

**Collège de France**  
Chaire d'innovation technologique Liliane Bettencourt  
Cycle d'enseignement 2011 du Professeur Elias Zerhouni

## **Impacts des facteurs humains sur les innovations biomédicales**

*Enseignement du Pr. Elias Zerhouni*  
*Séminaire 1. - Mardi 5 avril 2011*  
*Intervention du Dr. Nicolas Postel-Vinay*

Après une introduction, le Pr. Elias Zerhouni a demandé au Dr. Nicolas Postel-Vinay de présenter les éléments du débat sur l'impact des facteurs humains sur les innovations biomédicales telles qu'envisagées dans les cours précédents. L'exposé a été suivi d'échanges avec la salle avec la modération du Pr. E Zerhouni.

### **Introduction**

On entend par facteurs humains la contribution humaine au déroulement d'un événement ou d'un processus. Cette définition est utilisée aussi bien dans le domaine des ressources humaines, que ceux des sciences de l'éducation ou de l'accidentologie.

L'innovation réussie, comme il a été exposé dans les cours précédents, relève d'un double processus qui commence par une création puis se concrétise par une acceptation du marché, les deux étapes étant intimement liées. Du côté de la création, se situe le rôle des entrepreneurs, des chercheurs, des scientifiques ; du côté de l'acceptation du marché, celui des utilisateurs, en l'occurrence les médecins et les patients. Ces deux types d'interlocuteurs peuvent, à la fois favoriser, ou au contraire, freiner l'innovation. Les chercheurs et les scientifiques ont été décrits par le Pr. Elias Zerhouni comme des « artistes » doués de créativité, d'énergie et de pouvoir de conviction. On remarquera ici qu'ils peuvent faire preuve, soit de rigueur, soit au contraire laxisme, voire de fraude, dans leur travail. Les utilisateurs, médecins et patients en l'occurrence, mettent en jeu des valeurs comme l'espoir, la crainte, la confiance, la défiance, et parfois même des sentiments d'injustice. Notre exposé

va se porter essentiellement sur le rôle des utilisateurs sur l'impact des innovations biomédicales, agissant soit comme un frein, soit comme un encouragement. Nous allons aborder successivement des exemples de l'influence de patients sur l'innovation, évoquer les craintes vis-à-vis de l'innovation, la place des facteurs humains dans ce que sera la médecine du XXIème siècle. Ce faisant, nous évoquerons les questions relatives à la médiatisation, à l'opportunité de mettre en place - ou non - des régulations et laisserons une place pour la discussion. Toutes les références bibliographiques sont mentionnées dans le support de cours (voir diapositives).

Rappelons d'abord la définition de l'*empowerment* qui est, selon la Banque Mondiale, « le 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 ». Cet *empowerment* est utilisé par les patients souvent regroupés en association. Les premières associations de patients se sont réunies pour revendiquer de meilleurs soins, des informations plus complètes (afin de faire des choix éclairés) et réclamer des droits. A ces aspects, disons revendicateurs, s'ajoute la capacité de solliciter la recherche, de contribuer à obtenir des fonds, de participer à des essais cliniques et même de collecter du matériel biologique.

Déjà au Collège de France, les enseignements précédents ont donné des exemples en ce sens : l'analyse de la surdité héréditaire comme l'a enseigné Christine Petit ; le décryptage génétique de l'ataxie de Friedreich (dans ce cas, Jean Louis Mandel dans son enseignement en 2005 au Collège de France a bien expliqué qu'au départ c'était une association de patients, l'AFAF qui avait contacté les neurologues en 1986. Ceci a débouché sur l'identification du gène en 1996 grâce à la contribution de familles françaises, tunisiennes, cajuns, italiennes, découvertes par Koenig et Pandolfo). Enfin, en 2009-2010, Peter Piot a retracé les grandes lignes de la lutte contre le VIH qui est exemplaire quant au rôle des patients.

