et ont eu des effets sur la genèse et la diffusion des innovations.

La réflexion sur ces interactions n'est pas anodine. L'industrie pharmaceutique française a été jusqu'à la Seconde Guerre mondiale l'une des plus dynamiques et des plus importantes. Certaines de ses firmes ont contribué, après 1945, à l'émergence d'innovations majeures, comme les premiers neuroleptiques. Mais depuis la fin des années soixante prévaut un discours, dont les fondements sont à préciser et à apprécier, sur la faiblesse de la capacité d'innovation de ces entreprises pharmaceutiques. Si le ralentissement de l'innovation dans le domaine du médicament n'est pas propre à la France, cette situation n'en est pas moins dénoncée, et les critiques ont particulièrement visé les entreprises. Inversement, les responsables des laboratoires pharmaceutiques incriminent les mesures prises par les pouvoirs publics, en matière de prix et de remboursement par la Sécurité sociale, et une méconnaissance des contraintes spécifiques qui pèsent sur l'industrie pharmaceutique. Cette incompréhension entre l'État et les industriels n'a pas empêché l'élaboration et la mise en œuvre de mesures, par l'administration, et de stratégies, au sein des entreprises, destinées à favoriser l'innovation.

Une industrie innovante peu encadrée
Jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, les

laboratoires pharmaceutiques mettent au point, préparent et commercialisent leurs produits dans un environnement assez libéral. « Filles de l'officine », ces petites et moyennes entreprises ont fait fortune à partir de l'exploitation de spécialités, peu différentes des formules inscrites au Codex, et du lancement de médicaments nouveaux, bénéficiant des découvertes de la chimie organique (pyramidon, acide acétyl-salicylique, arsénobenzol, sulfamides). La conception de ces médicaments nouveaux est permise par des collaborations ponctuelles ou plus durables entre médecins, exerçant souvent en milieu hospitalier, chimistes et pharmaciens. Les liens avec la recherche académique sont exceptionnels. L'État doit en principe contrôler la commercialisation de ces nouveaux remèdes et en rendre la formule publique s'il les juge d'intérêt public. Dans les faits, ce contrôle n'est pas exercé : les pharmaciens se dispensent de solliciter des autorisations, la jurisprudence permet la commercialisation de ces remèdes nouveaux de façon libérale, et ce sont les médecins et les malades qui jugent en dernier ressort de l'intérêt de ces spécialités : le marché est maître. Cela n'exclut pas pour autant quelques règles tacites : ainsi l'étiquetage de ces remèdes est une pratique courante avant 1914, pour indiquer le nom de marque mais aussi celui du fabricant et de la substance active. Un décret pris en 1926 fait de cet étiquetage une obligation pour distinguer la spécialité du remède secret, puis, avec la mise en place des assurances sociales, il est exigé de faire enregistrer le médicament auprès du Laboratoire national de contrôle des médicaments. Ce laboratoire est installé dans

les locaux de la Faculté de pharmacie de Paris et son financement est assuré par les industriels, il ne s'agit pas d'un service particulier au ministère de l'Hygiène publique.

Ni l'État, ni les industriels ne se soucient d'établir des critères d'évaluation de l'intérêt thérapeutique et de la nouveauté de ces médicaments. Ce sont les malades et les prescripteurs qui font le succès ou non de ces remèdes, dont il faut signaler qu'ils sont essentiellement des traitements symptomatiques. Toutefois, par crainte des abus et conscients que tous ces remèdes ne se valent pas, les pouvoirs publics introduisent en 1938, dans la liste des médicaments admis aux assurances sociales, une classification en fonction de l'intérêt et du prix des produits. Les vaccins et sérums, les hormones et les sulfamides bénéficient du taux maximal de remboursement en raison de leur intérêt pour la santé publique. Cette hiérarchisation des produits en fonction de leur nouveauté et de leur intérêt était déjà manifeste dans la distinction opérée par les industriels entre spécialités « commerciales », destinées au grand public, et spécialités « médicales », réservées à la prescription.

Le régime de Vichy entreprend dès 1940 un travail législatif important qui n'épargne pas le secteur de la santé. Outre les lois relatives à l'Ordre national des médecins et à l'hôpital, le gouvernement entreprend de modifier les règles de l'exercice de la pharmacie et de légiférer sur le fonctionnement des entreprises industrielles de la pharmacie. Le décret-loi du 11 septembre 1941 définit le champ d'intervention des pouvoirs publics dans le domaine du médicament, prévoit la création d'une administration de tutelle, le Service central de la pharmacie, et d'instances réunissant représentants de l'État, des professions médicales et de l'industrie.

