

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 bénéfice 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