### **Cas des patients favorisant l'innovation, l'exemple des maladies rares**

L'exemple particulier des maladies rares mérite attention. La notion de maladie rare découle du rôle croissant des patients et non d'une redéfinition du savoir médical ; elle n'a pas vraiment de sens nosologique. Il y a environ une quinzaine d'années ces patients ont trouvé une écoute politique. Certains sont devenus des patients experts, parfois pourvus d'une compétence plus grande sur la maladie rare donnée que celle d'un médecin non spécialiste. Leur intervention procède d'un processus participatif, avec la conjonction de professionnels de santé, de patients, de familles et d'institutions. Aux Etats-Unis, la *National Organization for Rare Disorders*, (NORD), réunit plus de 1200 associations et en Europe, la *European*

Organization for Rare Diseases (EURORDIS) réunit plus de 1600 associations regroupant 25 millions de patients. Un des axes de leur travail a été de dénoncer le désintérêt des compagnies pharmaceutiques pour le développement des médicaments dits orphelins (*Orphan drug*). Un sentiment d'injustice associé au constat de manque de visibilité a motivé ces patients à avancer. Aux Etats-Unis, le rôle des patients dans la régulation des marchés des médicaments orphelins a été exemplaire, débouchant en 1982 sur l'*Orphan drug Act*. Dans ce cadre, les associations ont joué un rôle dans le soutien financier notamment en mobilisant les médias pour rechercher des fonds. En France, on connaît par exemple le Téléthon piloté par l'AFM s'inspirant d'un processus nord américain.

La participation des patients dans les maladies rares est signalée dans les publications scientifiques comme dans ces 3 exemples colligés par Ségolène Aymé : le Germilne, le Recurent de novo et le Germlin mutations. Cette mobilisation s'est même concrétisée par la prise de brevet lorsqu'un groupement de patients a été reconnu co-inventeur dans le Xanthome pseudo-élastique. Cette étape a été décrite par Francis Collins des NIH en 2004 comme « la preuve du rôle croissant des patients »;

### **Cas des patients arbitrant les choix d'innovation**

Dans ce 2<sup>ème</sup> cas, les patients peuvent être arbitres de l'innovation et l'exemple de l'insuline produite par génie génétique est démonstratif à cet égard. En 1978, le laboratoire Eli Lilly s'est allié à la compagnie Genentech pour fabriquer par génie génétique une insuline 100 % pure, c'est-à-dire sans impureté protéique. Eli Lilly a investi 1 milliard de dollars pour cette recherche innovante. Cette démarche fut fructueuse puisqu'en 1982, apparaît sur le marché l'Humulin®, première insuline humaine issue des nouvelles biotechnologiques. Le laboratoire l'a mis sur le marché à un prix 25 % supérieur à celui des insulines classiques. Est-ce une innovation pleinement réussie ?

En fait, l'histoire ne s'est pas déroulée comme prévu car le succès commercial n'a pas été au rendez-vous. De façon rétrospective, on s'est rendu compte que les patients étaient finalement assez satisfaits de l'insuline de porc. Pendant ce temps, le fabricant danois Novo, mettait au point un stylo à insuline, un dispositif innovant dans la maniabilité quotidienne de l'administration du médicament et non pas dans sa composition même. Simplifiant la vie des malades, le stylo fut proposé en 1985 à un prix de 30 % de plus par unité d'insuline. Il connut un franc succès commercial car plébiscité par les patients. Ceci permit à Novo d'augmenter significativement sa place sur le marché mondial au détriment de Lilly. Dans cet exemple la démarche d'innovation portant sur le génie génétique s'est retrouvée concurrencée par une

démarche d'innovation toute différente dans la mise au point d'un dispositif. Le patient-consommateur a arbitré l'innovation.

### **Craindre l'innovation**

La crainte de l'innovation est dotée d'une grande visibilité médiatique et ne met pas simplement en jeu les patients ; journalistes et juges y aussi jouent un rôle. Comme l'illustrent les quatre exemples que nous allons voir, cette crainte de l'innovation reste dans les mémoires.

- La radiothérapie des teignes. Jusqu'à la seconde guerre mondiale la radiothérapie a été prescrite comme traitement des teignes (affection dermatologique d'origine parasitaire) sans suffisamment peser le risque lié aux rayonnements ionisants.

