

# Éthique et innovation médicale : du préférable au moindre mal

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

**Emmanuel Hirsch**

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

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

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

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

## **Au service de l'individu et de la santé publique**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Respect des personnes, caractère bénéfique des pratiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

# Les interactions entre l'État et l'industrie dans le domaine de l'innovation médicamenteuse au XX<sup>e</sup> siècle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dès les années soixante, des relations plus complexes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Des structures qui fédèrent la recherche biologique et médicale**

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

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

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

Au 1<sup>er</sup> janvier 2002, ce sont 95 instituts fédératifs de recherche qui fédèrent plus de 90 % de la recherche biologique et médicale :

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

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

**Alain Collé**

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

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

### Les intercommissions : favoriser la rencontre de disciplines différentes

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

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

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

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

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

Les actuelles intercommissions sont au nombre de six :

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

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

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

IC4 : Innovations médicamenteuses et stratégie thérapeutique,

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

IC6 : Biomatériaux, biomécanique, chirurgie microinvasive et robotisée.

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

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

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

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

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

En deux ans, on peut dénombrer la création de :

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

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

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

La labellisation de ces équipes de recherche

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

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

IC1 : Psychiatrie, psychopathologie, santé mentale,

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

IC3 : Chirurgie microinvasive et robotisée,

IC4 : Reproduction,

IC5 : Interface chimie/biologie (innovations thérapeutiques).

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

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

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