

Chaire d'innovation technologique
Liliane Bettencourt

Impacts des facteurs humains
sur les innovations biomédicales

Nicolas Postel-Vinay

5 Avril 2011



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

FACTEURS HUMAINS

"la contribution humaine au déroulement d'un événement ou d'un processus"

Terme utilisé en :

Ressources humaines
Sciences de l'éducation
Accidentologie

Innovation réussie

=

Création

+

**Acceptation
du marché**

Entrepreneurs

Chercheurs

Scientifiques

Utilisateurs

Médecins

Patients

**Chercheurs
Scientifiques**

“artistes”



Créativité / Energie
Pouvoir de conviction
Rigueur

**Médecins
Patients**

“utilisateurs”



Craintes
Défiance

**Chercheurs
Scientifiques**

“artistes”

**Médecins
Patients**

“utilisateurs”



Fraude
Manque de rigueur



Espoirs
Confiance
Revendications
Sentiments d'injustice

PLAN

Influence des patients

Craintes vis à vis de l'innovation

Facteurs humains et médecine du XXI^e siècle

Médiatisation / Régulation

Discussion

CAS N° 1

Les patients favorisant l'innovation

Empowerment

"Procédé permettant d'augmenter la capacité des individus ou des groupes à faire des choix et de transformer des choix en actions et événements souhaités"

Premières associations de patients

Revendiquer des soins, des informations (choix éclairé), des droits

solliciter la recherche,

contribuer à obtenir des fonds,

participer à des essais cliniques

collecter du matériel biologique

Exemples enseignés au Collège de France

Analyse génétique de la surdité héréditaire

collaborations des familles (Tunisie, Liban, Iran, Maroc, Bahreïn)
Christine Petit. Collège de France 2002

Ataxie de Friedreich

Contact par les neurologues d'une association de patients (AFAF 1986) => identification du gène en 1996 (familles françaises, tunisiennes, cajuns, italiennes) par Koenig et Pandolfo.
Jean Louis Mandel. Collège de France 2005

VIH

Peter Piot. Collège de France 2010

Maladies rares

- **Ne découle pas d'une redéfinition du savoir** (peu de sens pour la nosologie)
- **Résulte du rôle croissant des patients ayant trouvé une écoute politique** (depuis environ 15 ans)
- **Emergence du patient expert**
- **Processus participatif** : Prof de santé, patients, familles, institutions
USA : > 1 200 associations (NORD National organisation for rare disorders)
Europe : 1673 associations (Eurordis European Organization for rare diseases)
En Europe = 25 millions de patients

Huyard C et al. How did uncommon disorders become « rare diseases » . History of a boundary objet. Sociology of health & Illness 2009, 31:463-477

Aymé S. Kole A, Groft S. Empowerment of patients : lessons from the rare diseases community Lancet 2008;371 : 2048-51

Médicaments orphelins

- Années 70 : dénonciation du désintérêt des compagnies pour le développement des "médicaments orphelins"
- Sentiment d'injustice et de manque de visibilité
- Rôle dans la régulation du marché des médicaments orphelins (ex. Mucoviscidose et antibiotique) Orphan drug act, 1982
- Rôle dans le soutien financier (recherche de fonds, mobilisation des médias – AFM Telethon)

Remerciements aux familles

Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome

**Prélèvements
Peau et sang**

Acknowledgements We are grateful to all of the families with HGPS who donated blood and skin samples, without which this study would not have been possible. We would also like to express our



Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome



ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank the individuals and their families who participated in this study and the doctors who referred the cases. The support of CFC International in facilitating the collection of patient samples is gratefully acknowledged. We are

De la participation à la prise de brevet

Un groupement de patients Co-inventeur d'un brevet dans le xanthome pseudo élastique

« *La preuve du rôle Croissant des patients* »

Francis Collins
2004

Science 2004; 305 : 1226

NEWS OF THE WEEK

GENETICS

Patient Advocate Named Co-Inventor On Patent for the PXE Disease Gene

In an apparent first, the lay leader of an advocacy group has been recognized as a co-inventor with four scientists on a gene patent. This is evidence, says Francis Collins, director of the National Human Genome Research Institute, of the increasing role patient groups are playing in research.

The work deals with a transporter gene, known as either *MRP6* or *ABCC6*, that causes a rare connective tissue disease called PXE (pseudoxanthoma elasticum). Sharon Terry, mother of two children with PXE and executive director of the group PXE International in Washington, D.C., is one of five inventors on a patent issued on 24 August by the U.S. Patent and Trademark Office. A diagnostic test should be available "by the end of the year," says Terry, and PXE International expects to offer it to its members by then.

PXE is not usually lethal, but the calcium buildup it causes in

tion led by Charles Boyd of the University of Hawaii, Honolulu. Although others had laid the groundwork for their studies, Boyd's group was first in a four-way race to publish 4 years ago (*Science*, 2 June 2000, p. 1565).



Hands on. After her two children were diagnosed with a rare disease, Sharon Terry helped scientists find the responsible gene.

Sharon and her husband Patrick Terry founded PXE International 8 years ago and quickly helped mobilize support for scientific studies on an international scale. Genetic researchers often get help from families affected by rare diseases, for instance, in obtaining tissue samples and collecting family data. But Sharon Terry says she did much more: "I extracted DNA, ran gels, read the gels," and helped write the paper announcing the

CAS N° 2

Les patients arbitres de l'innovation

Insuline et génie génétique

1978, contrat Eli Lilly et Genentech pour fabriquer une insuline sans impureté protéique par génie génétique

- **Investissement : 1 milliard de dollars**

1982 : Succès scientifique : première mise sur le marché (Humulin®) à large échelle d'un produit issu des nouvelles biotechnologies (insuline humaine biogénétique)

- **Prix de vente : 25 % de plus que les insulines classiques**

Une innovation pleinement réussie ?

Pureté contre maniabilité

Succès commercial : pas au rendez-vous
L'analyse retrospective montre que les patients étaient assez satisfaits de l'insuline de porc

1985 : Stylo à insuline de Novo (Novopen®)
Vente avec un prix de 30 % de plus par unité d'insuline : Succès commercial +++



➔ Augmentation de la place de Novo sur le marché mondial au détriment de Lilly

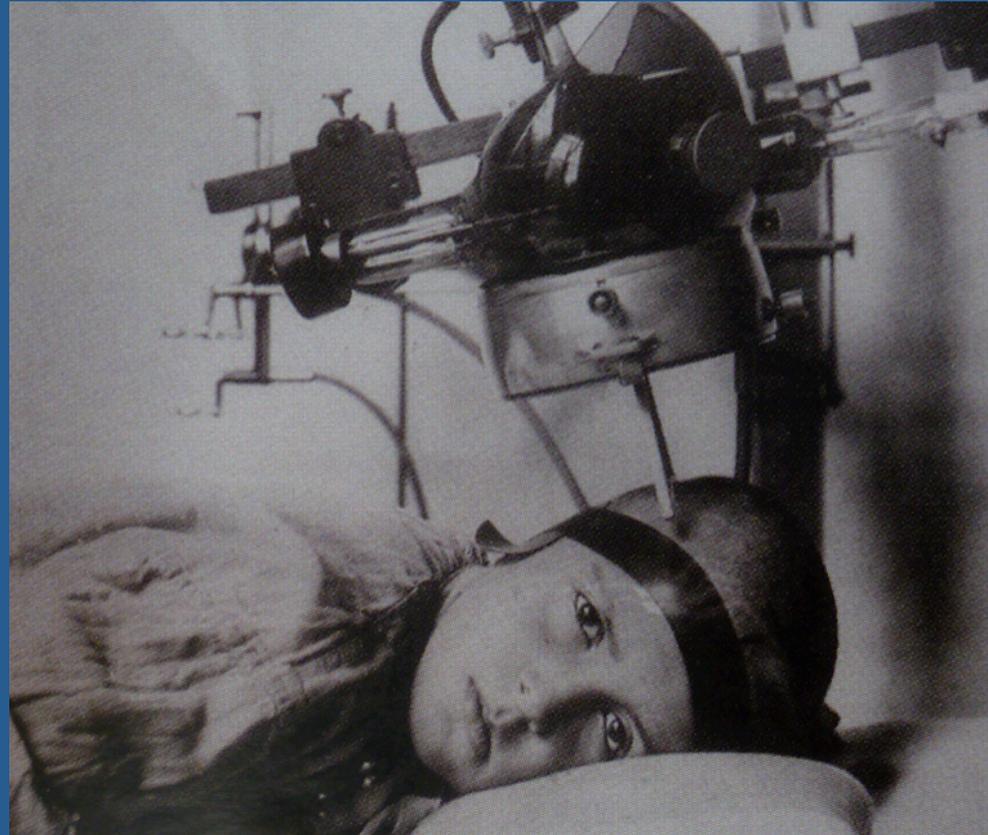
CAS N° 3

La crainte de l'innovation

Patients, journalistes, juges

Freins médiatisés : visibles et ancrés dans les mémoires

Radiothérapie des teignes



j 25

Thalidomide

Sédatif, antinauséux femmes enceintes

Commercialisation en 1957. Tératogène- malformation des membres, retrait en 1961



A nouveau sur le marché européen 2008 action sur l'angiogenèse

50 essais en cours aujourd'hui (*Nature Medicine* 2010)

Sang contaminé

Sang contaminé

(produits sanguins contaminés par le VIH sciemment dispensés.
France, Canada, Chine, USA,...)