- L'affaire de la Thalidomide. Commercialisé en 1957, la thalidomide était un sédatif également proposé comme anti nauséux aux femmes enceintes. Elle s'est avérée tératogène et a été retirée du marché en 1961. (Fait remarquable, ce produit revient aujourd'hui sur le marché dans un contexte complètement différent en raison de propriétés intéressantes dans l'angiogénèse. Il existe une cinquantaine d'essais en cours, tenant compte des leçons du passé).

- L'affaire du sang contaminé. Elle est emblématique des craintes possibles des consommateurs vis-à-vis d'un système médical pris en défaut en délivrant des produits sanguins contaminés par le VIH.

- L'affaire de l'hormone de croissance, la Somatotropine, source de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Ces quatre exemples soulèvent une problématique de responsabilités difficile à appréhender, même pour les spécialistes. Dans chaque cas, les victimes demandent réparations, mais dans le mécanisme des différents exemples cités quelle fut la part des facteurs humains ? S'agissait-il de malchance, d'ignorance, de négligence, de fraude ou de crime ? Reprenons les exemples :

- Pour la radiothérapie des teignes, on peut parler de « biais d'enthousiasme » ou « d'excès de confiance ».

- Pour la Thalidomide, nous sommes confrontés au problème d'une évaluation préalable insuffisante, de l'inefficacité du modèle animal (le caractère tératogène n'était pas facilement retrouvé sur le modèle animal alors qu'il existait chez l'homme) et aussi à un défaut de surveillance post marketing.

- Pour le sang contaminé, il s'agit clairement d'erreurs humaines condamnées par la justice.

- Pour l'hormone de croissance, les prescripteurs initiaux étaient dans l'ignorance de l'existence des prions. En France, les juges ont considéré que les prescripteurs n'avaient pas à être condamnés. Concernant le rôle des patients, on peut remarquer que les familles étaient extrêmement demandeuses de traitement afin de voir leurs enfants grandir et que les médecins ont été influencés par une forte demande d'utilisation du produit.

- Enfin, citons un 5<sup>ème</sup> exemple, concernant l'imputabilité possible, non scientifiquement démontrée, de cas de sclérose en plaque après la vaccination contre l'hépatite B. En France, la Justice (dans une décision de 1998 du tribunal de Nanterre) a condamné le fabricant en affirmant que « le vaccin a été le déclencheur de la maladie » alors même que l'état de la science ne permettait pas de l'affirmer.

La détermination des responsabilités en cas de faillite de l'innovation est donc extrêmement complexe et on comprend que l'opinion générale puisse être dans l'impossibilité de décortiquer la problématique. Mais en contexte d'incertitude, l'esprit humain retient plus volontiers la crainte et les controverses plutôt d'une opinion favorable envers l'innovation. (Voir à ce sujet l'intervention du Pr. Willam Dab lors deuxième séminaire du 3 mai 2011).

### **De la médiatisation**

La juste perception des avantages et des risques de l'innovation est difficile. Pour forger notre jugement, nous sommes dépendants des médias professionnels et/ou grand public. Les jugements scientifiques exigent le temps de l'expertise et connaissent des zones d'incertitudes, (qui peuvent être modélisées). En revanche les médias grand public adoptent un rythme plus rapide : lancer une alerte, annoncer une découverte, est immédiat à l'heure de l'Internet, de la télévision ou de la radio. La grande difficulté à laquelle se heurtent nos sociétés, et que le Pr. Elias Zerhouni a bien souligné dans son enseignement, c'est notre manque de standard d'acceptabilité commune des risques. Ce manque favorise des gestions émotionnelles et des décisions irrationnelles. Il est clair que nous avons à progresser sur ce point.