Dans ce nouveau cadre réglementaire, la procédure du visa répond à deux objectifs : protéger la santé publique et promouvoir la nouveauté thérapeutique. Le visa est une autorisation de vente délivrée si le produit présente des caractères d'innocuité, si sa formule est bien établie et conforme à celle du produit fini, si les conditions de fabrication présentent des garanties suffisantes. Pour les spécialités conçues après la loi de 1941, il est aussi exigé un caractère de « nouveauté » ou d'« opportunité ». Cette nouveauté est définie comme l'introduction d'une substance ou d'une association de substances jamais utilisée à des fins thérapeutiques, ou comme une présentation nouvelle permettant un

nouveau mode d'administration du remède. Il s'agit là d'une définition de l'innovation en matière de médicament. La délivrance du visa est effectuée par un comité technique qui réunit des membres des professions médicales, des représentants des industriels et de l'État. Cette coopération entre pouvoirs publics et industriels dans la mise en œuvre des mesures spécifiques au médicament est imposée par le besoin de compétences, elle est sans doute aussi la condition du succès d'une politique du médicament.

Le visa de spécialité est ainsi une mesure administrative qui peut contribuer à réorganiser l'offre de médicaments en favorisant l'innovation. Mais il est aussi prévu de délivrer des visas pour les « produits sous cachet », qui sont soit des formules du Codex, soit des formules identiques à celles de spécialités déjà commercialisées. La création du « produit sous cachet » permet de maintenir la commercialisation de produits anciens jugés utiles pour la santé publique, d'assurer aussi une offre suffisante de produits nouveaux — de nombreux antibiotiques ont ainsi été vendus comme tels. Autant la création du visa a été bien accueillie par les industriels, autant le « produit sous cachet » a suscité des réserves, car il permet une copie légale de la nouveauté. Cette disposition est d'autant plus contestée que le médicament est exclu du brevet depuis la loi de 1844. L'obligation de se soumettre à la procédure du visa a aussi accéléré la conversion des entreprises à des contrôles plus réguliers de leur production et à une organisation plus rationnelle de leurs services de recherche, même si cette rationalisation était déjà largement amorcée dans les plus grands laboratoires. Plus largement, le visa impose un effort d'innovation qui a des effets sélectifs : nombre de petites entreprises qui ont conservé un caractère artisanal disparaissent au cours des années cinquante.

L'interaction entre les pouvoirs publics et les industriels en matière d'innovation ne se limite pas à la seule procédure du visa. La politique de prix dans le domaine du médicament a eu des effets importants et plutôt négatifs sur la capacité d'innovation des entreprises. En effet, la prise en charge par la collectivité, à travers les organismes de sécurité sociale, des dépenses de santé et la crainte des abus et du déficit des caisses de l'assurance maladie justifient du point de vue des pouvoirs publics l'exercice d'un contrôle sur le prix des médicaments, puis de l'élaboration de règles pour l'établissement de ces prix. Cette politique de prix a fait du

médicament français l'un des moins chers au monde jusqu'à aujourd'hui. Mais elle a aussi compromis la compétitivité des entreprises françaises en réduisant les retours sur investissements, incitant dès lors à commercialiser des « me-too » ou des produits peu innovants et freinant les dépenses de recherche et de prospection de marchés étrangers pour assurer une diffusion plus importante des produits. Ce comportement des entreprises est enfin favorisé par la protection réglementaire dont bénéficie le marché français — les importations de médicaments fabriqués à l'étranger ne sont autorisées qu'au début des années soixante-dix — et par l'élargissement progressif de l'accès aux soins à l'ensemble de la population. Dès lors l'innovation en matière de médicament est de plus en plus souvent introduite par le biais de licences acquises auprès de firmes étrangères. Ces cessions de licence sont pour ces entreprises une voie d'accès privilégiée au marché français et leur offrent aussi la possibilité d'entrer dans le capital des laboratoires français.