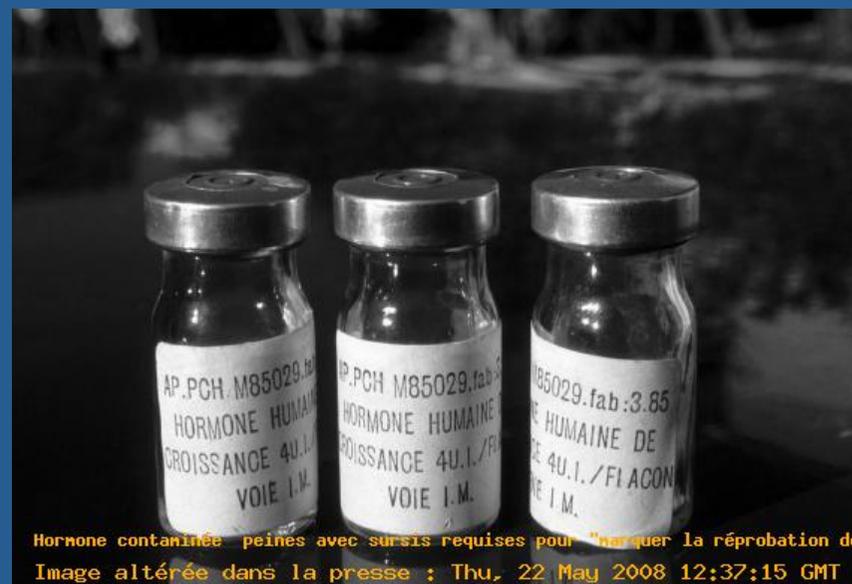


Hormone de croissance

Hormone de croissance (Growth Hormone – somatropine)

Extraction d'hypophyses
de cadavres et prions
pathogènes

1985 : cas de
Creutzfeldt-Jakob



Des responsabilités difficiles à saisir

Les victimes exigent des réparations

Malchance, ignorance, erreur, négligence, fraude, crime ?

- **Radiothérapie des teignes** : excès de confiance
- **Thalidomide** : évaluation préalable insuffisante; inefficience du modèle animal, défaut de surveillance post-marketing
- **Sang contaminé** : erreur humaine. Condamnation en justice
- **Hormone de croissance** ignorance des prions
Demande des familles / réponse des médecins
- **Vaccin et hépatite B** : le temps des juges

Le temps des juges

9 juin 1998.

Le tribunal de Nanterre condamne SKB à verser des indemnités provisionnelles à des « victimes du vaccin » atteinte de sclérose en plaque.



« Le vaccin a été le déclencheur de la maladie »

Avantages et risques de l'innovation

Une perception complexe

Pour notre jugement nous sommes dépendants des médias (scientifiques ou non)

les jugements scientifiques =

- exigent le temps de l'expertise
- connaissent des zones d'incertitudes (modélisables)

Les médias adoptent un rythme rapide (immédiat)

Le manque de standards d'acceptabilité commune des risques favorise les gestions émotionnelles et des décisions irrationnelles

Interaction médias grand-publics et scientifiques

**Invention de l'Insuline
Vaccination ROR (MMR)**

Peut-on croire les journaux ?

14 janvier 1922

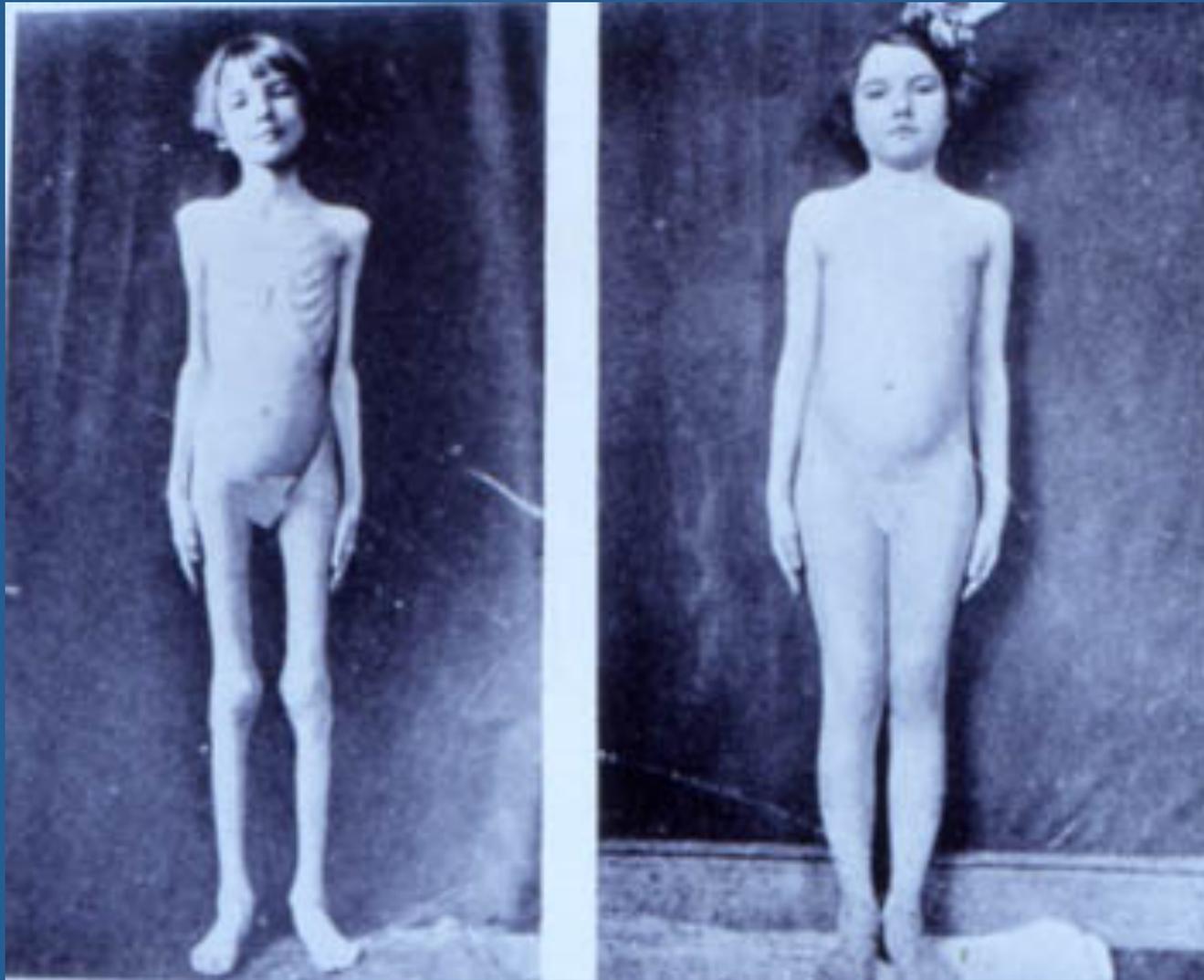
Premier article sur l'insuline dans le *Star* (quotidien de Toronto). Les chercheurs concernés jugèrent cette publication prématurée.

22 mars 1922

Le quotidien titre en une :
« Des médecins torontois sur la voie d'un traitement du diabète »

Puis, article dans la revue de la Canadian Medical Association





Fin 1922 : American medical Association

Les résultats « *rappellent le boniment des enchanteurs des vendeurs d'huile de serpent et d'élixirs miraculeux qui vantaient leurs drogues sur la place du village. Mais cette fois il s'agit de témoignage scientifiques prudents et altruistes qui n'ont rien à vendre : c'est absolument véridique* ».

Vaccination ROR et autisme

Left: 11 September 2005
Below: 2 April 2006

MMR scare doctor faces list of charges

Schoolboy, 13, dies as measles makes a comeback

Fresh doubts cast on MMR study data
Court told of contamination fear

Just how much 'new research' can we trust?

Scientists desert MMR maverick

Doctor discredited over 'flawed' autism claims

Above left: 25 April 2004
Above right: 21 May 2006
Left: 7 March 2004
Below: 22 February 2004 (turn from splash)

THE LANCET

Search for in All Fields

Home | Journals | Collections | Audio | Conferences | Education | The Lancet Series | Information

The Lancet, [Volume 351, Issue 9103](#), Pages 637 - 641, 28 February 1998
doi:10.1016/S0140-6736(97)11096-0 [Cite or Link Using DOI](#)

[< Previous Article](#) | [Next Article >](#)

This article was retracted

RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Dr [AJ Wakefield](#) FRCS [a](#), [SH Murch](#) MB [b](#), [A Anthony](#) MB [a](#), [J Linnell](#) PhD [a](#), [DM Casson](#) MRCP [b](#), [M Malik](#) MRCP [b](#), [M Berelowitz](#) FRCPsych [c](#), [AP Dhillon](#) MRCPsych [a](#), [MA Thomson](#) FRCP [b](#), [P Harvey](#) FRCP [d](#), [A Valentine](#) FRCP [e](#), [SE Davies](#) MRCPsych [a](#), [JA Walker-Smith](#) FRCP [a](#)

Summary

Background
We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods
12 children (mean age 6 years [range 3–10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain.

RETRACTED



26 juin 1997

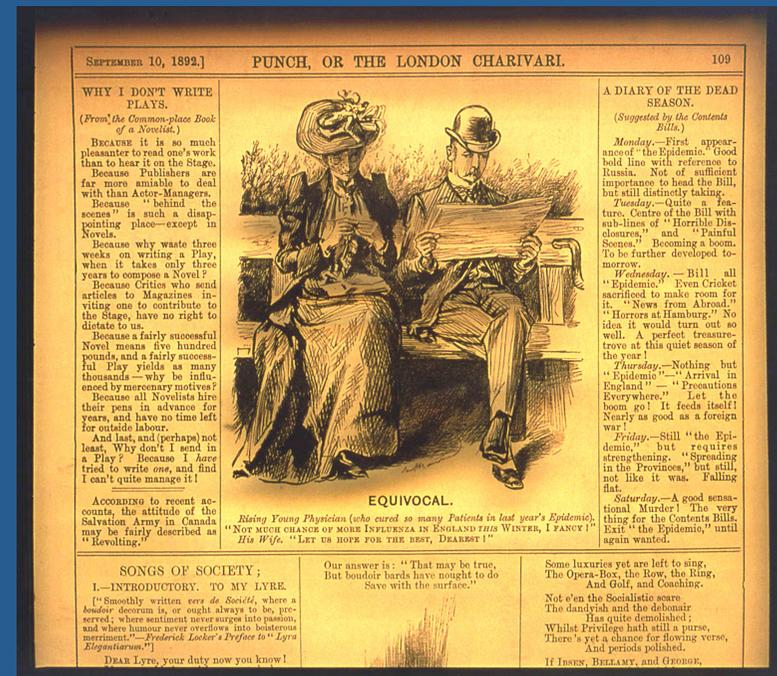
Le vice-président Al Gore accorde la liberté d'accès à la banque de données MEDLINE par l'intermédiaire de l'interface PubMed

NCBI Director David Lipman (far left) coaches Vice President Gore (seated) as he searches PubMed. NIH Director Harold Varmus (center) and NLM Director Donald Lindberg (far right) look on.