Deux exemples d'interaction entre les médias grand-publics et les médias scientifiques illustrent la complexité des problèmes ; l'un sur l'invention de l'insuline, l'autre sur le vaccin contre la rougeole la rubéole et les oreillons (ROR, ou MMR pour les anglo-saxons). Ils viennent nuancer l'opinion courante qui veut que l'on attribue les erreurs aux médias grand-public et l'exactitude aux médias scientifiques. Cette règle non écrite peut être mise en défaut. Peut-croire les journaux ? La question se posa quand parut le 1<sup>er</sup> article grand-public sur l'insuline est paru dans un quotidien de Toronto (le *Star*) le 14 juillet 1922. Les chercheurs

concernés, Banting et Bess ont jugé cette publication prématurée. Deux mois plus tard, le 22 mars 1922 précisément, le quotidien récidivait en écrivant en une "des médecins torontois sur la voie d'un traitement du diabète". La nouvelle eut un tel retentissement que les chercheurs durent accélérer leur publication dans la revue scientifique de la *Canadian Medical Association*. Lorsque la photo de petite fille avant traitement et après traitement par insuline, se diffusa, (voir les diapos du cours), les médecins ne crurent pas à de telles images et virent là une publicité mensongère plutôt qu'une innovation scientifique. Le doute fut tel qu'à la fin de l'année 1922 l'*American Medical Association* publia cette précision : "les résultats rappellent les boniments des enchanteurs, des vendeurs d'huile de serpents et d'élixirs miraculeux qui vantaient leurs drogues sur la place du village. Mais cette fois il s'agit de témoignages scientifiques prudents et altruistes qui n'ont rien à vendre : c'est absolument véridique". Aujourd'hui devant des découvertes rapidement médiatisées la difficulté demeure.

Nous avons l'habitude de faire confiance aux journaux scientifiques. A juste titre, mais on ne saurait nier l'existence d'exemples troublants. Cette année 2011 la revue *The Lancet* vient de rétracter un article sur des cas possibles d'autisme après vaccination ROR. L'exemple mérite d'être cité ici car le biais initial est celui d'une fraude encouragée par une association de patient et que l'enquête a été menée par un journaliste grand public. Cette publication a eu pour conséquence une chute de la vaccination en Grande Bretagne elle-même responsable d'une recrudescence de la rougeole avec des cas graves.

L'information médicale connaît elle aussi des innovations et nous donnons ici deux exemples.

- Le premier est l'ouverture sur internet, en 1997, de la banque de données MEDLINE (*National Library of Medicine* – USA). Le vice président Al Gore qui en fut le décisionnaire déclara alors : "confortablement installés devant leur micro-ordinateur, les américains vont désormais pouvoir prendre connaissance de l'information médicale la plus exacte et la plus pertinente possible ; mettre entre les mains des consommateurs de soins une information médicale de qualité doit permettre de traiter les maladies plus rapidement et peut-être même de prévenir certaines d'entre elles".

- La deuxième innovation est celle de l'info épidémiologie que l'on peut définir comme « la 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 ». Les nouvelles technologies de l'information offrent un potentiel nouveau notamment pour le suivi de la circulation d'un agent infectieux qui est un phénomène biologique entraînant des comportements humains, touchant d'abord les patients, puis successivement les journalistes et

les professionnels de santé. Dans un premier temps, les patients par SMS et sur leur blog échangent des informations concernant leurs symptômes (« j'ai de la fièvre », « je ne peux pas aller au travail »). Puis, les médias informent du début possible d'une épidémie. Vient enfin le signalement des symptômes par les réseaux sentinelles et, en dernier, les résultats des prélèvements virologiques. Une fois juxtaposées sur une même ligne de temps (voir figure), ces données concordent parfaitement ce qui permet à l'informatique, par sa capacité d'agrèger des données en temps réel, de transformer le désordre des conversations humaines en un schéma prédictif d'épidémie. Ainsi, le facteur humain pourra – demain - être utilisé en amont d'épidémies ou d'alertes sanitaires.

### **Facteurs humains et utilisation des biomarqueurs**

Nous allons maintenant voir en quoi les facteurs humains s'avèrent être des acteurs importants du scénario de la médecine du XXIème siècle, tel que nous l'a décrit le Pr. Elias Zerhouni dans son enseignement : une médecine qui sera personnalisée, préemptive, participative et prédictive (voir la Leçon inaugurale et le cours du 24 janvier 2011).

