

**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<sup>e</sup> 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**

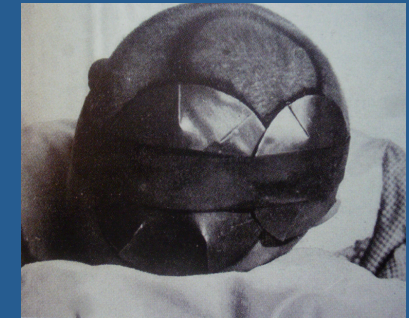
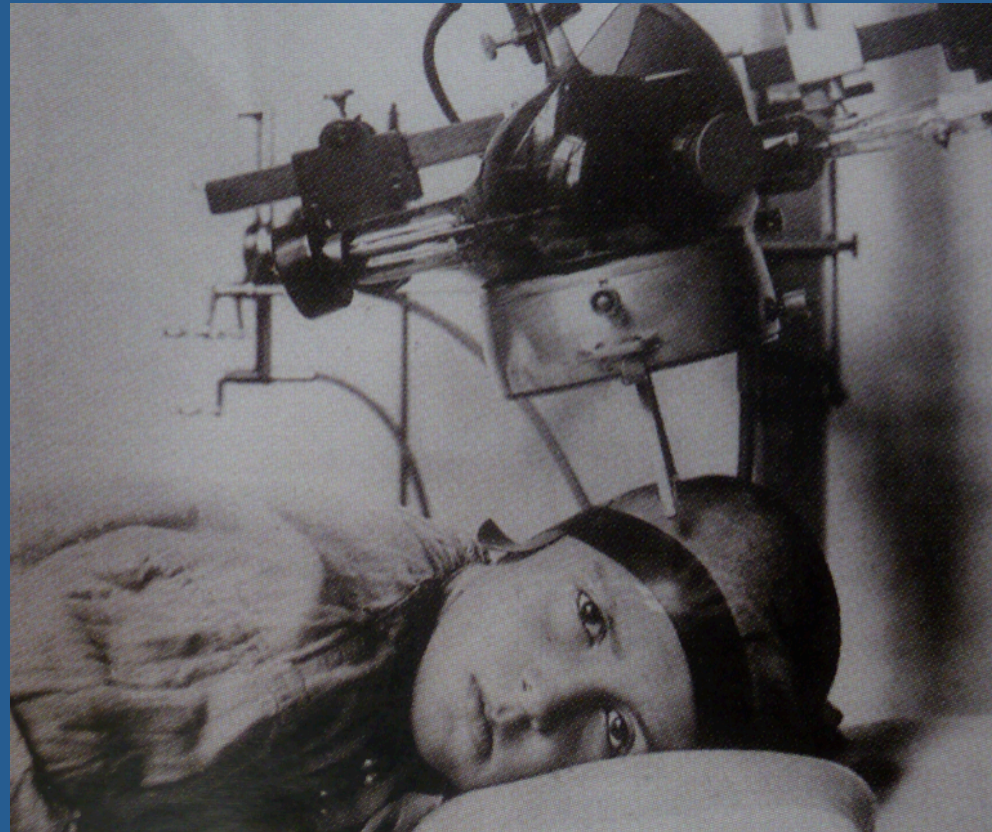
## CAS N° 3

# 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'angiogénèse

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,...)

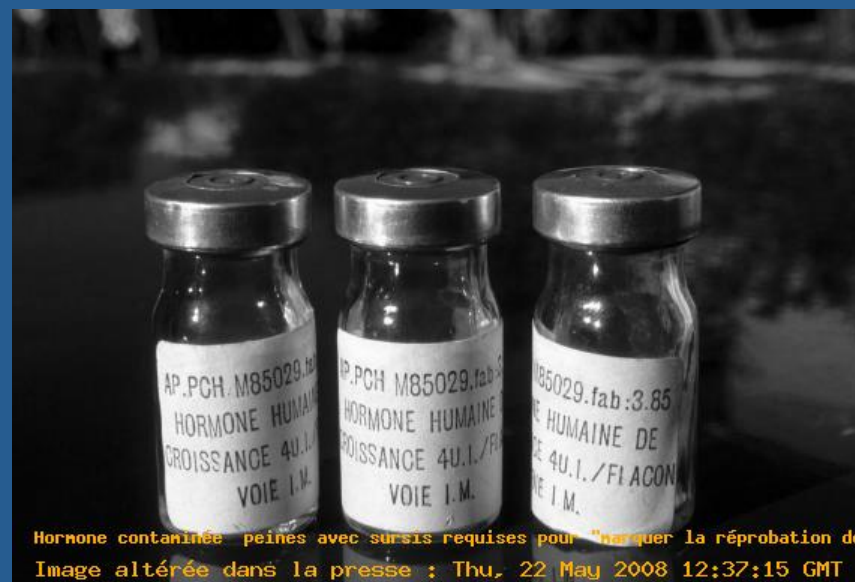


# Hormone de croissance

## 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**

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

**Doctor discredited over 'flawed' autism claims**

## THE LANCET

Search for  in

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**

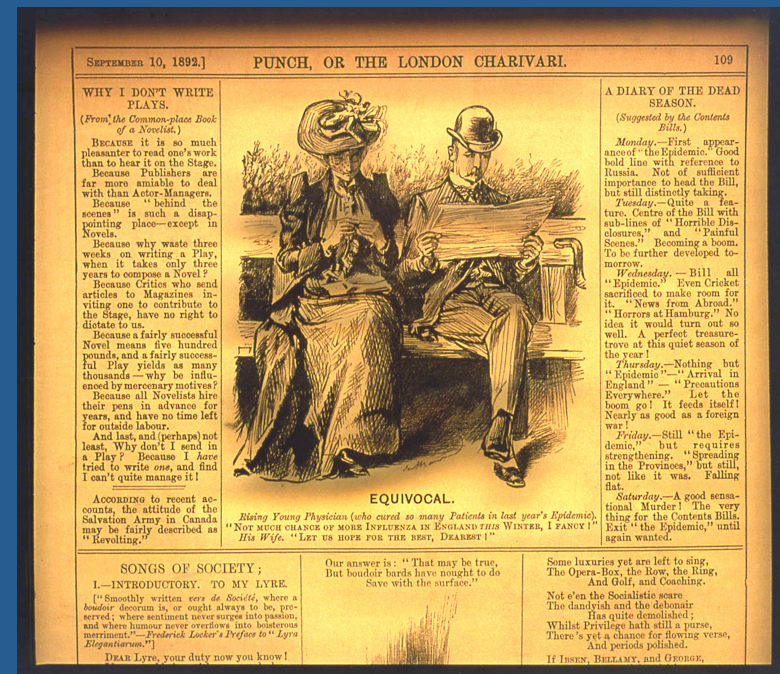
Le vice-président Al Gore accorde la liberté d'accès à la banque de données MEDLINE par l'intermédiaire de l'interface PubMed