Nouveaux défis de l'information l'info épidémiologie

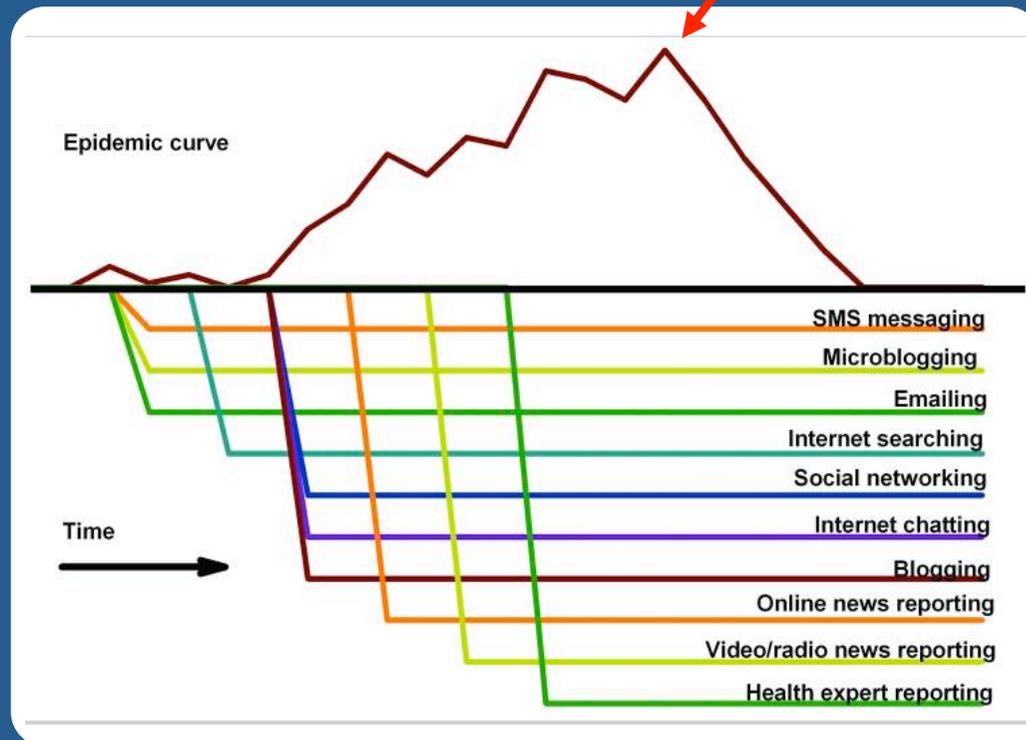
Science de l'élaboration et la diffusion de l'information par voie électronique, et notamment Internet, dans le but d'informer ou d'éclairer les acteurs ou politiques de santé publique

D'après Eysenbach 2007



London Charivari 1892

Virus (microbiologie)



Facteurs humains

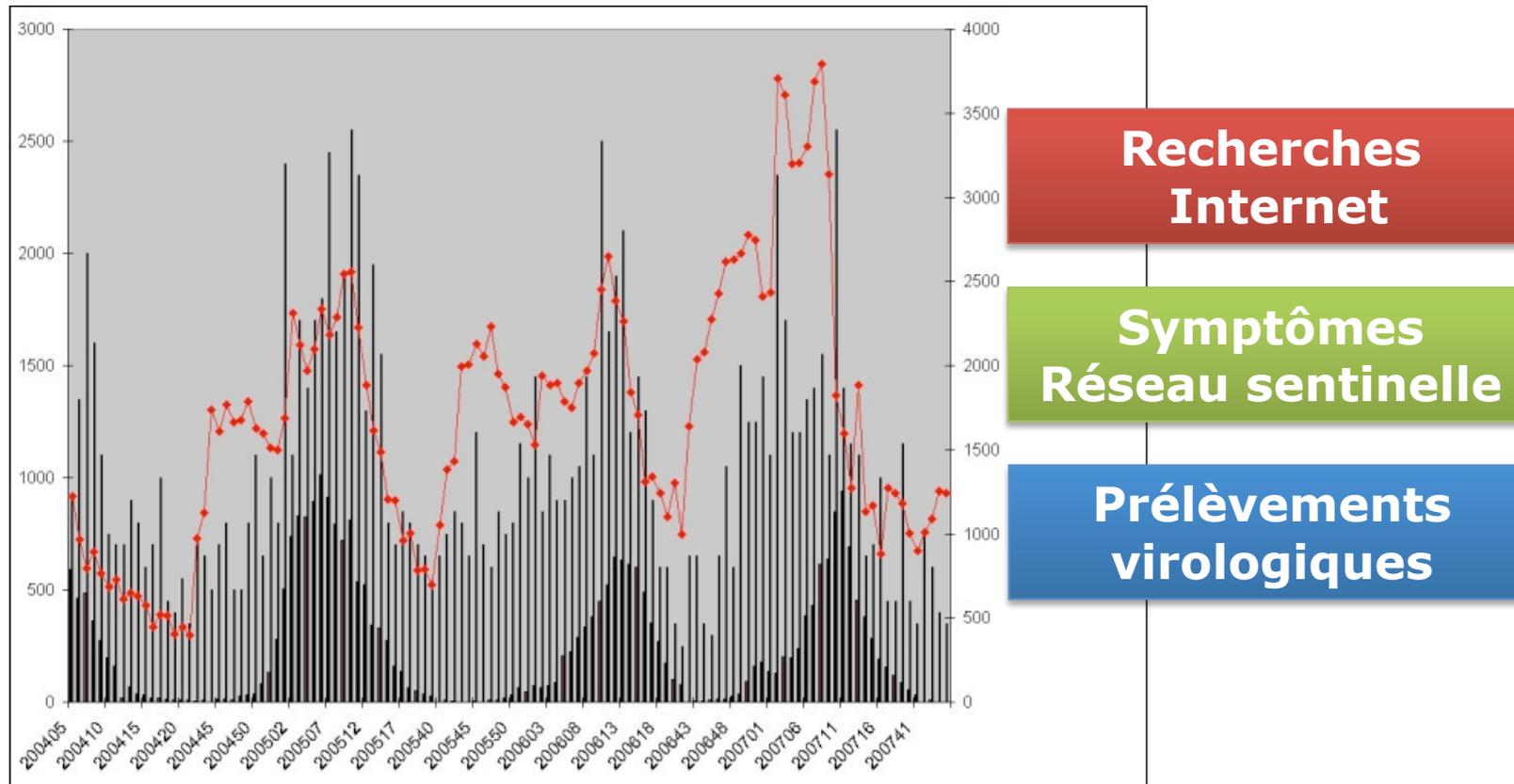
Patients

Médias

Professionnels
de santé

Temps

L'agrégation : du désordre à l'ordre



Relationship between information demand (searches on Google), flu cases, and influenza-like illnesses reported by sentinel physicians. Partial data from a five-year prospective study harvesting search and click data from Google 2004-2007 (Eysenbach 2007, presented at AMIA Annual Fall Symposium, Chicago 2007, method as described in [1])

From: **J Med Internet Res. 2009 Jan-Mar; 11(1): e11.**
Published online 2009 March 27. doi: 10.2196/jmir.1157.