Pour réduire la sévérité de la maladie, Elias Zerhouni a bien expliqué qu'il fallait intervenir au stade préclinique, avant que le symptôme soit tolérable ou intolérable, afin d'obtenir le meilleur bénéfice possible de santé. Plus on intervient tôt plus le bénéfice de santé additionnel sera grand (voir figure). Un des outils possibles de cette précocité d'intervention est l'utilisation des biomarqueurs qui, utilisés dans une logique de dépistage, permettent une détection de la maladie à un stade moins avancé. Mais s'ils sont utiles lorsque existe un traitement efficace et validé, ils sont en revanche problématiques dans le cas contraire, comme on peut le montrer d'après 3 exemples concernant la mesure de la pression artérielle, la sérologie HIV et le dosage des PSA.

- La mesure de la pression artérielle a historiquement suivi trois étapes. Fin du XIXème siècle, le brassard gonflable qui permet de divulguer cette mesure est inventé ; dès 1915-1917, les compagnies d'assurance sur la vie, démontrent que « plus forte est la tension plus grand est le risque » (*high is the pressure, high is the risk*) ; puis c'est seulement dans les années 60-70, que les médicaments véritablement efficaces (les diurétiques) concrétisent le bénéfice aux patients. Autrement dit, la mesure de la pression artérielle, qui est sans doute le marqueur biologique le plus utilisé dans le monde depuis plus d'un siècle, a connu une période d'exclusion, (pour les compagnies d'assurances sur la vie les personnes ayant une pression artérielle au-delà de 170 mmHg étaient exclus du bénéfice de l'assurance alors qu'il n'existait pas encore de traitement) ; puis une période de traitement préventif (qui est un des grands

succès de la moitié du XX<sup>ème</sup> siècle) et, enfin, la perspective d'une préemption puisque nous testons aujourd'hui la possibilité de donner ces médicaments au stade des patients dits pré-hypertendus. Sur ce dernier point, il s'agit d'une recherche en train de se faire, comme le veut la devise du Collège de France, et les essais cliniques sont en cours sans que nous ne sachions encore si cette démarche offre un bénéfice ou non aux patients.

-Concernant la sérologie HIV, la séquence est la même : nous avons vécu une période d'exclusion lorsqu'il n'existait pas de traitement, laquelle s'est transformée en une période de crainte de stigmatisation lorsque les traitements étaient encore très héroïques ; puis les traitements se sont banalisés faisant de l'infection à VIH une maladie chronique. Actuellement, dans le cadre d'essais cliniques, la chimio-prophylaxie est testée chez des sujets dans un but de limitation de contamination et non pas uniquement de traitement. C'est une innovation conceptuelle.

-Pour le dosage du PSA dans un but de dépistage en population générale (*prostate specific antigen*), la démarche est aujourd'hui toujours controversée. On dose dans le sang à un stade préclinique la protéine qui détecte l'existence de cancer de la prostate, avec deux possibilités : soit le test est positif et induit la proposition d'un traitement ; soit il est négatif permettant de rassurer – temporairement - le patient sachant que la qualité de discriminer le positif et le négatif est différent pour chaque test. En cas de positivité, faut-il encore que le traitement proposé soit utile et sans risques excessifs. Dans le cas du cancer de la prostate, les traitements sont controversés ce qui pose le difficile problème de la bonne de information préalable qui doit être donnée au patient afin de lui faire comprendre qu'en cas de résultat positif, il pourra se voir proposer des traitements qui sont loin d'être anodins (chirurgie, radiothérapie, castration chimique). La décision d'utiliser ce bio-marqueur est la résultante de deux raisonnements différents : l'un public, l'autre privé. D'un côté le raisonnement professionnel suit une démarche médicale de traitement précoce (les urologues sont assez convaincus du caractère positif de la démarche et font des campagnes encourageant les patients à se faire dépister). D'autres médecins prescrivent le test, cédant à une pression juridique car craignant de passer à côté d'un cancer et de se le voir reprocher par les patients dans le cadre d'un procès. D'un autre côté, bien des patients sont eux mêmes demandeurs du dosage. On estime qu'actuellement 40 % des prélèvements sont demandés par les patients eux mêmes suite à des campagnes ou l'existence d'un cancer dans leur entourage (famille ou amis). Somme toute, la peur des uns et l'excès d'enthousiasme des autres sont les moteurs d'un dosage qui n'est pas actuellement recommandé en dépistage par les autorités de santé. Cet exemple montre que la médecine préemptive, celle de l'action avant le symptôme, ne suit



pas toujours des pratiques exclusivement rationnelles. Cette situation ne va pas se simplifier avec la disponibilité nouvelle du dosage du PSA en autotest puisqu'il est d'ores et déjà possible, pour moins de 20 euros, d'acheter sur internet un kit de prélèvement pour faire le dosage soi-même chez soi, à l'abri des regards.