***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

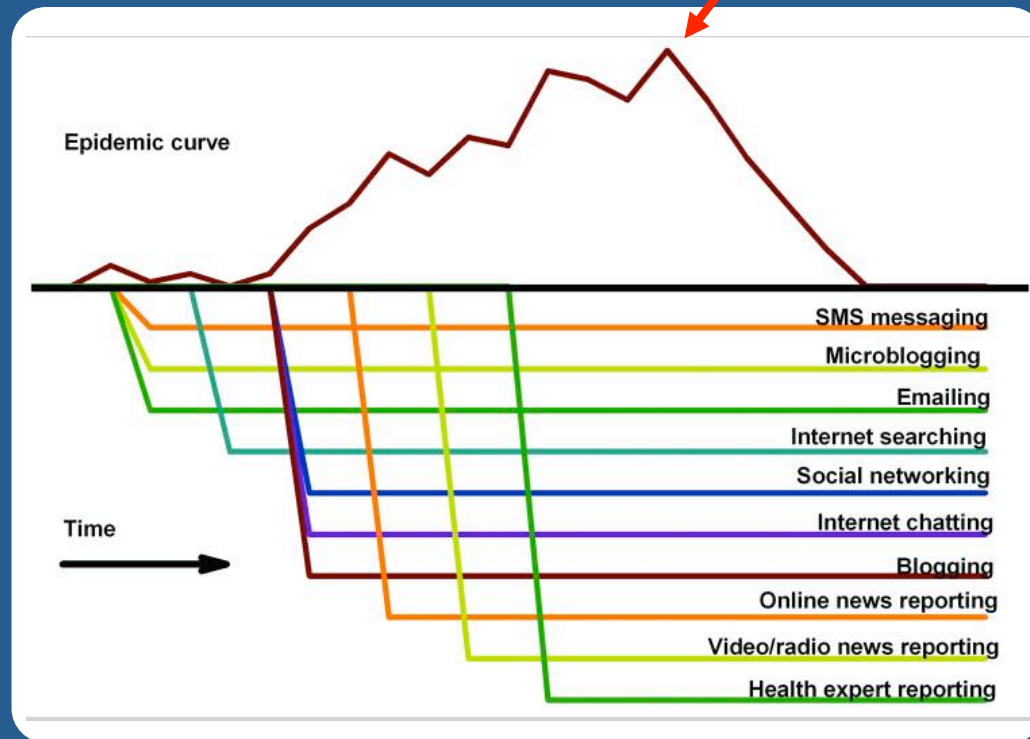
D'après Eysenbach 2007



London Charivari 1892



# Virus (microbiologie)



## Facteurs humains

Patients

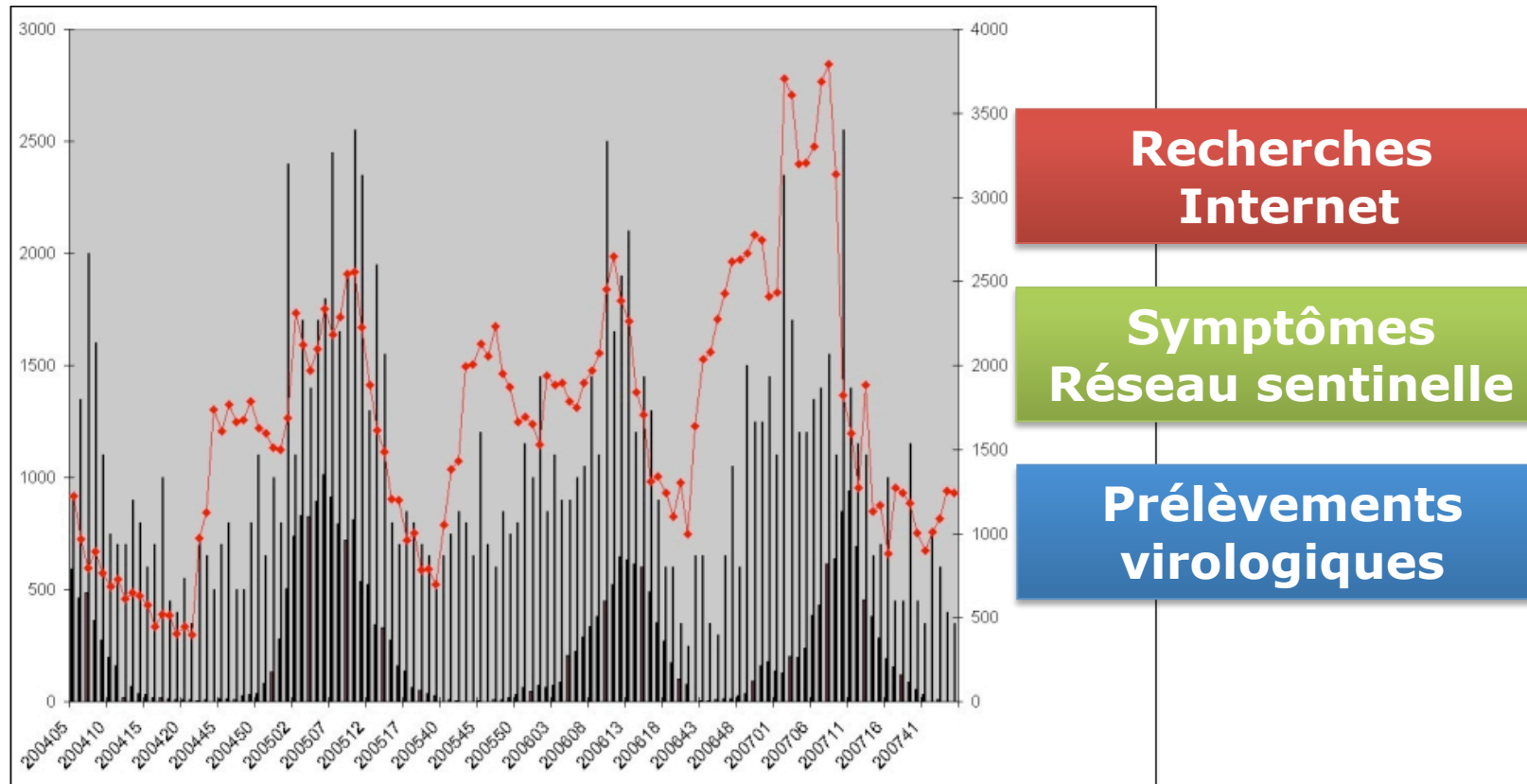
Médias

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.