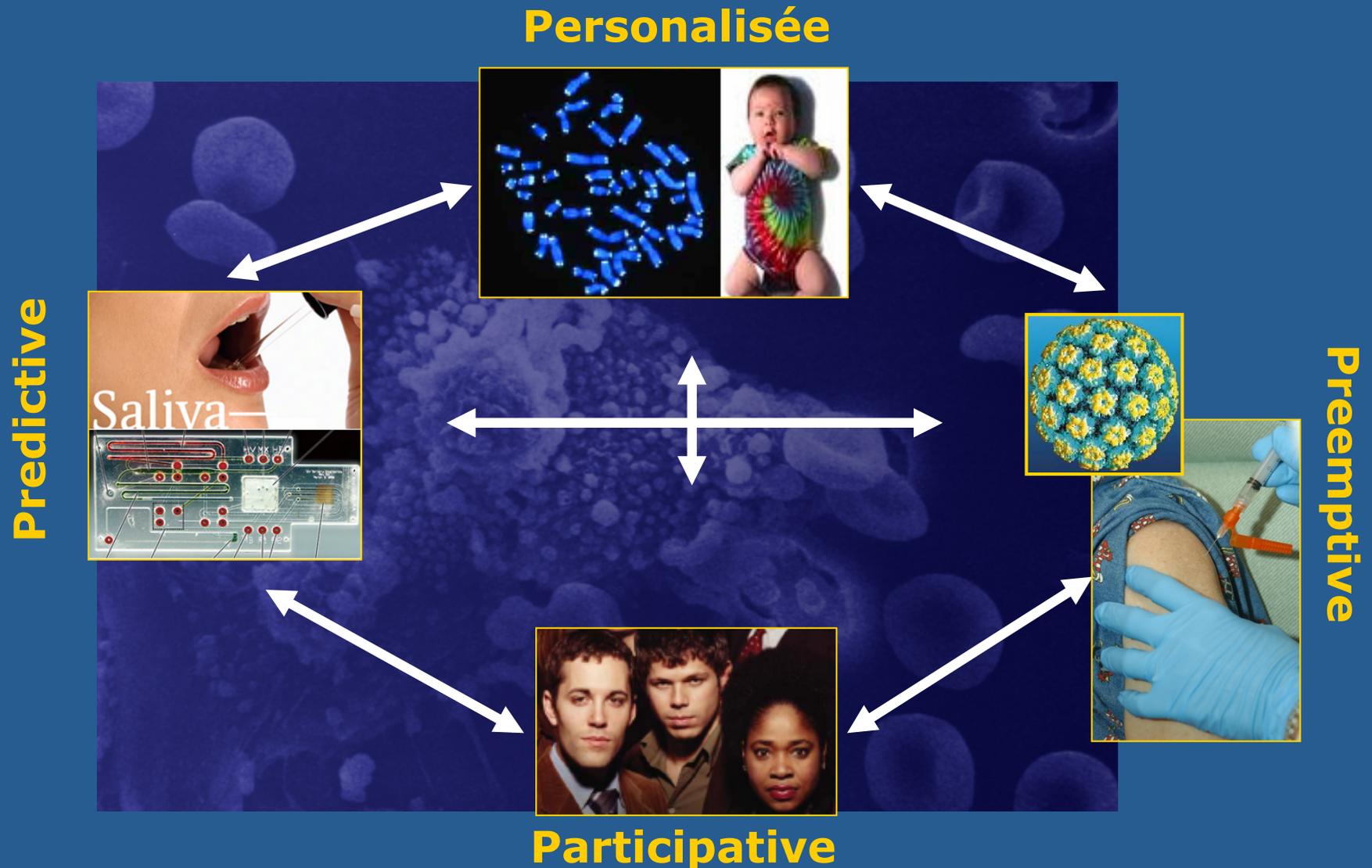
5

la médecine du XXI^e siècle

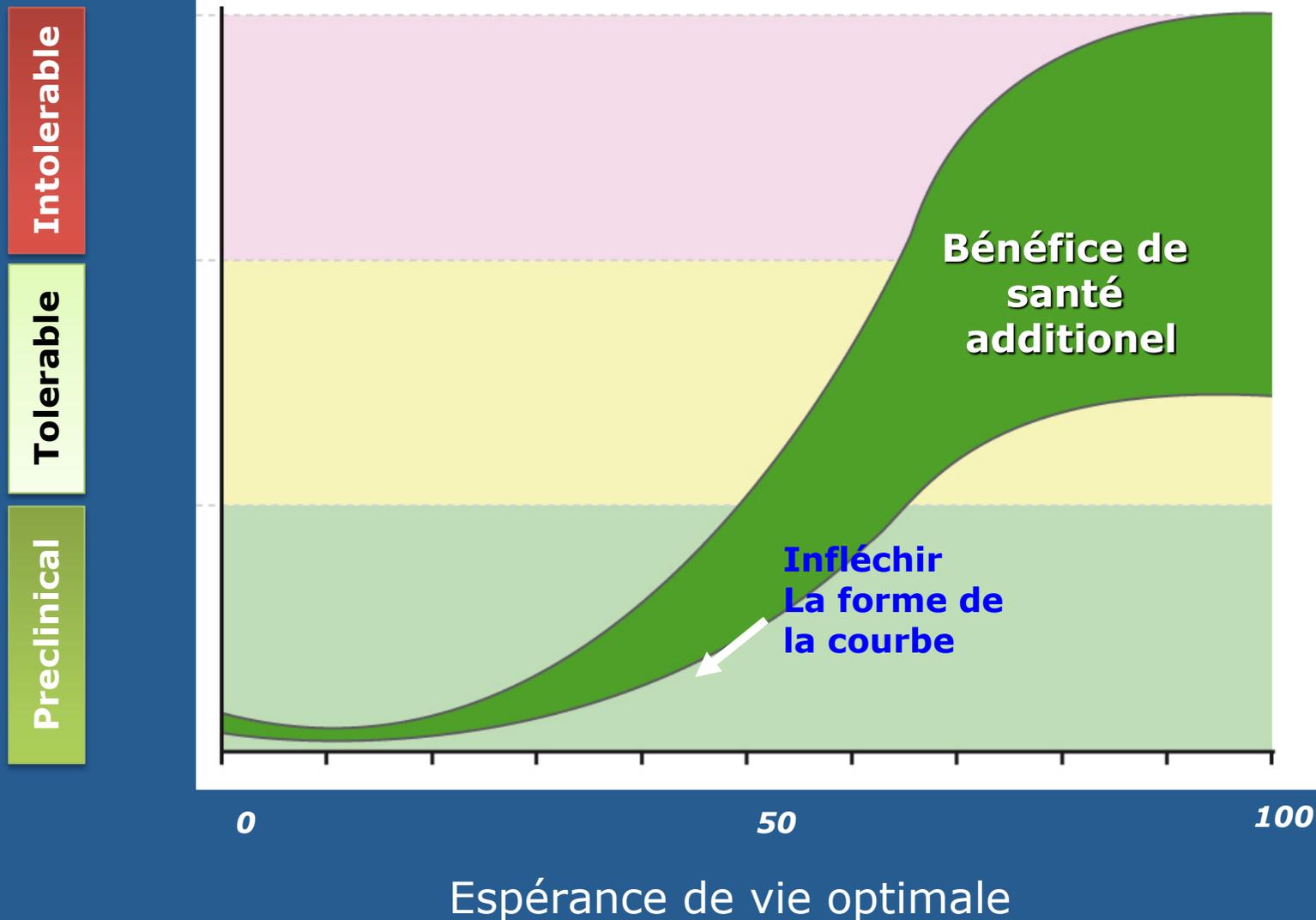
Les facteurs humains,
acteurs du scénario

Les quatre piliers de la médecine future

d'une médecine curative à une médecine preemptive



Réduire la sévérité de la maladie



Dépistage et biomarqueur

Le biomarqueur permet une détection à un stade moins avancé de la maladie

Utile, si le traitement efficace et validé existe de problématique complexe dans le cas contraire

Exemples

- Mesure de la pression artérielle
- Sérologie HIV
- Dosage PSA

Mesure de la pression artérielle



1960-1970

Etude des vétérans
Efficacité des diurétiques

Summary of the MORTALITY EXPERIENCE
of the N.W. MUT. LIFE INS. CO.,
with respect to SYSTOLIC BLOOD PRESSURE.

| PERIOD. | No. RISKS. ACCTD. RENTS | AGES (INC) | BP MM. HG. RANGE AV. | OTHER IMPT. | MORTALITY TO AUG 1 1915. AS A TABLE | | |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------|----------------|--|------------|--------|
| | | | | | 100% | 300% | % |
| Aug. 1 1907 to Aug. 1 1910 | 2650 821 | 40-60 | 140-149 142 | — | | | 23.6 |
| Aug. 1 1907 to Aug. 1 1915 | 302 | 40-60 | 150-160 162 ⁸ | None | | | 127.00 |
| | 288 | 40-60 | 170 171 | None None | | | 280.41 |
| Nov. 1911 to Aug. 1915 | 1274 | 40-60 | 160 | None | | | 220.11 |
| | 956 | 40-60 | 165 | None | | | 263.74 |
| 1907-1910 (INC) | 200 | 40-60 | 108 & UNDER. | — | | | 47.00 |
| Nov. 1911 to Aug. 1915. | 427 | 40-60 | 106-110 | — | | | 65.00 |
| | 433 | 16-39 | 100 & UNDER. | — | | 3 DEATHS. | |
| | 60 | 40-60 | UNDER. | — | | No DEATHS. | |

TABLE X.



1896 Riva Rocci

1915-1917

« Plus forte est la pression
Plus grand est le risque »

Mesure de la pression artérielle



Summary of the MORTALITY EXPERIENCE
of the N.W. MUT. LIFE INS. CO.,
with respect to SYSTOLIC BLOOD PRESSURE.

| PERIOD. | No. RISKS. ACCTO. REITS | AGES (INC) | B.P. Mm. Hg. | | OTHER IMPT. | MORTALITY To Aug 1 st 1915. IS A TABLE | | |
|---------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------|------------------|----------------|--|------|--------|
| | | | RANGE | AV. | | 100% | 300% | 500% |
| Aug. 1 st 1907 to | 2650 | 40-60 | 140-149 | 142 | — | | | 93.6 |
| Aug. 1 st 1910 | 821 | 40-60 | 150-160 | 152 ⁸ | — | | | 127.00 |
| | 502 | 40-60 | | 170 | NONE | | | 280.41 |
| | 288 | 40-60 | | 171 | ONE NONE | | | 302.16 |
| Aug. 1 st 1907 to | 1274 | 40-60 | | 160 | NONE | | | 220.11 |
| Aug. 1 st 1915 | 956 | 40-60 | | 165 | ONE NONE | | | 263.74 |
| Nov. 1911 Aug. 1915 | 495 | 16-39 | | 150 | NONE | | | 143.61 |
| 1907-1910 (INC) | 200 | 40-60 | 108 & UNDER. | | — | | | 47.00 |
| | 427 | 40-60 | 106-110 | | — | | | 65.00 |
| Nov. 1911 to Aug. 1915. | 433 | 16-39 | 100 & UNDER. | | — | 3 DEATHS. | | |
| | 60 | 40-60 | | | — | No DEATHS. | | |

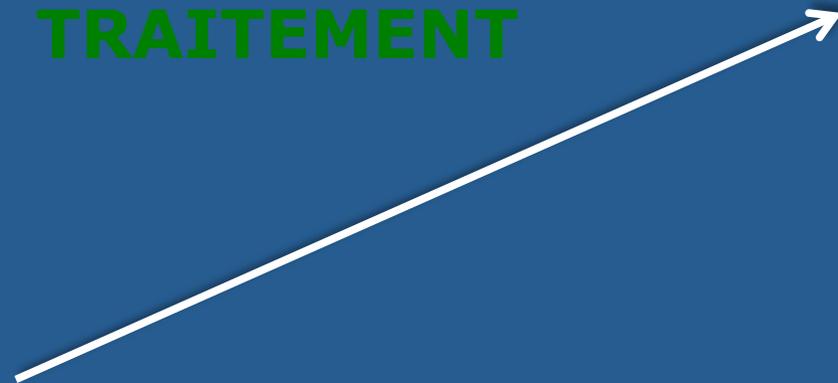
TABLE X.



