



# 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

**L**e 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.

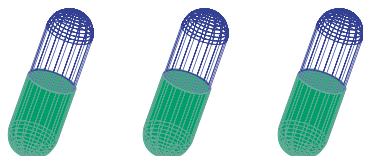
Ce constat est rappelé dans le rapport *Relever le défi des biotechnologies* rendu en mars 2002 par Noëlle Lenoir.

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.

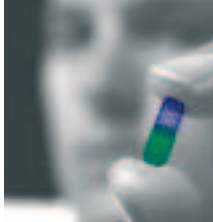
Présentes dans chaque CHU, les délégations à la recherche clinique associent l'hôpital et l'unité de formation et de recherche (UFR), ainsi que des représentants des établissements publics scientifiques et techniques (EPST) implantés sur le site, des représentants des établissements de santé sous dotation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

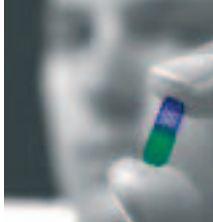
Le concept d'ETM a émergé dans les années soixante-dix, essentiellement aux États-Unis. Sa diffusion large est cependant assez récente, datant des années quatre-vingt-dix. Le premier réseau international d'agences d'évaluation des technologies médicales (l'Inahta\*\*) date de 1993, et en Amérique du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

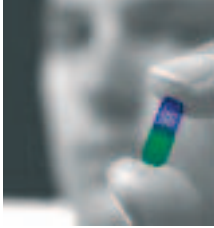
### La protection des personnes participant à une recherche clinique

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.

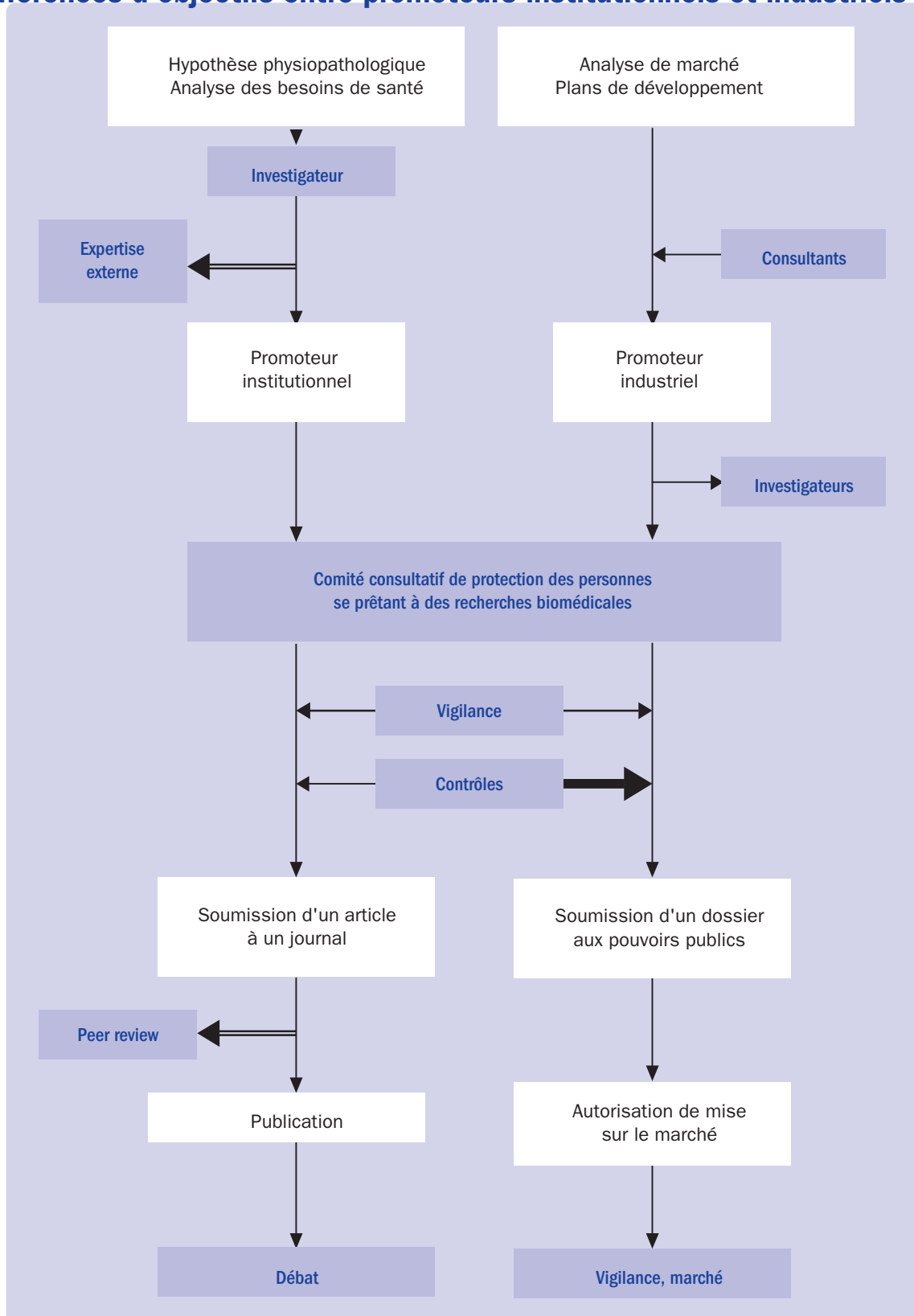
Les instituts de recherche, tels que le National Institute of Health américain, le Medical Research Council anglais ou l'Inserm en France, n'ont le plus souvent pas développé de tels mécanismes de contrôle, d'une part parce que leurs budgets sont contraints, d'autre part parce que leurs recherches, versées 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. ■