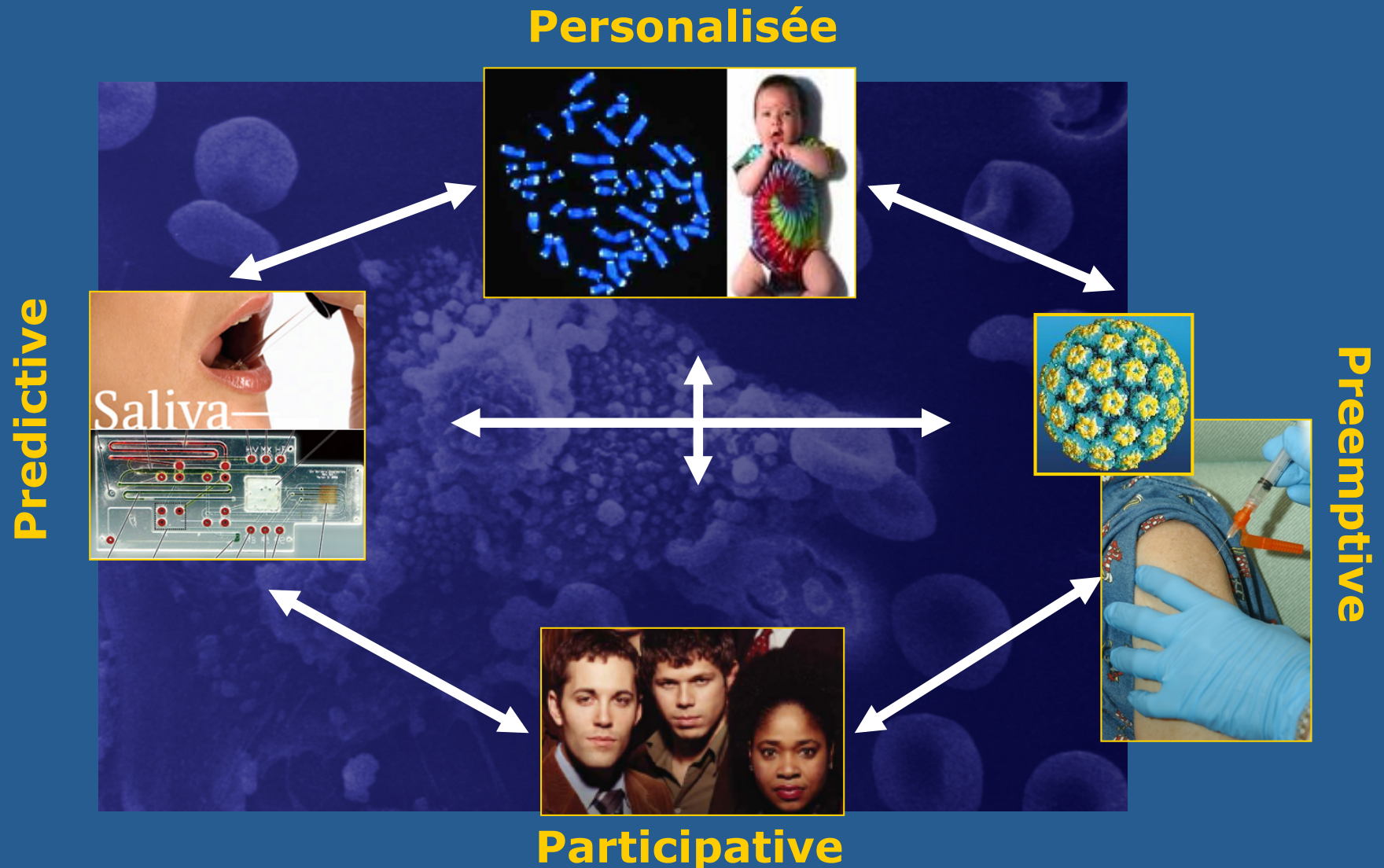
5

# la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle

Les facteurs humains,  
acteurs du scénario

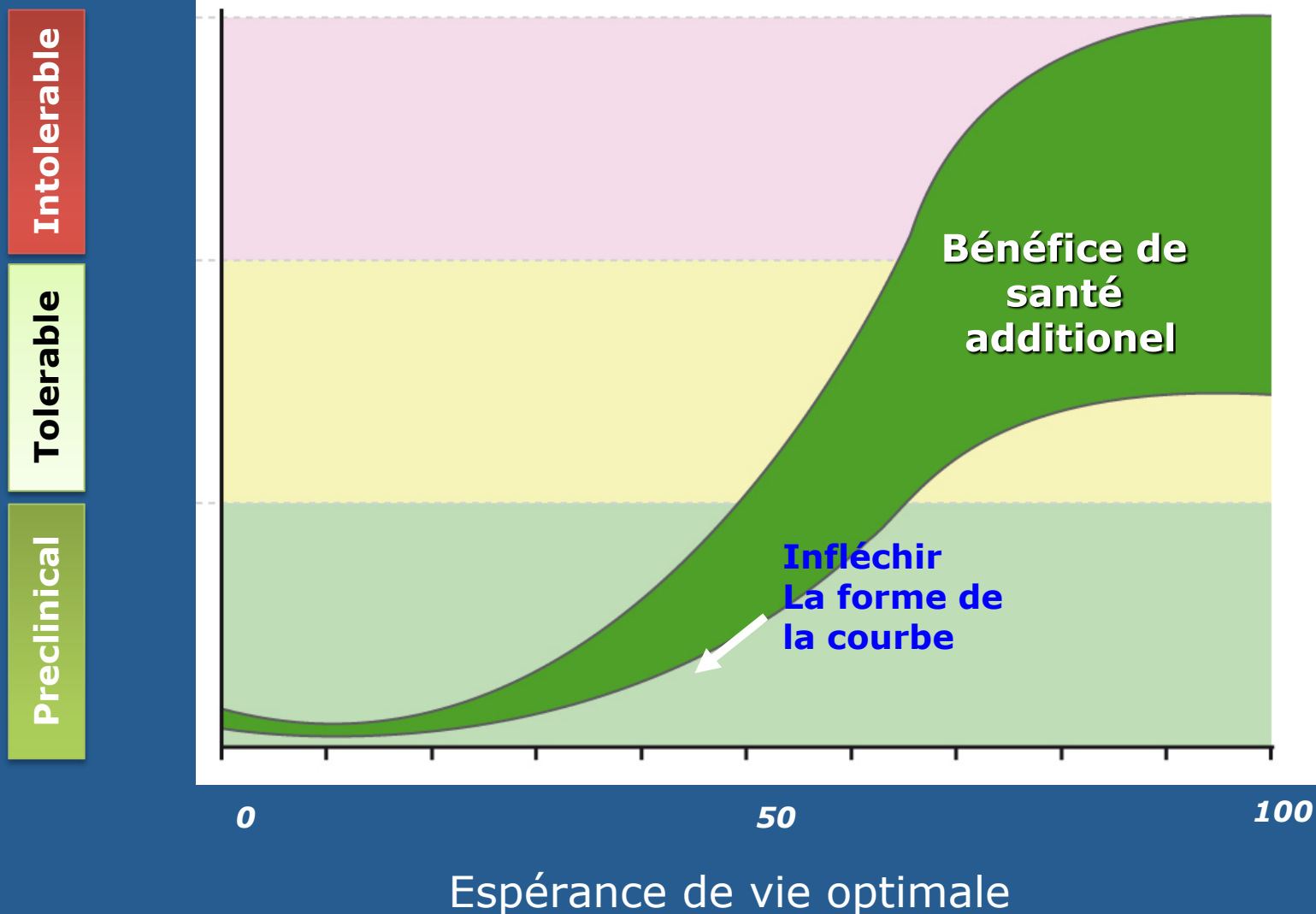
# Les quatre piliers de la médecine future

*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	2650	40-60	140-149 142	—			23.6
Aug. 1 1910	821	40-60	150-160 152 <sup>8</sup>	—			127.00
	202	40-60	170	NONE			280.41
	288	40-60	171	SMF NONE			302.16
Aug. 1 1907 to	1274	40-60	160	NONE			220.11
Aug. 1 1915	956	40-60	165	SMF NONE			263.74
Nov. 1911 Aug. 1915	495	16-39	150	NONE			143.61
1907-1910 (INC)	200	40-60	108 N UNDEF.	—			47.00
	427	40-60	106-110	—			65.00
Nov. 1911 to Aug. 1915.	433	16-39	100 N <sup>1</sup> UNDEF.	—		3 DEATHS.	
	60	40-60		—		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.