PREEMPTION

TRAITEMENT

EXCLUSION



Sérologie VIH



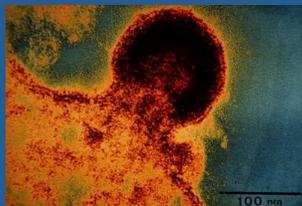
2010 en France :
dépistage
population adulte



1987 AZT



1985-1986
Premières sérologies



1983
découverte VIH

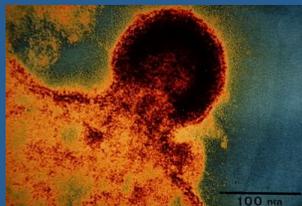
Sérologie VIH



**CHIMIO
PROPHYLAXIE**



TRAITEMENT



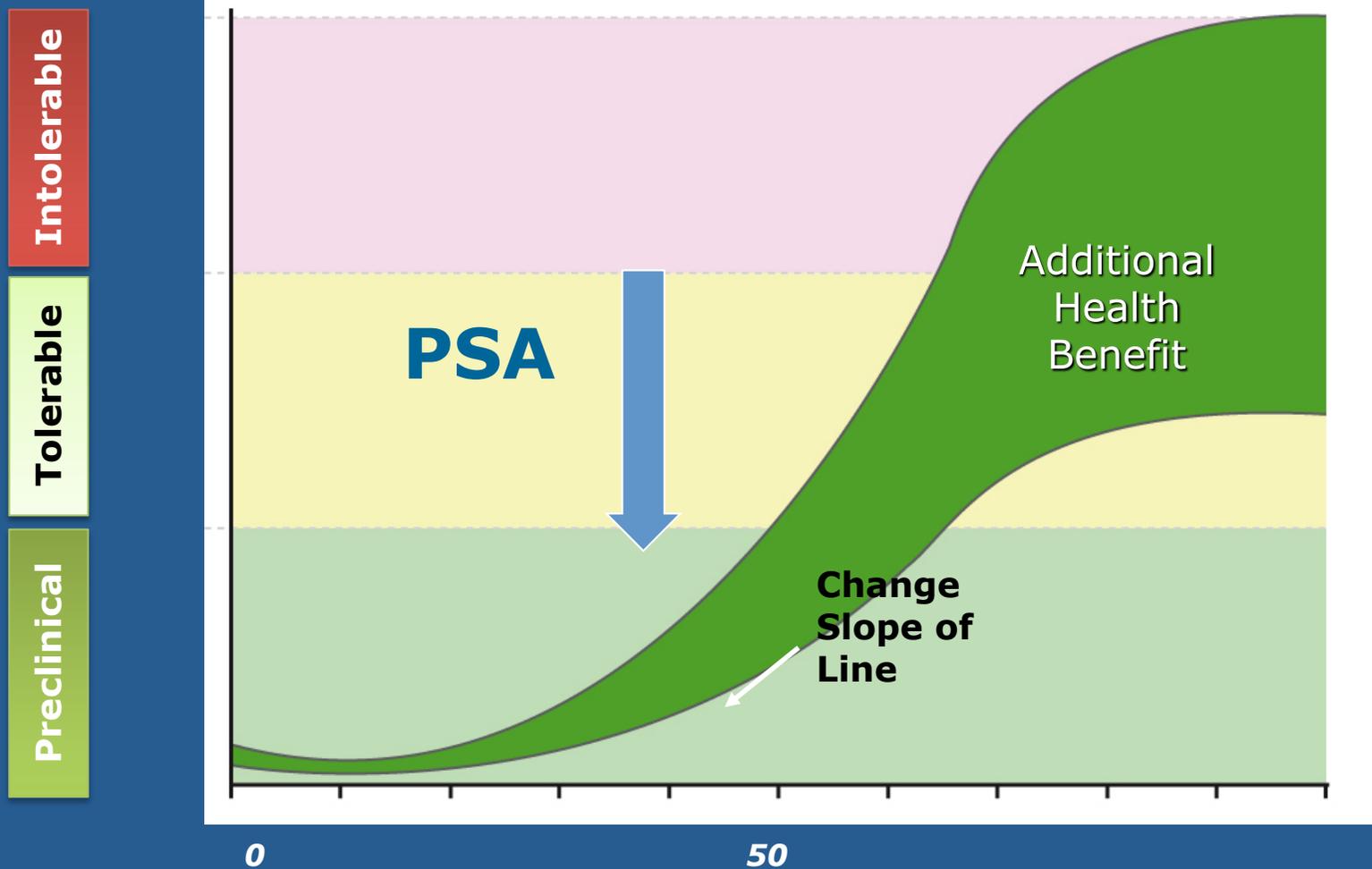
STIGMATISATION

EXCLUSION

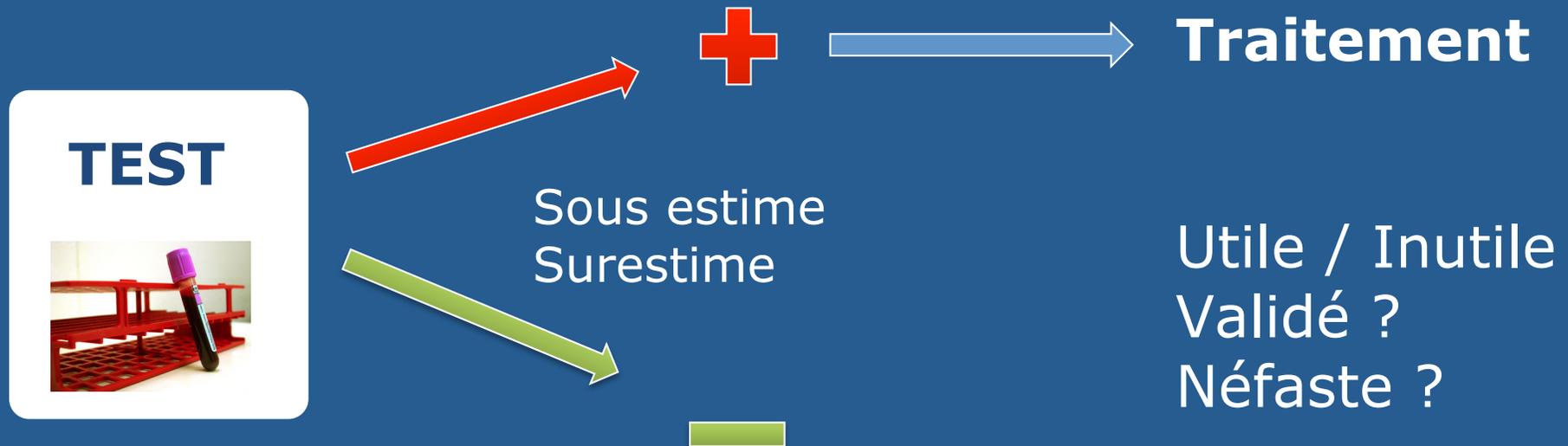


Réduire la sévérité et biomarqueurs

Exemple controversé du PSA



Dépistage cancer prostate par dosage du PSA



Quelle Information préalable ?

Qui demande le test : patient ou médecin ?

Dosage du PSA : interaction Médecins/Patients

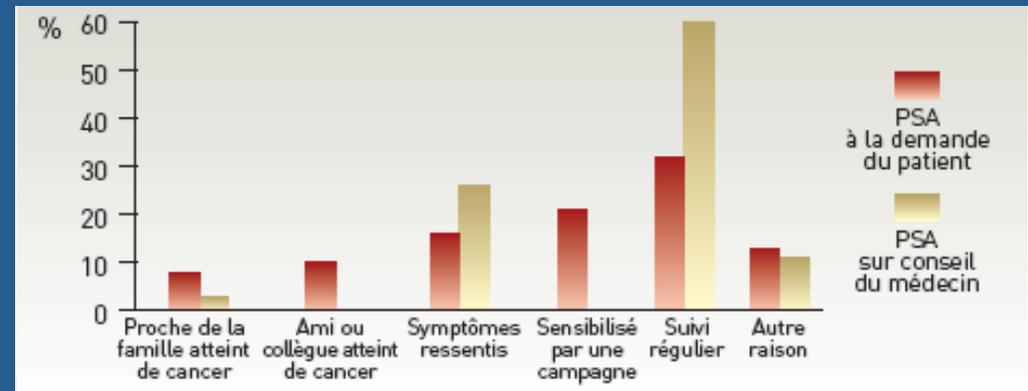
PUBLIC

Raisonnement médical
professionnel

Pression juridique
Incitation - campagne

Vécu du patient

PRIVE



Famille + amis + campagne > 40 %

PSA : disponible en auto-test

Sur Internet
à moins de 20 euros

PSA TEST

Prix : 18,95 €

Quantité:

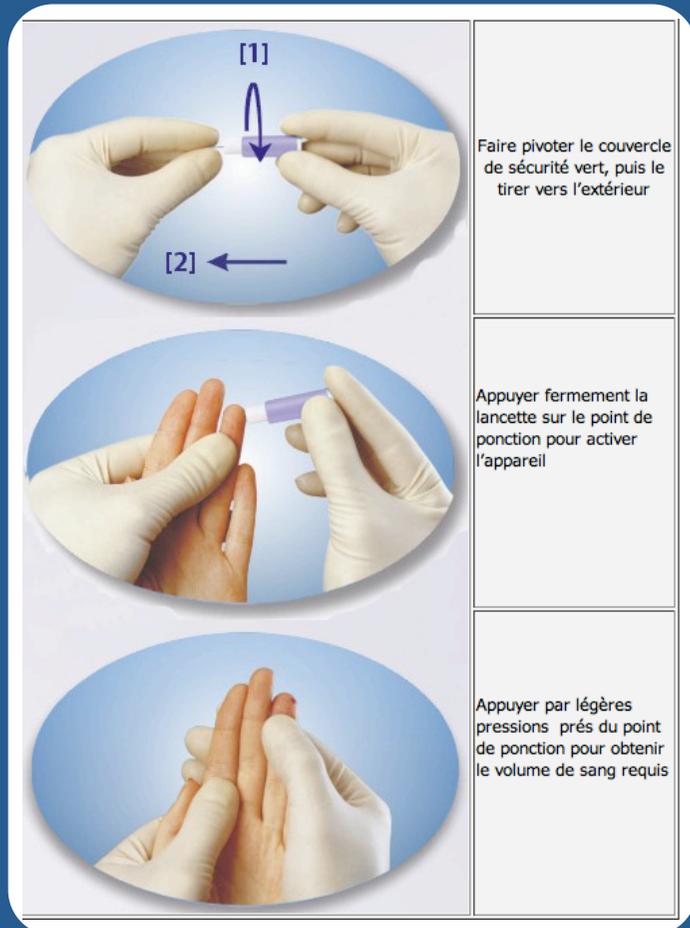
[Achetez](#)



Caractéristiques:

Ce test PSA est plus rapide que les tests effectués en clinique. Grâce à notre test PSA, vous pouvez effectuer le test à domicile et obtenir des résultats immédiats.