Dès les années soixante, des relations plus complexes

Néanmoins, dès les années soixante, quelques laboratoires français se signalent par leur effort d'innovation et par la dimension internationale qu'ils ont donnée à leur activité. Spécia, filiale de Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf ou encore Clin-Midy disposent d'infrastructures de recherche importantes, réunissant des chercheurs des disciplines impliquées dans les sciences médicales ; ces groupes ont aussi acquis des savoirs et des savoir-faire leur permettant de s'affirmer dans certaines classes thérapeutiques. Ces organisations sont assez largement inspirées par celles des firmes anglo-saxonnes. D'autres laboratoires, tels Servier ou l'Institut Mérieux, contribuent aussi à l'effort d'innovation. Toutefois l'ensemble des industriels de la pharmacie aspirent dans les années soixante à une meilleure compréhension des contraintes propres à leur activité, et s'étonnent de ce que leur effort de recherche, l'un des plus importants avec ceux de l'électronique et de l'aéronautique, soit aussi le moins soutenu par les pouvoirs publics. Pour ces derniers, la prise en charge par le régime de l'assurance maladie des dépenses de pharmacie constitue une aide indirecte à l'innovation.

L'affaire du Stalinon et l'ouverture progressive du Marché commun rendent nécessaire une réforme des procédures d'autorisation de vente du médicament, dans le sens

d'une sécurité accrue et d'une uniformisation au niveau européen, et la mise en œuvre d'incitations plus directes à l'innovation. La réforme du visa, initiée en 1959, aboutit en 1967 à la création de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). À la différence du visa, l'AMM juge du médicament en termes d'innocuité et d'efficacité thérapeutique. Les contrôles sont alourdis et entraînent un allongement des procédures dans le temps et une élévation des coûts. Cette recherche de sécurité n'a cessé de s'affirmer dans les décennies suivantes : outre la procédure de l'AMM, il faut signaler l'organisation d'un service de pharmacovigilance, en 1973, et la protection par la loi des personnes participant à des essais cliniques.

La protection de l'innovation a été par ailleurs facilitée par la création en 1960 du brevet spécial de médicament (BSM), qui s'est ensuite fondu dans le droit commun des brevets lors de la promulgation de la loi de 1968 sur les brevets. La reconnaissance d'un droit à la propriété industrielle pour le médicament répond à un besoin de protection de l'innovation, nécessaire à la poursuite des efforts de recherche, et satisfait une revendication ancienne des industriels de la pharmacie. Ces dispositions destinées à soutenir l'effort d'innovation sont complétées dès le début des années soixante-dix par des encouragements au rapprochement entre recherche publique et recherche privée. Tel est le sens du premier contrat liant Rhône-Poulenc au CNRS dans les années soixante-dix, suivi par des accords entre Roussel-Uclaf et l'Inserm.

Enfin la politique de prix connaît plusieurs réformes successives, mais dont la mise en œuvre est parfois décevante, en raison des rigidités introduites par les pouvoirs publics. En outre, à partir de 1976, cette politique est concurrencée par d'autres mesures destinées à réduire le déficit du régime de l'assurance maladie en maîtrisant la progression des dépenses de santé. Ces mesures sont particulièrement sévères pour les médicaments les moins innovants et les moins intéressants pour la santé publique, mais comme ces produits sont commercialisés par des laboratoires français indépendants, les gouvernements ont toujours opté pour des demi-mesures sous la pression de ces entreprises. D'autre part, les projets de réforme des règles des prix dans un sens plus libéral suscitent des réserves dans la mesure où l'industrie pharmaceutique en France est dominée, tant pour les parts de marché que le capital social des entreprises, par les laboratoires étrangers. Toutefois, depuis la

fin des années soixante-dix, la détermination du prix des médicaments tend à intégrer davantage les efforts de recherche, le coût du traitement, le service médical rendu. Les pouvoirs publics tentent donc de faire jouer des mécanismes de marché dans la fixation des prix, mais cette ambition est limitée par l'impossibilité d'anticiper sur les économies que permet de réaliser la commercialisation d'une innovation.

Les relations entre pouvoirs publics et industriels ont sans doute été encore plus bouleversées par les mutations même de la recherche et de la nature des innovations dans le domaine du médicament. Depuis les années soixante-dix, les opportunités offertes par la biologie moléculaire imposent une réorganisation même des formes de la recherche et d'autres pratiques de gestion. Si l'innovation constitue toujours l'un des modes majeurs de la concurrence entre les entreprises pharmaceutiques, d'autres types de compétition apparaissent pour accéder à la connaissance ou encore pour constituer des réseaux, liant les entreprises pharmaceutiques aux sociétés de biotechnologies et aux institutions académiques et universitaires de recherche.