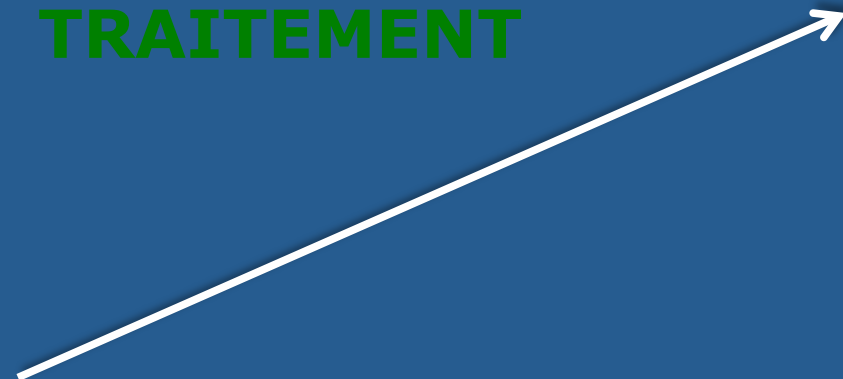
PERIOD.	No. RISKS. ACCTO. REITS	AGES (INC)	B.P. Mm. Hg.		OTHER IMPT.	MORTALITY To Aug 1 <sup>st</sup> 1915. IS A TABLE		
			RANGE	AV.		100%	300%	500%
Aug. 1 <sup>st</sup> 1907 to	2650	40-60	140-149	142	—			93.6
Aug. 1 <sup>st</sup> 1910	821	40-60	150-160	152 <sup>8</sup>	—			127.00
	502	40-60		170	NONE			280.41
	288	40-60		171	ONE NONE			302.16
Aug. 1 <sup>st</sup> 1907 to	1274	40-60		160	NONE			220.11
Aug. 1 <sup>st</sup> 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



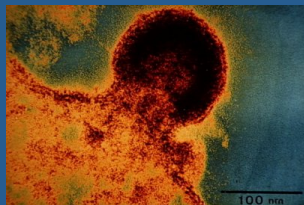
**2010 en France :**  
dépistage  
population adulte