- Résultats précis en 5 minutes
- Echantillon: sang, serum ou plasma
- Quantité 4 ng/ml
- Facile à utiliser- tout inclus
- Expédition discrète et rapide



Auto-tests

« Un phénomène nouveau qu'on ne peut ignorer »

- Disponibles sans prescription
- Environ 25 situations médicales
 - Cholestérol, diabète, maladies rénales, infection urinaire, HIV, Chlamydia, cancer de la prostate
- Sensibilité – sensibilité mal connues
- Fréquence d'utilisation peu connue (serait fréquente en Hollande)
- Impact sur les comportements mal connu

« Impossible de dire si les autotests doivent être encouragés ou pas »

Auto test VIH et autodiagnostic

POUR

Elargissement du nombre de sujets connaissant leur statut

Meilleur accès au traitement par le diagnostic précoce

Utilisation para-médicaux

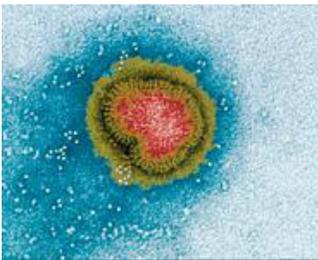
CONTRE

Pas de conseil

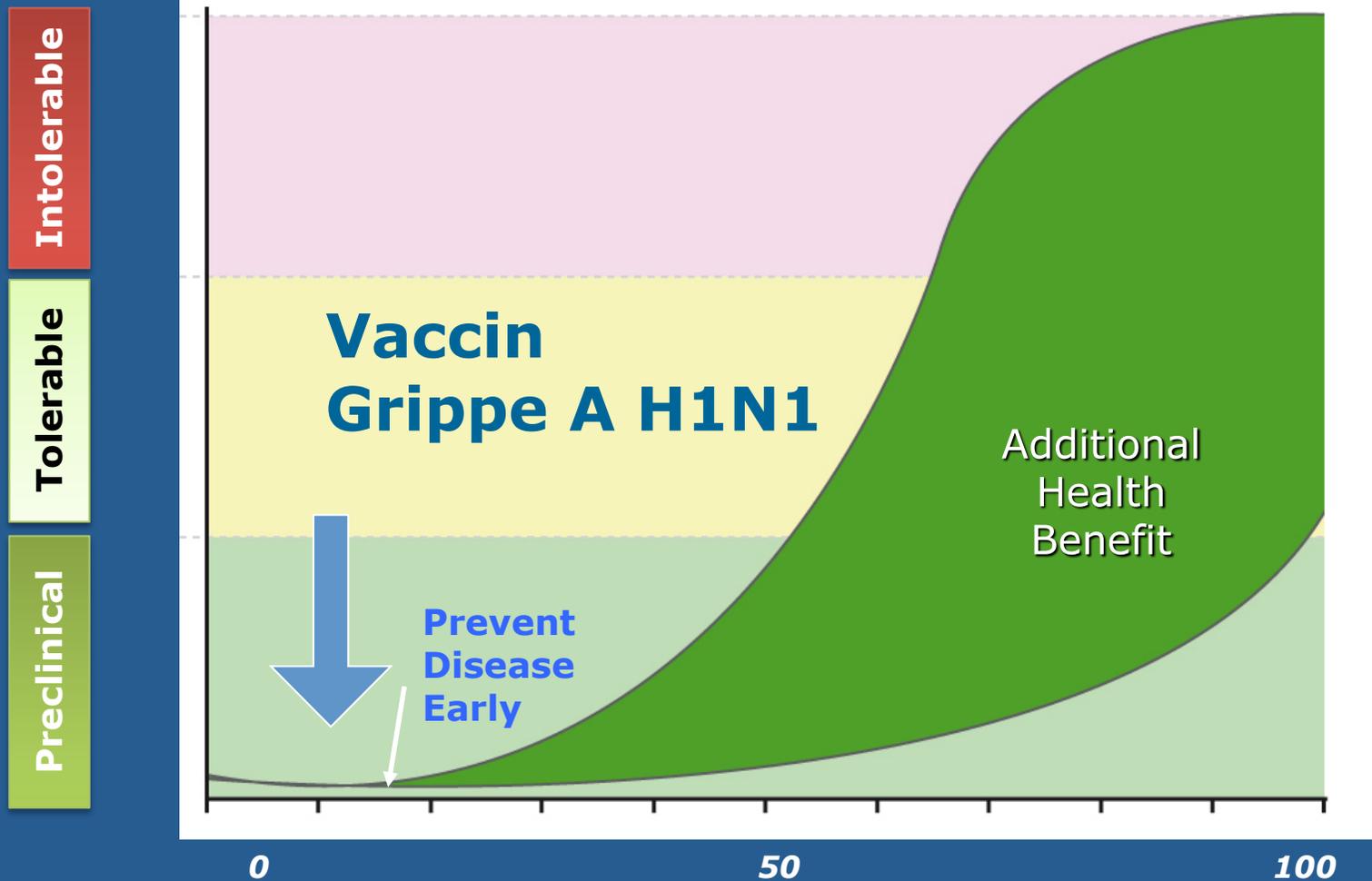
Erreur technique

Fiabilité ?

Rôle de tiers (assureurs, proches) ?

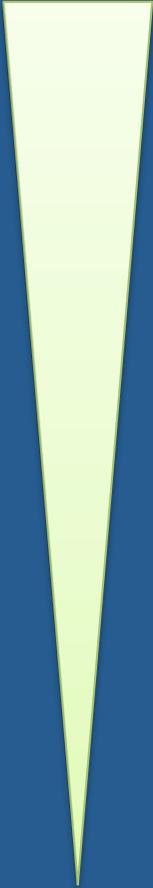


médecine préemptive l'observance en question



Chronologie A(H1N1) - 2010

ACCEPTATION



1: Crainte épidémie => attente du vaccin

2: Délai de fabrication

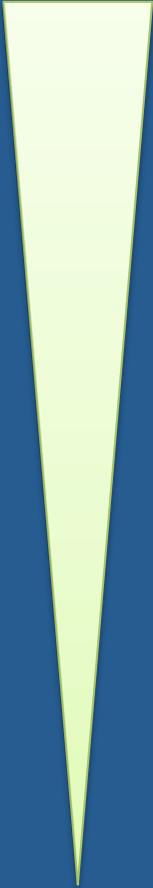
Isolement souche, envoi OMS,
fabrication, avis réglementaire,
commercialisation

3 : Evolution des attentes

.....

Chronologie A(H1N1) - 2010

ACCEPTATION



1: Crainte épidémie => attente du vaccin

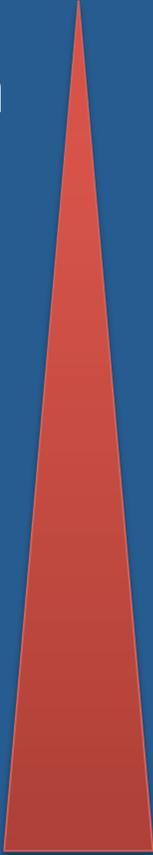
2: Délai de fabrication

Isolement souche, envoi OMS,
fabrication, avis réglementaire,
commercialisation

3 : Evolution des attentes

Doutes de sécurité

Virulence virus < forte que prévue



REFUS

Couverture vaccinale A(H1N1)

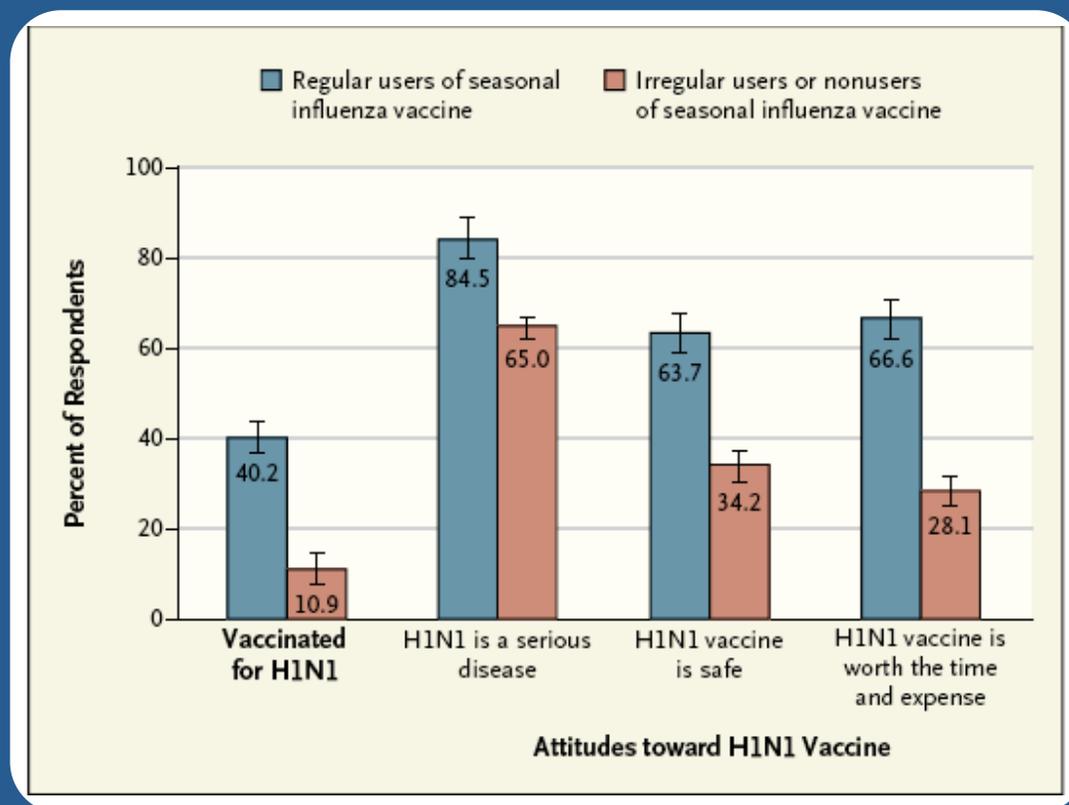
Au total : faible % de personnes vaccinées