Le changement de paradigme de la recherche et l'internationalisation de la pharmacie au début des années quatre-vingt redéfinissent le champ des interactions entre l'État et les industriels. Certes, la coopération dans l'élaboration de la politique du médicament et la promotion de l'innovation, en ce qui concerne la sécurité des produits et leur économie, perdurent et sont nécessaires, car elle ont permis une plus grande compréhension entre ces acteurs du système de santé. Mais d'autres besoins émergent : l'adaptation du droit de la propriété industrielle à des innovations utilisant des thérapies géniques, l'uniformisation des règles nationales et des règles communautaires, la définition de mesures incitatives pour réduire le nombre de maladies sans traitement ou maladies orphelines, l'évaluation des innovations en termes de coût, d'efficacité et de confort du malade. Cette coopération est enfin appelée à se manifester de plus en plus à une autre échelle, notamment européenne, reflétant les structures actuelles des firmes pharmaceutiques.

Dans les relations entre l'État et les industriels, la question de l'innovation médicamenteuse est longtemps demeurée incidente. Les pouvoirs publics ont été plutôt soucieux de l'accès aux soins, de leur coût et de la sécurité des produits. Les industriels se sont alarmés

assez tôt de ce que les dispositions de la politique du médicament ne favorisent pas suffisamment l'innovation, qui est fondatrice du dynamisme de cette industrie. Au-delà d'une forme d'incompréhension entre l'État et les industriels, il convient aussi d'insister sur une forme de retard dans l'élaboration d'une politique de la recherche publique — l'Inserm est créé en 1964. La promotion de l'innovation dans le domaine du médicament n'est pas seulement l'effet des rapports entre l'État et les industriels, elle dépend aussi d'une volonté publique plus large, qui est d'organiser une véritable politique de recherche et d'encouragement à l'innovation. ■

Approche et développement de l'innovation médicale à l'Inserm

Créé en 1964, l'Inserm joue un rôle déterminant dans le développement de la recherche et de l'innovation médicale. Il permet la collaboration des divers partenaires : hôpitaux, universités et industriels.

La présence de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) dans les hôpitaux et les facultés de médecine (plus de 80 % des structures y sont localisées) a fait jouer à cet établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST) un rôle déterminant dans le développement de la recherche médicale au sein ou à proximité des centres hospitaliers régionaux et universitaires (CHR-U). À Paris comme à Lyon, à Lille comme à Toulouse, l'histoire de l'Inserm est liée au développement des établissements hospitaliers. Plus récemment, le rôle du CHR-U dans le développement de la recherche et de l'innovation médicale est particulièrement patent à Nantes et à Tours.

Cette politique d'accompagnement de la politique hospitalière est renforcée par la mise en place de 25 comités de coordination de la recherche médicale et en santé (CCR) dans toutes les régions françaises permettant des échanges fructueux entre l'hôpital, l'université et l'Inserm.

Des structures qui fédèrent la recherche biologique et médicale

Sous l'impulsion de l'Inserm, les années quatre-vingt-dix ont vu apparaître deux nouvelles structures : les centres d'investigation clinique (CIC) et les instituts fédératifs de recherche (IFR). Aujourd'hui, à côté des génopoles, ce sont 21 CIC et 95 IFR qui nous permettent, grâce à leurs plates-formes technologiques, et en étroite collaboration avec le monde industriel, d'être présents dans l'innovation thérapeutique, particulièrement dans le domaine des biotechnologies.

Les 21 centres d'investigation clinique, créés depuis dix ans, sont le résultat d'une volonté commune de coopération entre l'Inserm et les hôpitaux dans le domaine de la recherche médicale finalisée. Il s'agit de structures d'investigation clinique ouvertes aux cliniciens ou chercheurs de toute origine institutionnelle, ainsi qu'aux partenaires industriels. Ils sont opérationnels pour accueillir des sujets sains ou malades se prêtant à une recherche biomédicale.

La mise en réseau de ces 21 CIC devrait permettre à la direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins (DHOS), au ministère de la Santé et à l'Inserm, de disposer d'un formidable dispositif permettant une approche multicentrique en ce qui concerne l'étude des propriétés des médicaments (galénique, pharmacocinétique, tolérabilité), mais également et surtout l'étude physiopathologique des maladies.