**1987** AZT



**1985-1986**  
Premières sérologies



**1983**  
découverte VIH

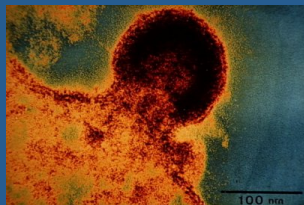
# Sérologie VIH



**CHIMIO  
PROPHYLAXIE**

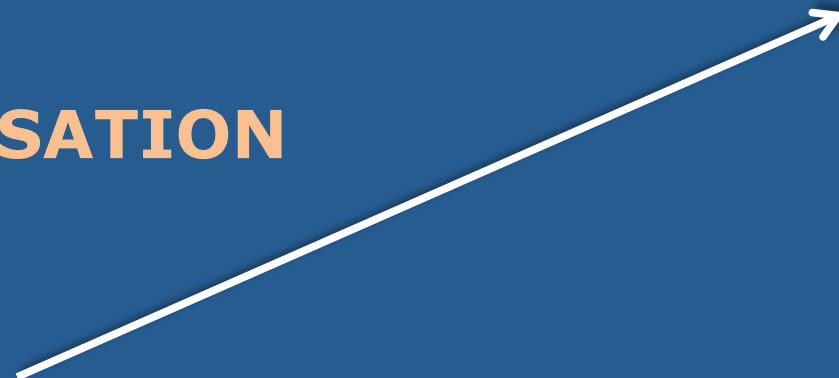


**TRAITEMENT**



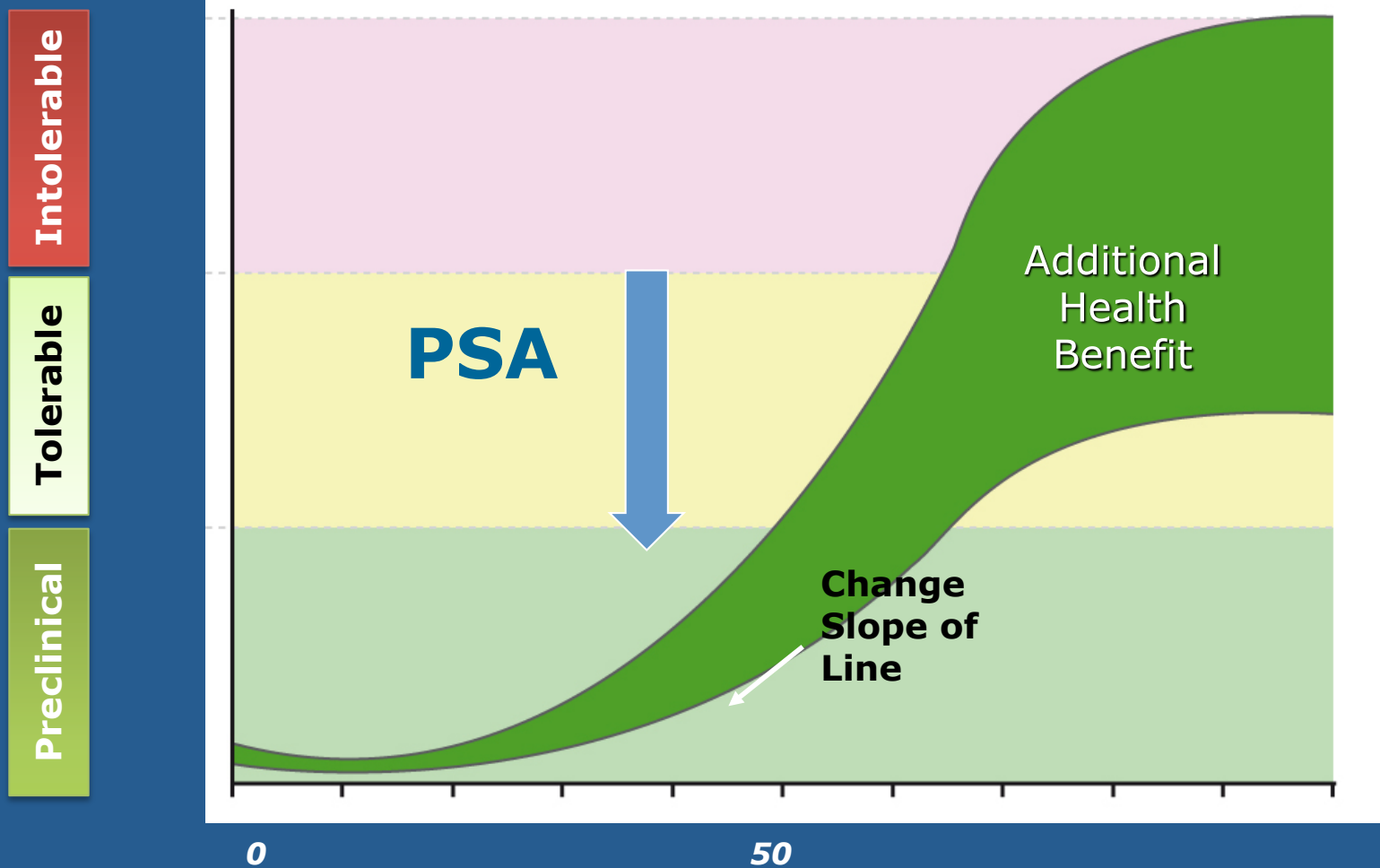
**STIGMATISATION**

**EXCLUSION**

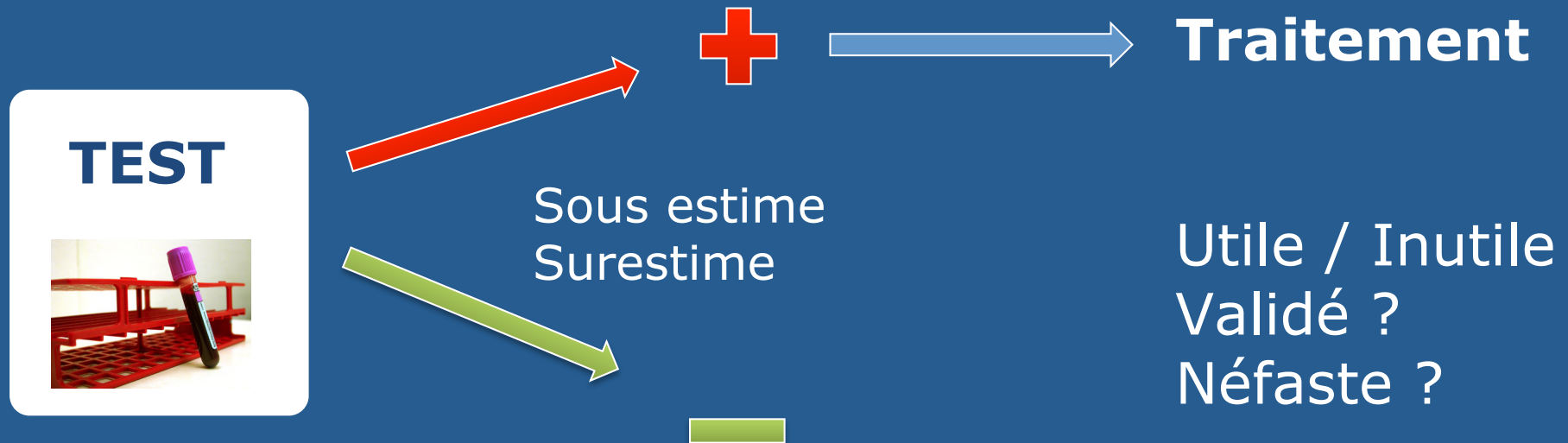


# Réduire la sévérité et biomarqueurs

## 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

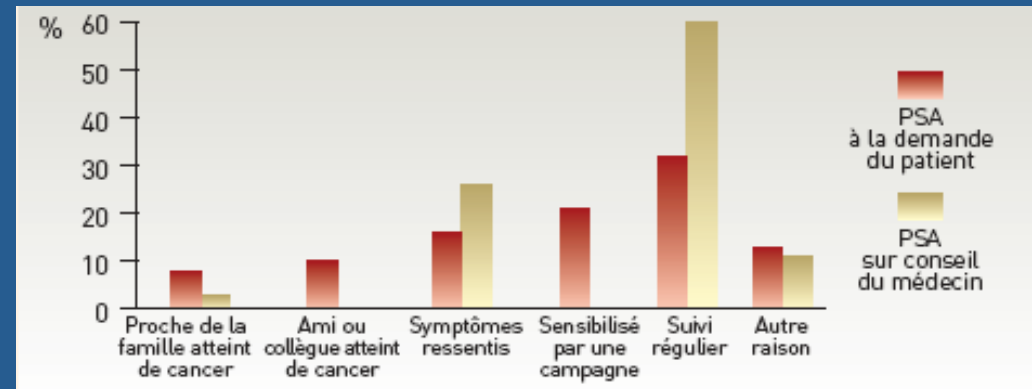
**PUBLIC**

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:

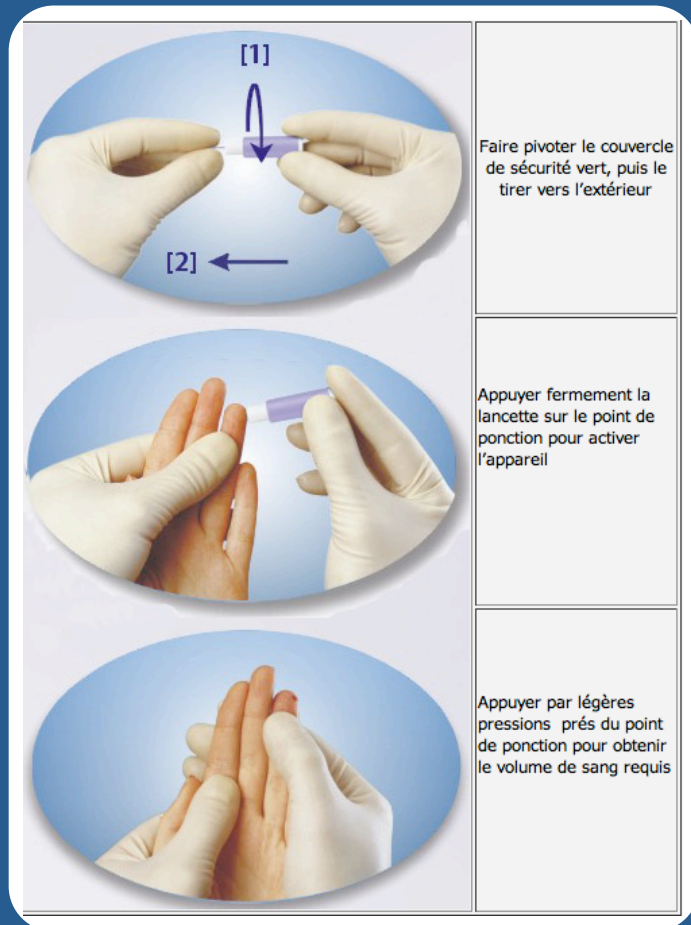
[Achetez](#)