- Stocks vaccins non utilisés
- Pas assez de professionnels vaccinés
Ni pour se protéger eux mêmes, ni pour éviter de transmettre la maladie

| | | |
|-----------|-------|---|
| Belgique | 7 | % |
| France | 8,5 | % |
| Allemagne | 10 | % |
| USA | 20-23 | % |
| Pays-Bas | 32 | % |

| | | |
|--------|---------|------|
| Canada | Norvège | 45 % |
| | Suède | 64 % |

Attitude du public - vaccin H1N1



- Un impact des mouvements antivaccinaux ?
- Surtout l'expérience personnelle passée

Acceptation vs technique

“Améliorer l’acceptation du public pour la vaccination pourrait être plus difficile que de relever les défis techniques pour produire rapidement de grandes quantités de vaccins sûrs et efficaces”

“La science qui pourrait nous clarifier la manière avec laquelle nous devons informer et motiver le public est gravement sous développée.

Sans cette connaissance il sera impossible de transformer les avancées biomédicales en actions concrètes”

- 1- Harris K et al. Influenza Vaccine – Safe, Effective and Mistrusted. N Engl J Med 2010 24 nov
- 2- Rand influenza tracking survey. 4 mars 2010. NEJM 2010

Encadrer les facteurs humains par la régulation ?

Vaccins : de la pédagogie à l'obligation

- Information et conflits d'intérêts
- Obligation : patients \neq professionnels

Autotests : intervenir à quel niveau ?

- information
- fabrication
- commercialisation (vente Internet)

Dispositifs médicaux

- la situation actuelle est-elle satisfaisante ?

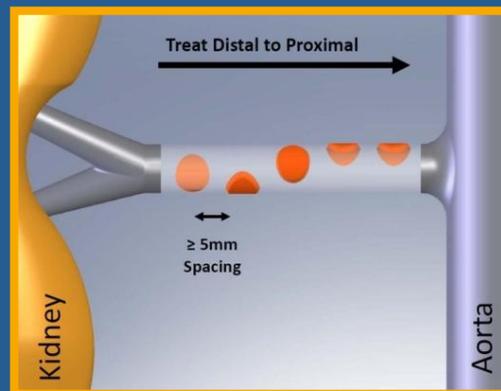
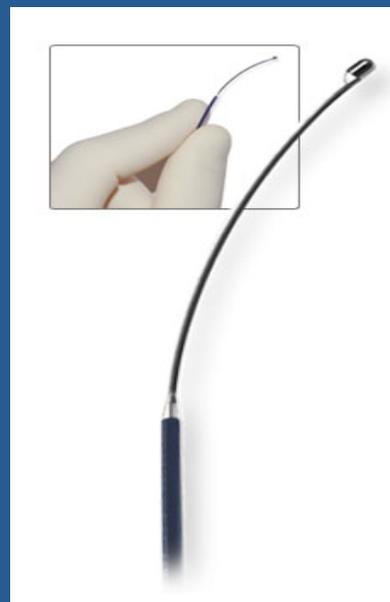
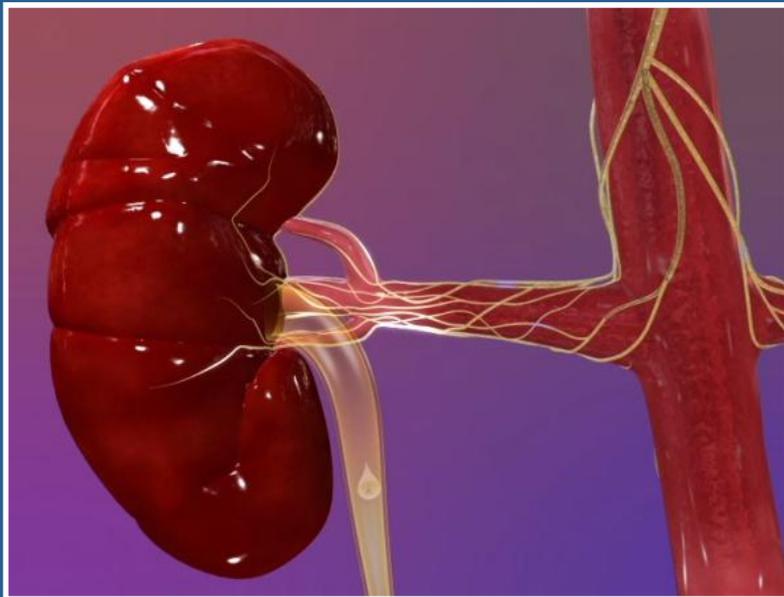
Innovation et dispositifs médicaux

- **Evaluations moins exigeantes que pour le développement du médicament**
- **Exemples :**
 - Appareils d'automesure tensionnelle
 - Ablation par radiofréquence :
Introduite en 2003 pour détruire le tissu tumoral hépatique
commercialisation rapide, sans procédure ni preuve solide,
grande liberté aux utilisateurs
Le cas de la dénervation rénale

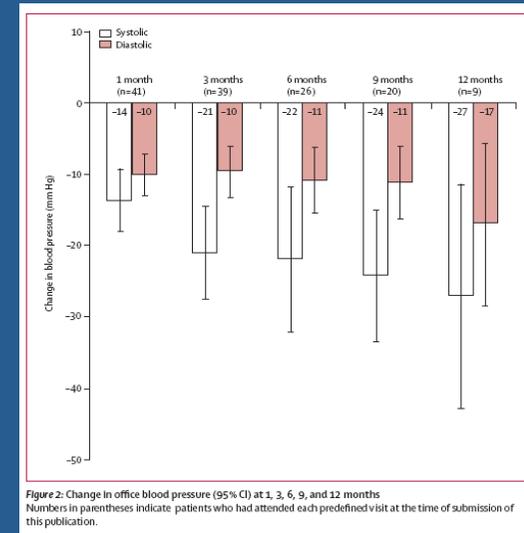
Mutsaerts E. Initial experience with radiofrequency ablation for hepatic tumours in the Netherlands. Eur J Surg Oncol 2003;29:731-34

Balliol collaboration. Surgical Innovation and Evaluation 1. Lancet 2009; 374: 1089-96

Symplcity Catheter System



Etude de preuve de concept



Douleurs abdominales

Complications sur 45 patients :

1 dissection de l'artère rénale

1 pseudoanévrisme au point de ponction fémoral

Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study *Krum H et al. Lancet 2009; 373: 1275–81.*

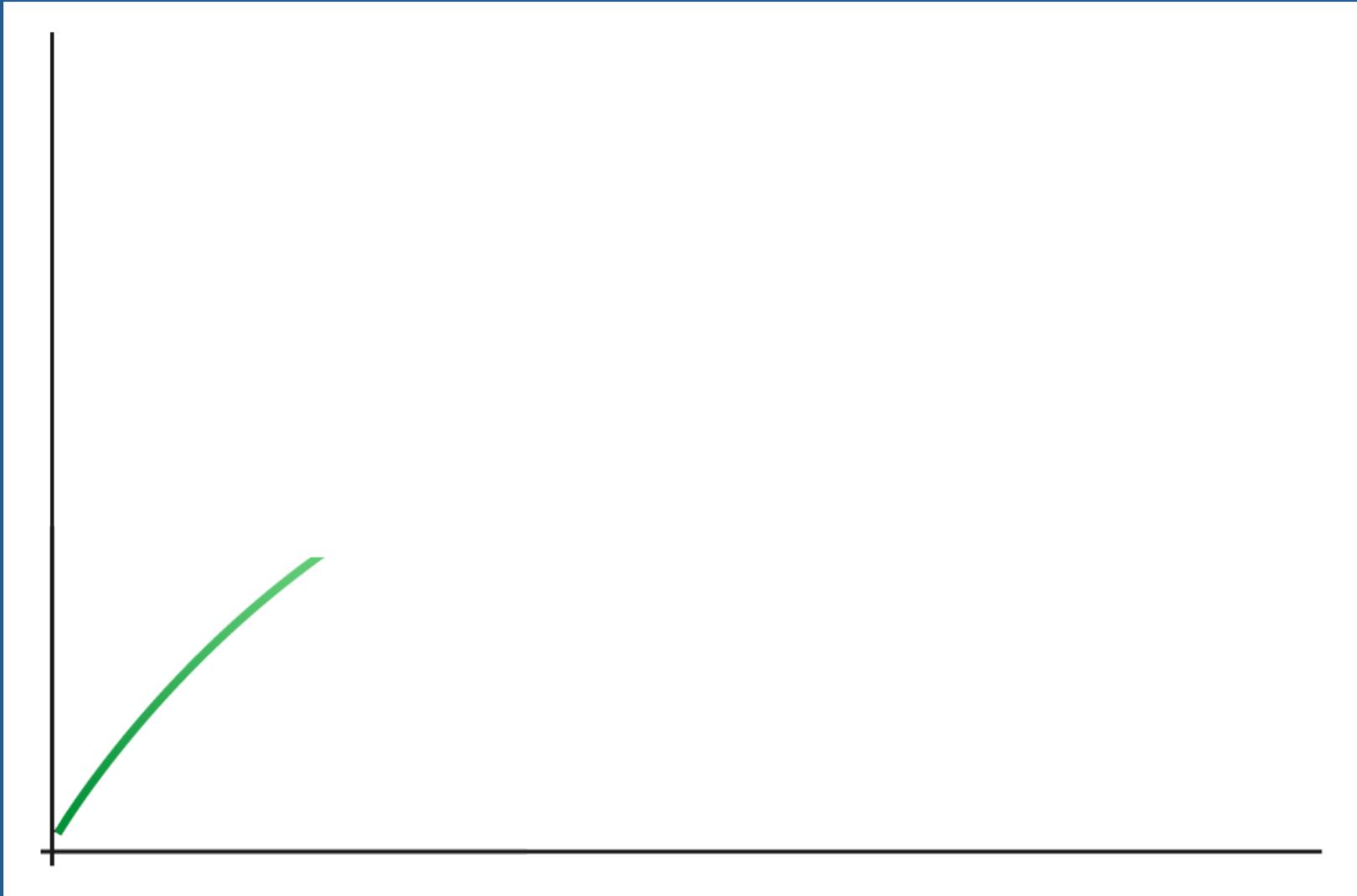


Commercialisation, mais

Une utilisation libre :