Au 1^{er} janvier 2002, ce sont 95 instituts fédératifs de recherche qui fédèrent plus de 90 % de la recherche biologique et médicale :

- 70 IFR sont liés à l'Inserm ;
- 40 IFR sont implantés dans ou à proximité des hôpitaux ;
- 20 IFR ont une dominante thématique affichée : neurologie, cardiologie, cancérologie principalement.

Outre les aspects pratiques concernant la mise en commun des gros matériels et des plates-formes, les IFR ont été créés avec le but affiché de mieux faire communiquer, sur un site, les trois dimensions de la recherche médicale : l'enseignement, la pratique des soins et la recherche.

Alain Collé

Directeur de recherche, chef du service de la politique régionale, Inserm

Le rôle de l'Inserm dans le domaine de l'innovation médicale et thérapeutique a évolué depuis sa création. Durant les vingt premières années (1964-1984), de nombreuses unités, à l'interface entre la biologie et les domaines plus fondamentaux de la chimie ou de la physique, ont permis le développement de nombreux travaux, particulièrement dans le domaine du génie biologique et médical (GBM). Un grand nombre de ces unités ont été fermées car jugées moins bonnes que les unités de biologie.

Les intercommissions : favoriser la rencontre de disciplines différentes

La création des intercommissions scientifiques spécialisées (IC) devait permettre de réinvestir ce champ de la recherche biomédicale. Elles avaient pour mission de faciliter les recherches sur des thématiques importantes insuffisamment développées à l'Inserm.

Mises en place au milieu des années quatre-vingt et transformées au début des années quatre-vingt-dix en « agences d'objectifs », les intercommissions ont montré qu'elles sont avant tout un dispositif opérationnel capable de faire émerger ou de développer des dynamiques de recherche entre cliniciens et chercheurs, dans des champs jugés prioritaires et selon des objectifs qu'elles identifient comme sensibles.

La recherche d'interdisciplinarité s'appuie sur un constat : dans tous les domaines, et en particulier celui de la recherche, la plupart des innovations naissent d'un processus de rencontre de disciplines différentes.

Or, si les chercheurs sont familiers des collaborations dans leur spécialité, la mise en synergie de leurs approches avec des approches complémentaires n'est pas facilitée par les modes actuels d'organisation de la recherche et, à titre d'exemple, les instituts fédératifs de recherche ne concernent aujourd'hui que les sciences de la vie. C'est pourquoi la finalité des intercommissions est de contribuer à faire évoluer la structuration du milieu scientifique en participant à la création de conditions propres à favoriser des partenariats originaux.

Dans le domaine médical, domaine prioritaire de l'Inserm, ces partenariats sont rendus particulièrement indispensables du fait des nouvelles problématiques auxquelles la santé est confrontée.

Les actuelles intercommissions sont au nombre de six :

IC1 : Besoins de la population et organisation du système de santé et de soins,

IC2 : Santé mentale et pathologies psychiatriques : mécanismes biologiques, approches cliniques, facteurs de vulnérabilité et de protection,

IC3 : Modèles expérimentaux et technologies émergentes en physiologie et physiopathologie,

IC4 : Innovations médicamenteuses et stratégie thérapeutique,

IC5 : Thérapie cellulaire, génique, transplantations et vaccinologie : innovation et méthodologie d'évaluation,

IC6 : Biomatériaux, biomécanique, chirurgie microinvasive et robotisée.

Les trois dernières ont l'ambition de renforcer l'orientation thérapeutique des recherches et de développer davantage l'innovation médicale à l'Inserm.

L'intercommission n° 4 s'inscrit dans un programme à visée prospective, qui a pour but de favoriser les recherches sur différentes étapes du modèle thérapeutique, depuis la mise au point d'un médicament jusqu'à son intégration dans des stratégies thérapeutiques ou préventives, en incluant éventuellement une démarche diagnostique complexe.

L'intercommission n° 5 a la volonté de favoriser le développement de recherches médicales à visée appliquée aux biothérapies. Il s'agit d'utiliser le vivant, dans un but thérapeutique, en se servant notamment des essais cliniques.

L'intercommission n° 6 est significative de la volonté de recentrage effectué en direction de l'interface ingénierie/biologie et des nouveaux domaines thérapeutiques et interventionnels émergents (robotique et miniaturisation), si importants dans l'innovation médicale.