### 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

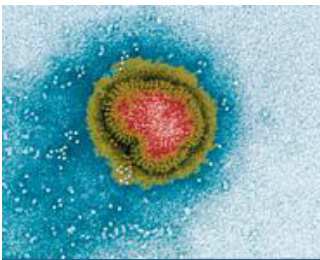
## CONTRE

Pas de conseil

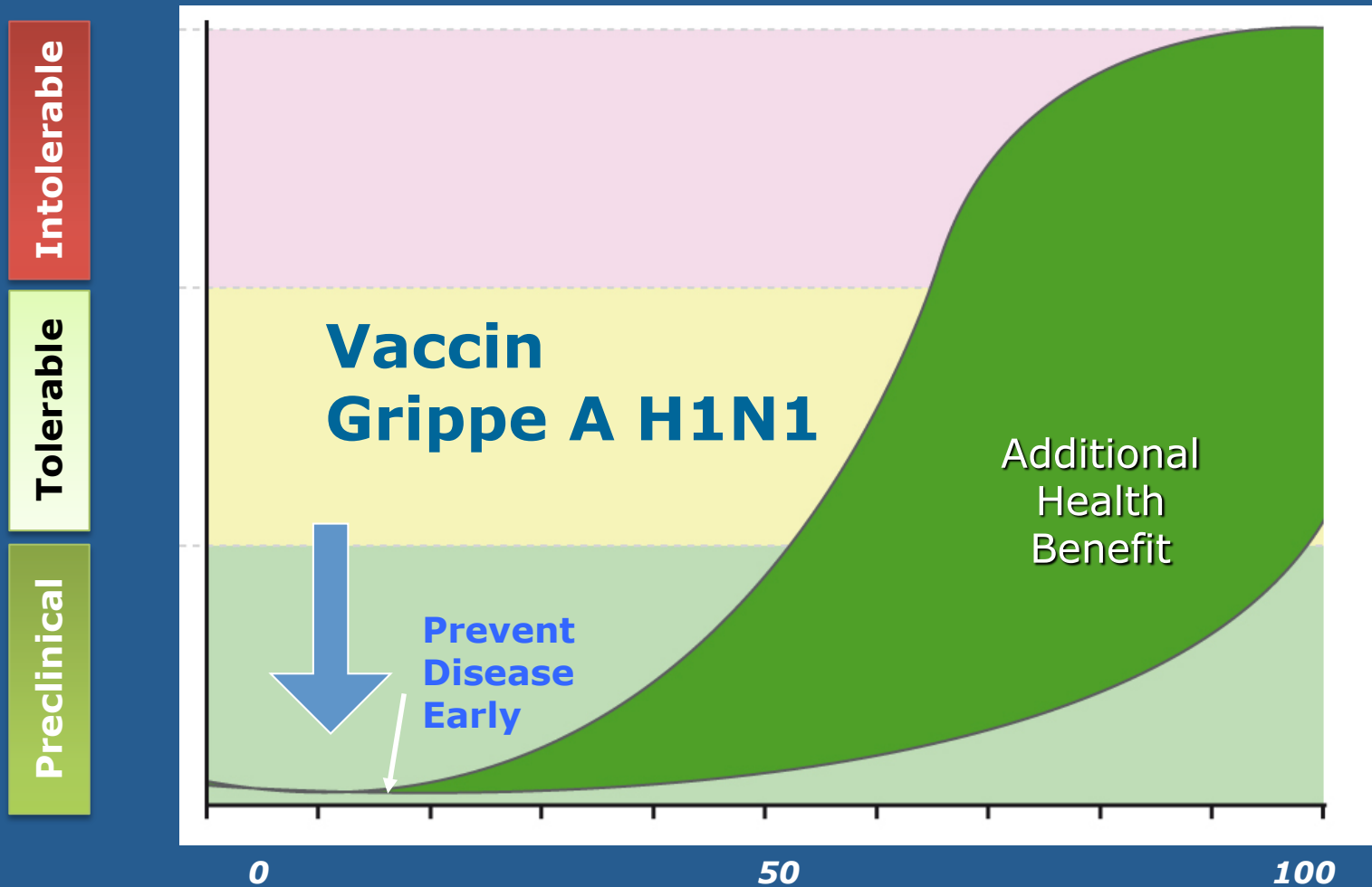
Erreur technique

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

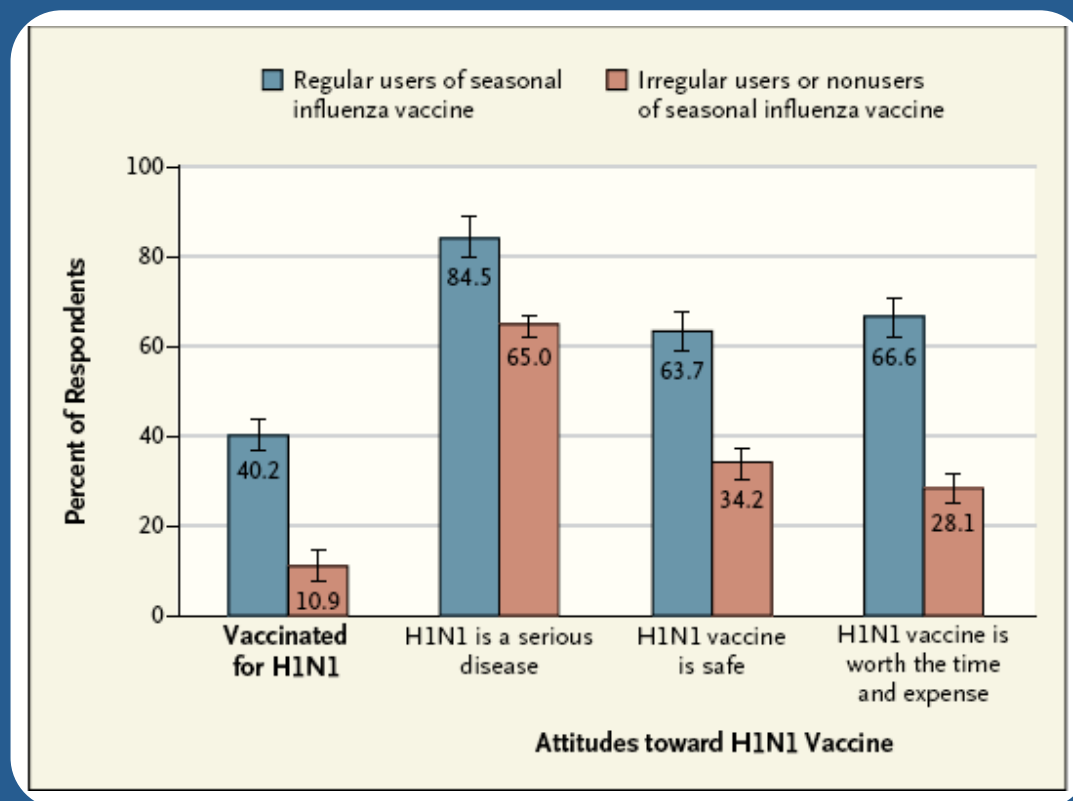
- Stocks vaccins non utilisés
- Pas assez de professionnels vaccinés  
Ni pour se protéger eux mêmes, ni pour éviter de transmettre la maladie

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 ?

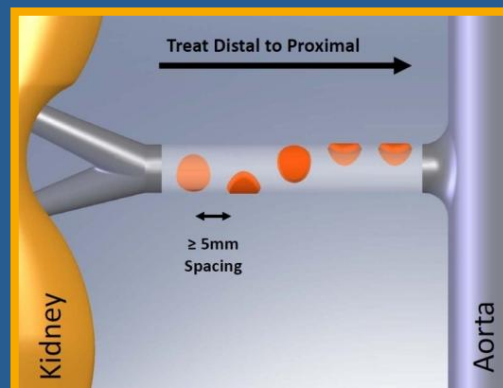
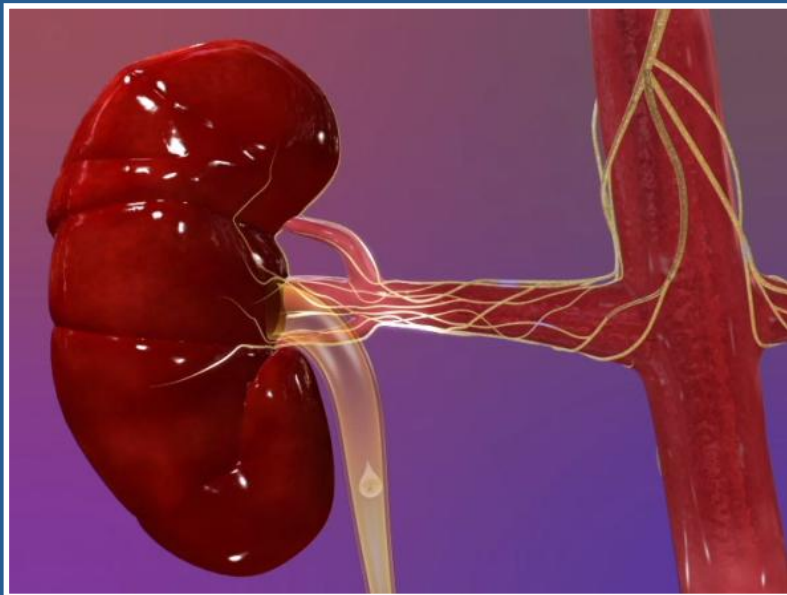
# Innovation et dispositifs médicaux