### **Des autotests**

De façon plus générale les autotests constituent un phénomène nouveau que l'on ne peut ignorer. Disponibles sans prescription, ils existent pour environ 25 situations médicales dont les plus courantes sont le cholestérol, le diabète, les maladies rénales, les infections urinaires, la reconnaissance du virus HIV, de chlamydia ou cancer de la prostate. Ces tests sont de sensibilité et de fréquence d'utilisation mal connues. Suivant les auteurs hollandais, elle est qualifiée de « fréquente ». L'impact sur les comportements est également mal connu. Une enquête hollandaise a montré que devant des résultats anormaux, 10 % des utilisateurs ne font rien et 80 % prennent un avis médical (voir référence dans les diapos sur cours). Aujourd'hui, selon des observateurs de cette enquête, il est impossible de dire si les autotests doivent être encouragés ou pas.

Dans le cas du VIH, il existe des arguments pour et contre l'utilisation des autotests. De façon positive, l'utilisation des autotests permettra d'élargir le nombre de sujets connaissant leur statut (permettant ainsi un meilleur accès au traitement par le diagnostic précoce) et peuvent être utilisés par des paramédicaux et non simplement par des médecins ou des biologistes. En argument contre, il faut prendre acte que l'autodiagnostic du VIH est lourd de conséquences et on peut s'inquiéter de l'absence de conseil médical pour expliquer au sujet testé la conduite à tenir en cas de positivité. De plus, la personne ayant recours à l'autotest n'est pas à l'abri d'une erreur de manipulation technique. Actuellement on ne connaît pas la fiabilité des tests commercialisés sur Internet et il est tout à fait légitime de s'inquiéter en cas d'accessibilité trop grande des tests, de l'utilisation inadaptée par des tiers (assureurs ou proches) qui pourraient contraindre des individus, à se faire tester.

### **Médecine préemptive : cas de vaccination contre le virus grippal A(H1N) en temps de pandémie**

Dans le cadre de la médecine préventive, les facteurs humains peuvent s'avérer déterminants quant à l'observance du raisonnement proposé. Les personnes ne souffrent pas, ne sont pas particulièrement demandeuses d'actes médicaux et la part de confiance dans la démarche proposée est primordiale. Le cas de la vaccination de la pandémie grippale A (H1N1), lors de

la pandémie de 2009-2010, illustre au niveau mondial l'impact des facteurs humains sur un raisonnement scientifique pourtant connu de tous : intervenir à un stade pré clinique pour empêcher la maladie de survenir. Le premier temps fut celui de la crainte de l'épidémie et donc une forte attente du vaccin. Mais pour des raisons techniques (isolement de la souche, envoi des souches de référence à l'OMS, fabrication du vaccin, démarches réglementaires pour en vérifier la sécurité, commercialisation et diffusion) un minimum de 8 mois à 9 mois fut requis pour mettre le produit à disposition des populations. Pendant ce délai peu ou pas compressible, les attentes ont évolué et une défiance grandissante vis-à-vis du vaccin fut observée, tandis que le virus s'avérait, quant à lui, moins virulent que prévu. Nous sommes donc partis d'une situation d'acceptation globale pour aboutir quelques mois plus tard à une situation majoritairement de refus. Dans le monde entier, ou presque, un trop faible pourcentage de personnes vaccinées a été constaté avec, pour conséquence, une innovation technologique sous utilisée, même chez les professionnels de santé dont on sait qu'ils doivent être vaccinés non seulement pour se protéger eux-mêmes mais aussi pour éviter des infections nosocomiales. La Belgique, la France et l'Allemagne ont vacciné moins de 10 % de leur population ; de façon intermédiaire, les USA, les Pays-Bas ont couvert entre 20 et 30 % des personnes ; les pays les plus observants vis-à-vis de la vaccination ont été la Norvège et la Suède avec des couvertures d'environ 50 % à 64 % respectivement.