Longtemps cantonnées dans un rôle d'animation et de réflexion, les IC sont dotées, depuis deux ans, de moyens qui leur permettent de recruter des chercheurs et de créer des structures, et, plus particulièrement, les équipes de recherche en innovation technologique ou méthodologique (ERIT-M).

En deux ans, on peut dénombrer la création de :

- sept nouvelles équipes en bio-ingénierie : des biomatériaux à l'économie de la santé, de la vectorisation médicamenteuse à l'imagerie du gène ou du cerveau ;

- six nouvelles équipes de thérapie cellulaire et génique avec des approches complémentaires sur le protéome, le transcriptome et la génomique fonctionnelle ;

- deux nouvelles équipes spécialisées dans le traitement de l'information médicale.

La labellisation de ces équipes de recherche

en innovation technologique ou méthodologique, qui sont des structures à part entière, montre à l'évidence que l'Inserm va pouvoir mieux remplir certaines de ses missions et investir le champ de l'innovation médicale ou thérapeutique jusque là insuffisamment développé.

Dès l'année prochaine, les actuelles intercommissions scientifiques spécialisées vont être remplacées par cinq nouvelles intercommissions « d'émergence » :

IC1 : Psychiatrie, psychopathologie, santé mentale,

IC2 : Biothérapie (thérapie cellulaire et génique, vaccinologie),

IC3 : Chirurgie microinvasive et robotisée,

IC4 : Reproduction,

IC5 : Interface chimie/biologie (innovations thérapeutiques).

Trois d'entre elles (IC2, IC3 et IC5) vont permettre de poursuivre et d'amplifier l'action de l'Inserm dans le domaine de l'innovation médicale.

Bien inséré au sein des hôpitaux, l'Inserm doit poursuivre et accentuer son rôle promoteur de la recherche médicale qui doit aller de la recherche la plus fondamentale à la recherche appliquée : recherche clinique, recherche en santé publique et innovation médicale avec ses retombées dans le domaine de la valorisation.

Il faut souligner que, pour mener à bien ces missions, les intercommissions, qui sont à la fois agences d'objectifs et de moyens, jouent depuis trois ans un rôle déterminant. ■