- **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

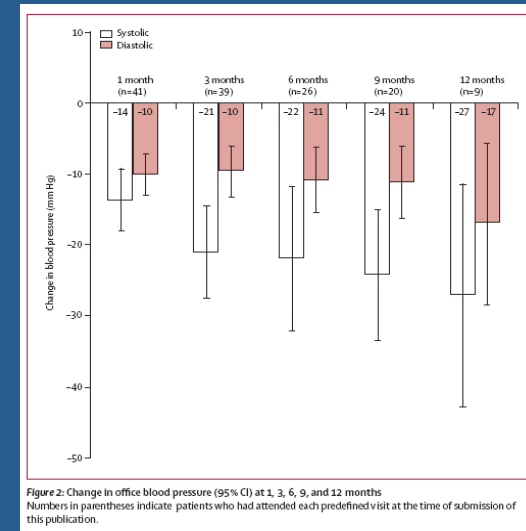
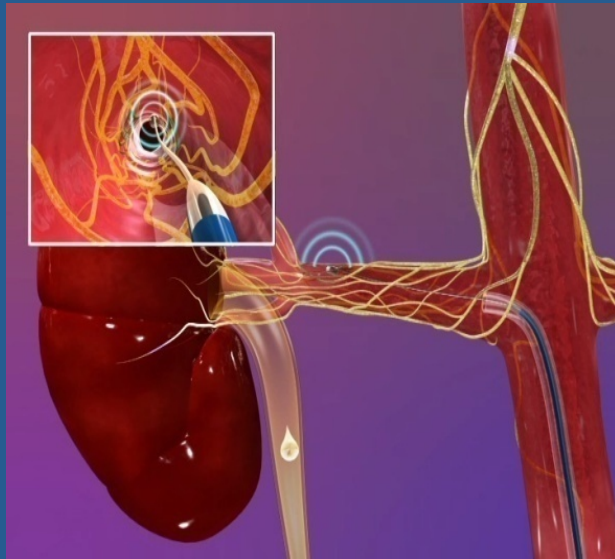
Mutsaerts E. Initial experience with radiofrequency ablation for hepatic tumours in the Netherlands. Eur J Surg Oncol 2003;29:731-34