- quelle évaluation ?
 - quel suivi de sécurité ?
 - quelles indications ?
 - quels bénéfices ?
 - quels coûts ?
-
- Petit nombre de patients (n = 52)
 - Peu de recul (6 mois)
 - Faiblesses méthodologiques (Etude ouverte, traitement non standardisé, pas d'adaptation du traitement, mauvais critère de mesure (Office BP))
 - Absence de données de morbi-mortalité

Adoption d'une innovation

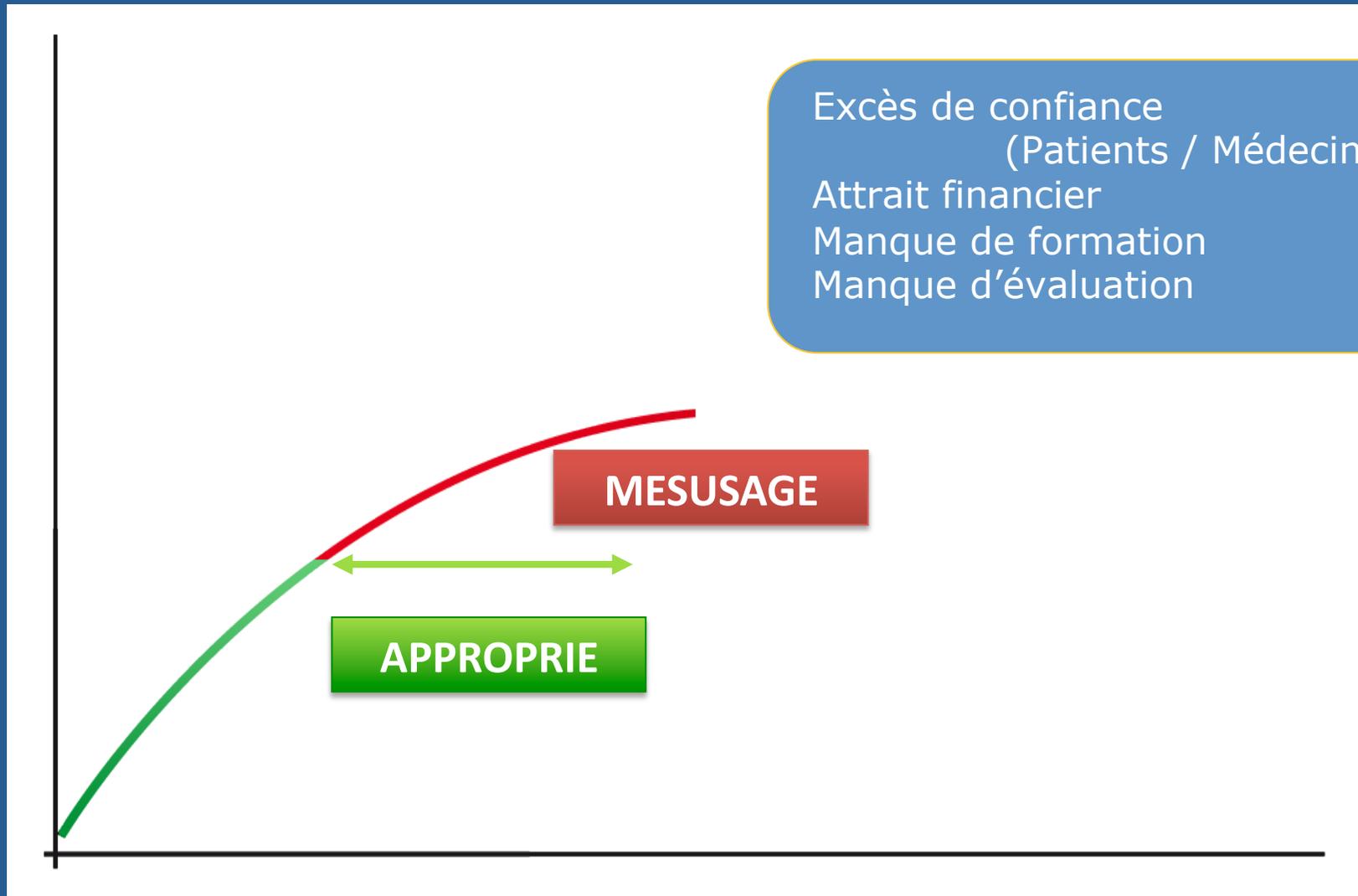


Adoption d'une innovation



temps

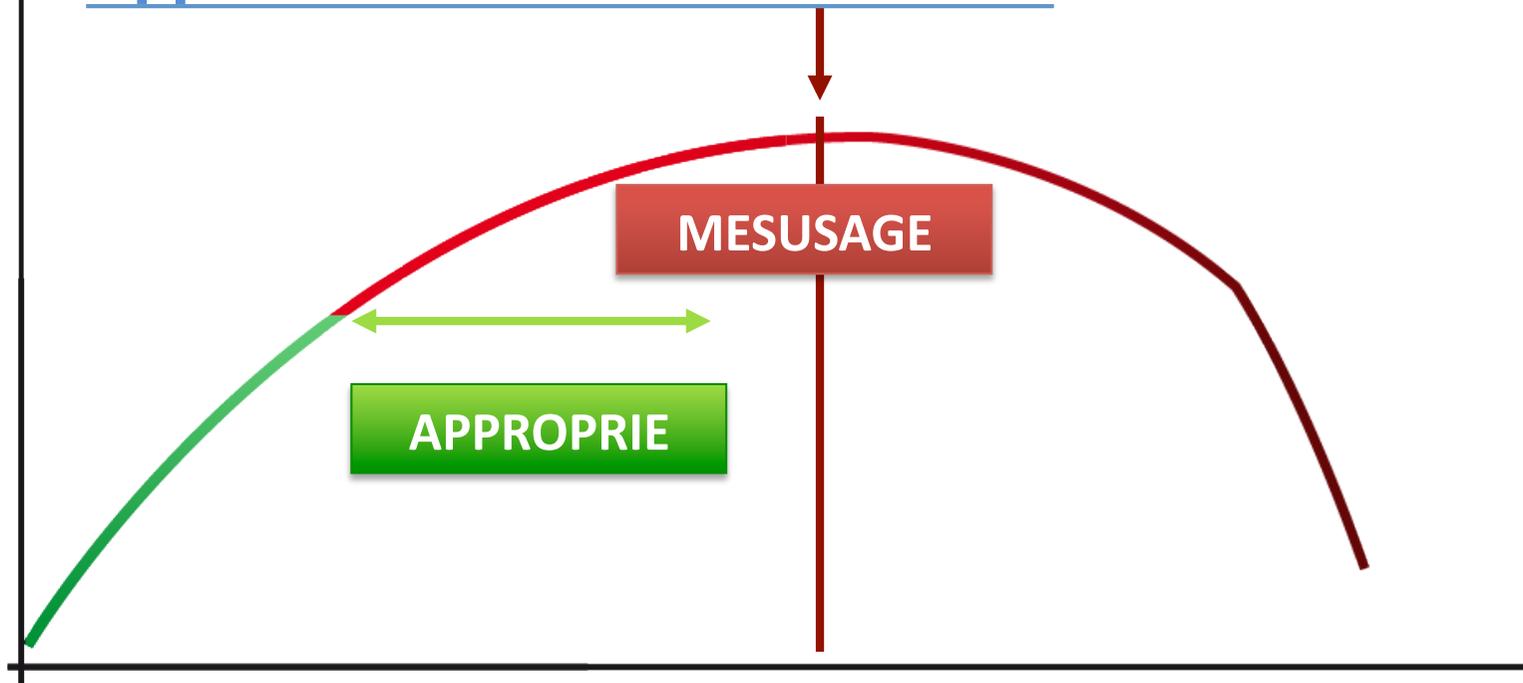
Adoption d'une innovation



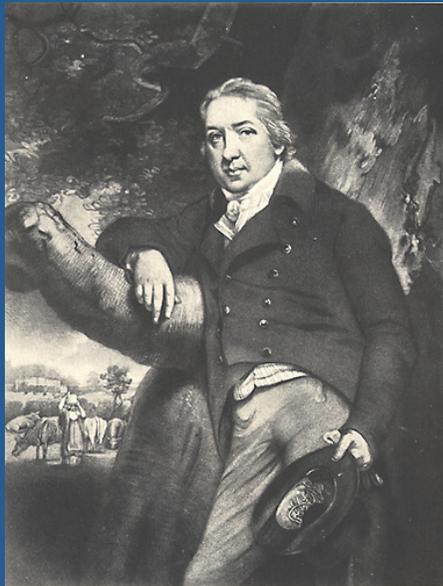
Disparition de l'innovation

RX vs Griséofulvine (10 ans !)
Sympathectomie vs médicaments CV
Stenting vs Traitements CV

Apparition d'un traitement alternatif



En conclusion



Eradication de la Variole Arrêt de la vaccination : 1980
Cours Collège de France. Nicolas Postel-Vinay. 5 avril 2011