bibliographie

1. Akrich M., Callon M., Latour B. « À quoi tient le succès des innovations ? » *Gérer et Comprendre*, n° 11 et 12, 1988.
2. Alter N. *L'innovation ordinaire*. Paris : PUF Sociologies, 2000, 276 p.
3. Banta D. « Technologies on trials ». In *Odissey*, vol 5/issue 2, 1999.
4. Benson K. et al. « A comparison of observational studies and randomized, controlled trials ». *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342 [25] : 1878-1886.
5. Bioworld report 2002.
6. Browman G. P. « Improving clinical practice guidelines for the 21st Century : attitudinal barriers and not technology are the main challenges ». *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16 : 4, 2000, 959-968.
7. Canguilhem G. *Le Normal et le Pathologique*. Paris : PUF, Quadrige, 1996, 224 p.
8. Carbonnier J. *Droit et passion du droit sous la V^e République*. Paris : Flammarion, 1996.
9. Carbonnier J. *Essais sur les lois*. Paris : Notariat Defrénois, 1979.
10. Concato J. et al. « Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs ». *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342 [25] : 1887-1892.
11. Crozier M. « Élités dominantes ou élites dirigeantes ? » *Problèmes politiques et sociaux*, n° 848, p. 42.
12. Decourchelle D. « Surdité, langage et identit  : la nouvelle donne des jeunes générations ». *Sciences Sociales et Santé*, vol. XII, n° 3, septembre 1994, p. 101-128.
13. Decourchelle D. « Surdit , santé publique, en France. Infirmier, affirmer ». *Sociologie Santé*, 1995, n° 13, p. 131-148.
14. Drummond M. et al. « Implementing the findings of health technology assessments : if the cat go out of the bag, can the TAIL wag the dog ? » *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16 : 1, 2000, 1-12.
15. « Early identification and assesement of emerging health technology ». *International Journal of Technology Assesment in Health Care*, 14 : 4, 1998, 603-704.
16. Ebersold S. *L'Invention du handicap, la normalisation de l'infirmier*. Paris : CTNE-RHI, PUF, 1992, 287 p.
17. Eichenwald K. et al. « Hidden Interest. A special report : when physicians double as entrepreneurs ». *New York Times Journal*, november 30, 1999.
18. Genomics Deals, 1999-2000. *R&D Directions in Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001.
19. Ghadi V. « Information des usagers : pourquoi ? quel intérêt ? », dossier « Droits des malades, information et responsabilité ». *Adsp*, n° 38, 2001, p. 36-38.
20. Gramain-Kibleur P. *Le Monde du médicament :   l'aube de l'ère industrielle : les enjeux de la prescription médicamenteuse de la fin du XVIII^e au début du XIX^e siècle*. Thèse Paris VII, 23 novembre 1999 (résumé in *Rev. Gén. Dr. Méd.* 6/2001, p. 107).
21. Hailey D. et al. « The use and impact of rapid health technology assessments ». *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16 : 2, 2000, 651-656.
22. Hummel M. J. M. et al. « A new paradigm of medical technology assessment ». *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16 : 4, 2000, 1214-1219.
23. Lane H. *Quand l'esprit entend, histoire des sourds-muets*. Paris : Odile Jacob, 1991.
24. Lange M. « The Concept of Health Technology Assessment ». *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16 : 4, 2000, 1201-1224.
25. Lilford R. J. et al. « Trials and fast changing technologies : the case for trackers studies ». *BMJ* 2000 ; 320 : 43-46.
26. Mattei J.-F. « Les nouveaux rapports entre pouvoir, savoir et vouloir :   propos des nouvelles biotechnologies ». *Revue des Sciences Morales et Politiques*, 97-101.
27. Mino J. C., Frattini M. O. « Relation ou interaction médecin-malade ? ». *La Revue du praticien - médecine générale*, tome 16, 2002, n° 563, p. 210-213.
28. Naiditch M. « Légitimité et intérêt des palmarès et de l'accréditation pour informer les usagers », dossier « Droits des malades, information et responsabilité ». *Adsp*, n° 38, 2001, p. 41-43.
29. « Number of Clinical Trials par NDA. Boston Consulting Group ». In : *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001.
30. « Patient recruitment and recruitment cycle conversion rates. CenterWatch, 2000 ». In : *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001.
31. Ravaud J.-F., Stiker H. J. « Les modèles de l'inclusion et de l'exclusion à l'épreuve du handicap, 1^{re} partie : Les processus sociaux fondamentaux d'exclusion et d'inclusion », *Handicap, revue de sciences humaines et sociales*, n° 86, 2000, p. 1-18.
32. Renard M. « Les sourds dans la ville, surdité et accessibilité » Paris : ARDDS La Caravelle, 1996, n° 134 (suppl.).
33. Roubelat F. « Réseaux prospectifs et stratégie d'entreprise ». *Revue Française de Gestion*, 2001, 15-22.
34. Sargos P. « Approche judiciaire du principe de précaution en matière de relation médecin/patient ». *JCP* 2000, 1226.
35. Sargos P. « La jurisprudence face aux référentiels médicaux, ou l'histoire d'un faux nouveau problème ». *Experts*, juin 1999, p. 195.
36. Sgreccia E. *Manuel de bioéthique : les fondements et l'éthique biomédicale*. Montréal : Wilson et Lafleur, 1999, trad. Hivon.
37. « Study complexity : number of procedures par patient, 1989-1997. DataEdge, LLC ». In : *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001.
38. Tassé L. « L'oreille cassée, le stigmate de la surdité chez les personnes âgées malentendantes ». *Anthropologie et Sociétés*, vol. 21, n° 1, 1997, p. 85-97.
39. The Montebello report : the relationship between HTA and the regulation of medical devices and procedures. 12 juin 1998.
40. Touilly V., Chicoye A., Guioth P., Zaksak V. *Industrie pharmaceutique : innovation et économie du secteur*. Paris : Laboratoires internationaux de recherche (LIR).
41. « Trends in Worldwide R&D Expenditure, 1989-2000^e. CMR International/Scrip's Complete Guide to Trends in R&D ». In : *Parexel's Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook*, 2001.
42. Tugwell P. et al. « A framework for the evaluation of technology : the technology assessment iterative loop ». In Feeney D., Guyatt G., Tugwell P. (eds). *The Canadian Medical Association and the Institute for Research on Public Policy*, 1986, 41-56.
43. Varde I. « L'université américaine vampiris e par les marchands ». *Le Monde Diplomatique*, mars 2001, 20-21.
44. *Why Do Prescription Drugs Cost so much*. PhRma : www.phrma.org.