S'interrogeant sur ces refus de vaccination, on note la difficulté de quantifier l'impact des mouvements antivaccinaux dont on sait qu'ils sont très anciens et actifs. Une enquête a montré combien le poids de l'expérience personnelle passée de chaque individu contribue de façon marquée à accepter ou à refuser le vaccin, ou à le considérer comme sûr ou risqué (voir référence et figure dans les diapositives). Au total, de nombreuses autorités ont dû constater que les problèmes d'acceptation humaine sont peut-être plus importants à considérer que les problèmes techniques de fabrication du vaccin. C'est pourquoi les commentateurs ont dit « qu'améliorer l'acceptation du public pour la vaccination pourrait être plus difficile que de relever les défis techniques pour produire rapidement de grande quantité de vaccin sûr et efficace et 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 action concrète ».

### **De la régulation**

Face aux freins à l'innovation, comme par exemple le refus de vaccination évoqué plus haut, on peut s'interroger sur la place possible de la régulation. Concernant l'information sur les

innovations, la question des conflits d'intérêt est d'actualité et l'obligation de déclaration s'impose de plus en plus. Concernant l'insuffisance de couverture vaccinale les possibilités d'obligations vaccinales existent. Sans les détailler ici on remarquera qu'elles s'appliquent plus volontiers aux cas des professionnels notamment en vue de prévenir certaines des infections nosocomiales (hépatite B, grippe, rougeole, etc). Pour les autotests, nous sommes actuellement dans une situation de vide total si bien que les autorités de santé, dont les NIH, étudient les possibilités de réguler leurs modalités de fabrication, de commercialisation ou simplement d'information, notamment concernant les tests génétiques. Enfin, concernant les dispositifs médicaux, nombreux sont ceux qui s'étonnent de l'absence d'une régulation plus forte. De fait, l'évaluation actuelle des dispositifs médicaux est bien moins exigeante que celles imposées pour le développement du médicament ce qui n'est pas sans poser questions comme l'illustrent les exemples des appareils d'automesure de la pression artérielle d'une part et des ablations par radiofréquence de l'autre. Ainsi des millions d'appareils d'automesure se vendent dans le monde entier sans contrôle en dépit de l'impact important du renseignement médical qu'ils apportent. Par ailleurs, la technique de la radiofréquence, a été introduite en 2003, sans procédure ni preuve solide, avec une très grande liberté laissée aux utilisateurs, d'abord pour la destruction de tumeurs hépatiques, et tout récemment pour traiter dans l'hypertension artérielle. Dans ce dernier objectif, le procédé consiste à introduire dans l'artère rénale une sonde de radiofréquence au moyen d'un cathéter. Pendant quelques minutes le générateur produit une destruction par la chaleur des nerfs sympathiques entourant l'artère rénale. Une première étude de preuve de concept vient de démontrer l'efficacité de cette innovation au prix d'inconvénients comparables à ceux des cathétérismes - donc non négligeables - et de quelques douleurs contrôlés par les antalgiques. Tout récemment (fin 2010, voir référence dans les diapositives) un essai chez une cinquantaine personnes seulement a fait monter les actions de la société et le dispositif vient d'être commercialisé. Commercialisé, certes, mais avec quelle évaluation ? quel suivi de sécurité ? quelles indications ? quels bénéfices ? quels coûts ? Les données disponibles sont peu solides, sujettes à critiques et avec un niveau de preuve très inférieur au minimum exigé pour un médicament antihypertenseur. De façon générale il existe deux poids et deux mesures en termes de régulation des innovations médicamenteuse d'une part et chirurgicale de l'autre, plusieurs auteurs souhaitent un comblement des écarts constatés.

En conclusion d'exposé, il a été débattu des conditions d'adoption et de disparation des innovations lesquelles sont volontiers influencées par des facteurs humains (ex. excès de confiance, attrait financier, manque de formation, manque d'évaluation).

.....

Dr. Nicolas Postel-Vinay, Mai 2011. Collège de France.

Références bibliographiques : voir les diapositives (support de cours).