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

# Symplcity Catheter System



# Etude de preuve de concept



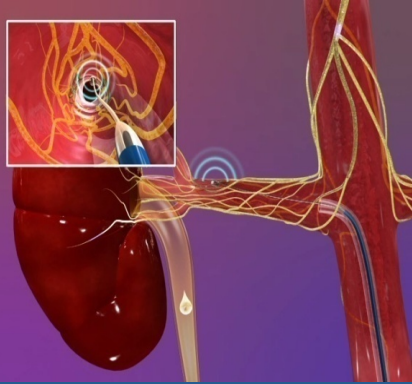
## Douleurs abdominales

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.*

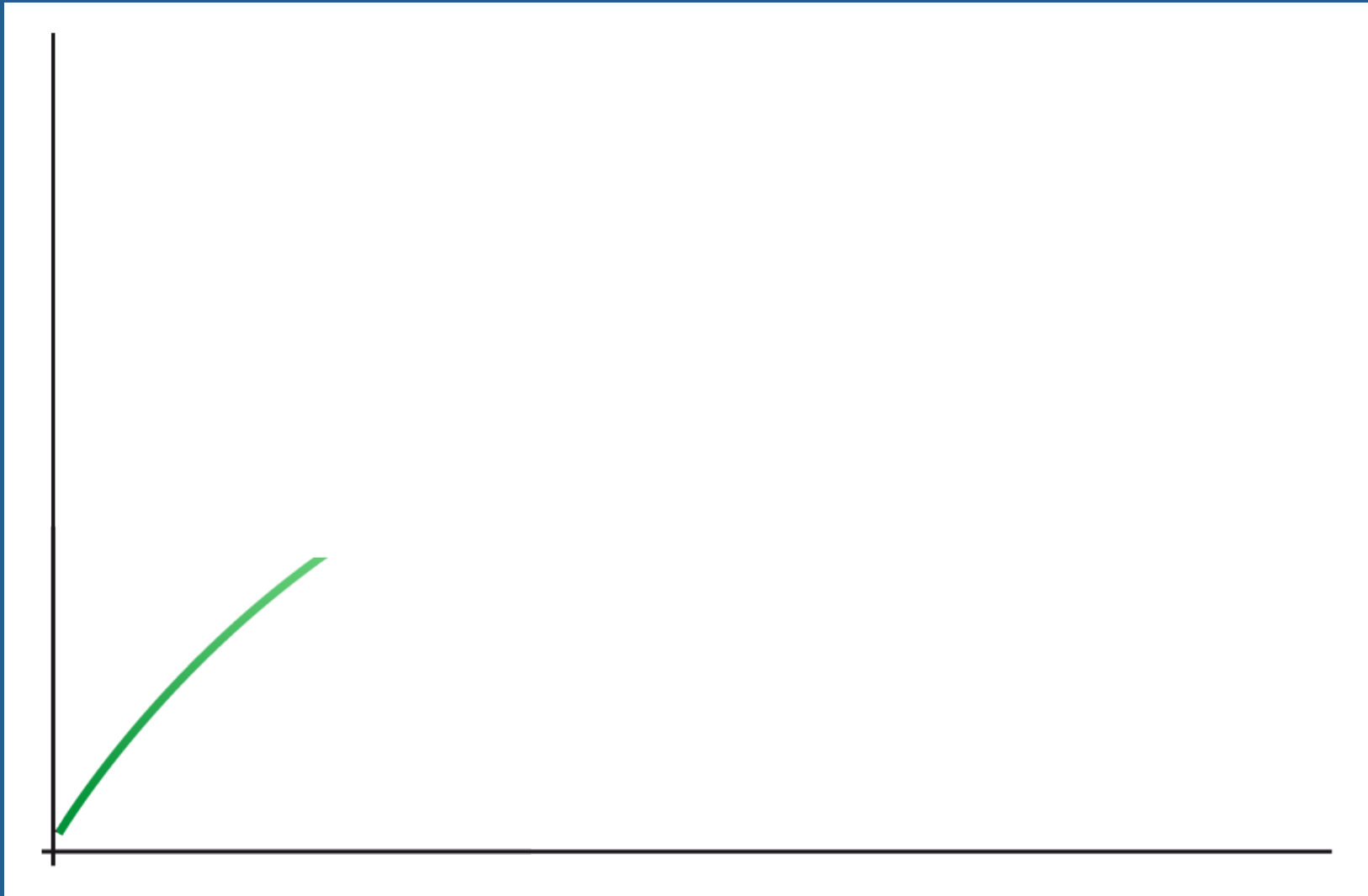


## Commercialisation, mais ....

### Une utilisation libre :

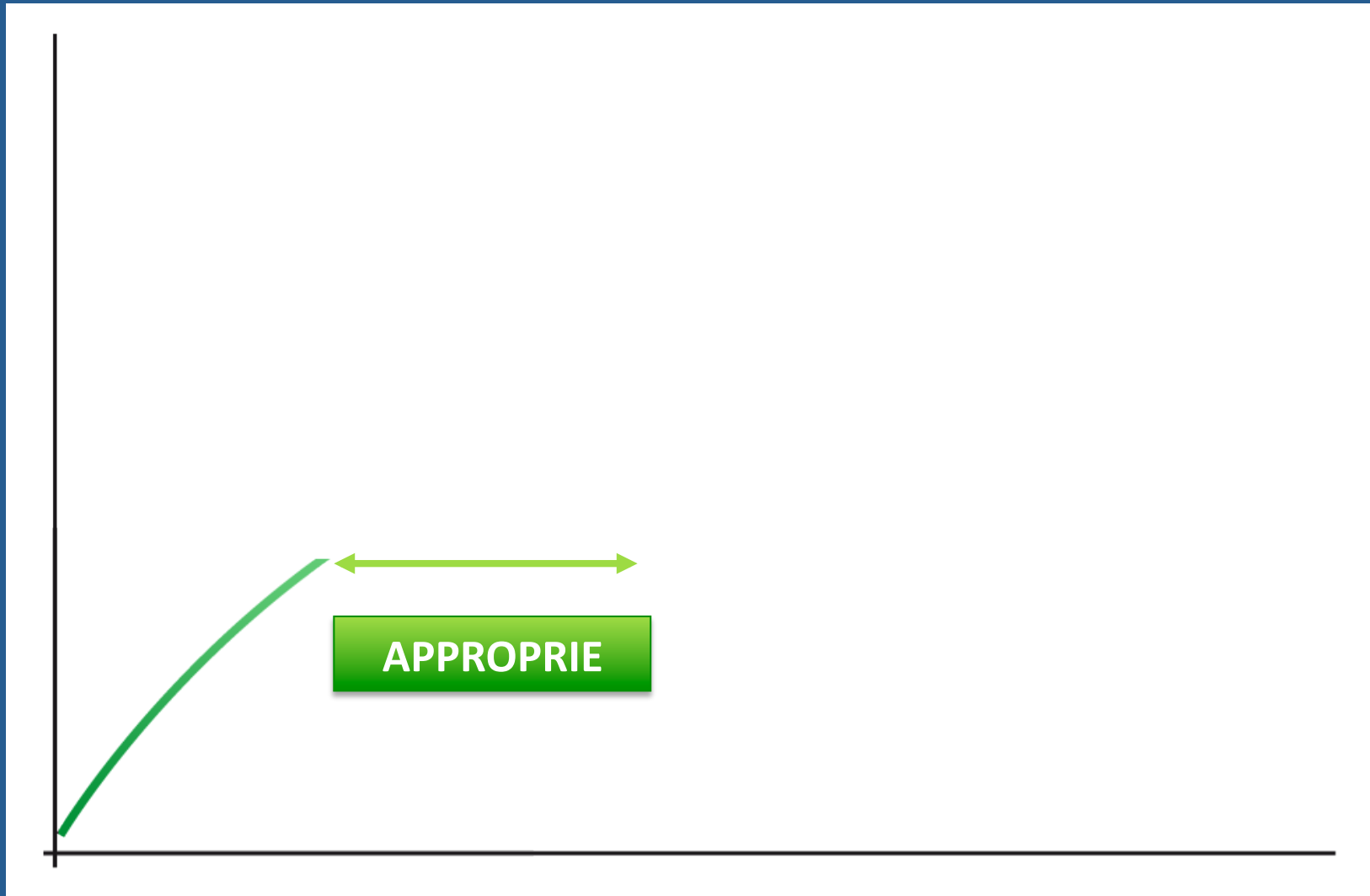
- quelle évaluation ?
  - quel suivi de sécurité ?
  - quelles indications ?
  - quels bénéfices ?
  - quels coûts ?
- 
- Petit nombre de patients (n = 52)
  - Peu de recul (6 mois)
  - Faiblesses méthodologiques (Etude ouverte, traitement non standardisé, pas d'adaptation du traitement, mauvais critère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

# Adoption d'une innovation



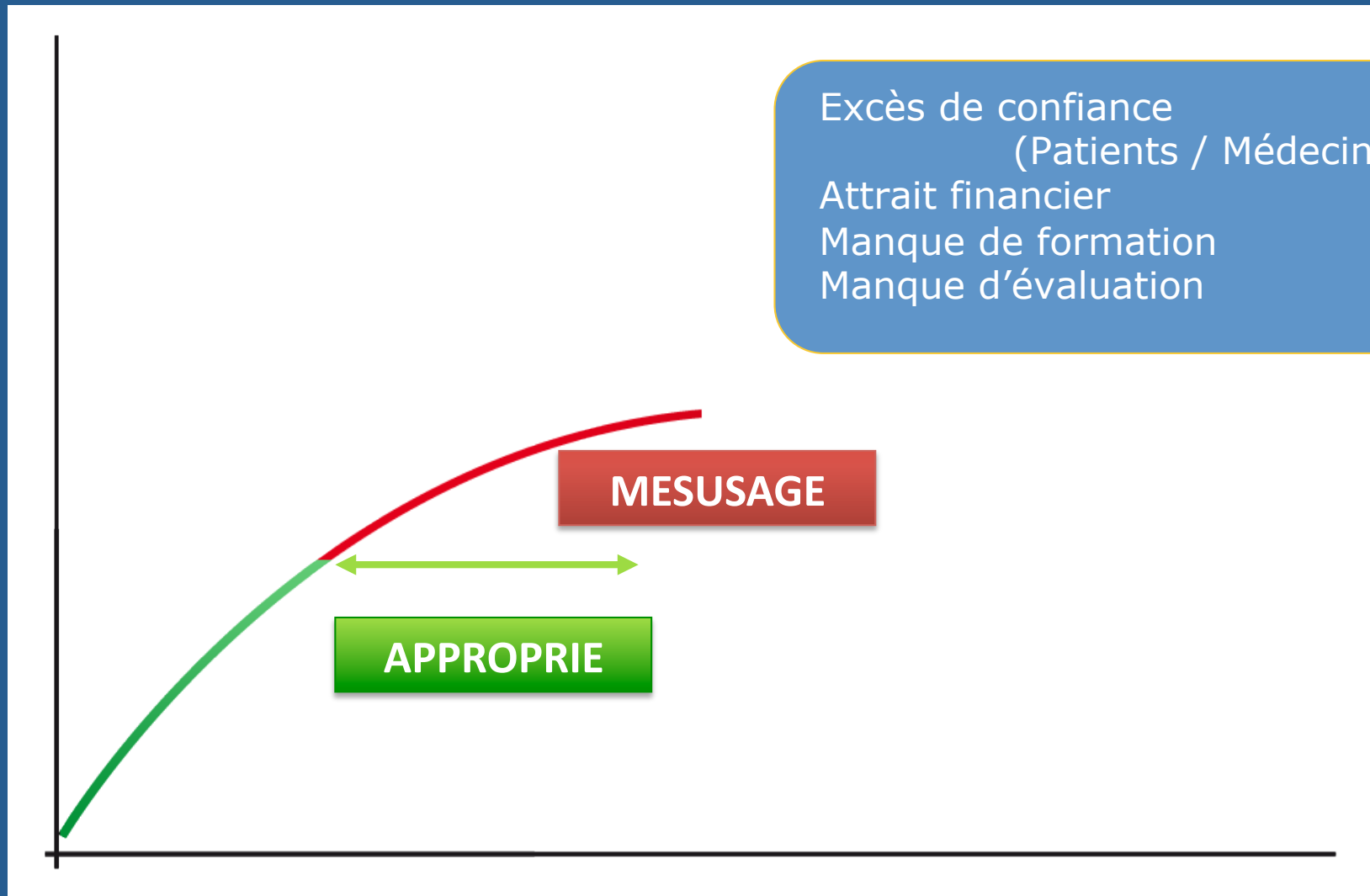


# Adoption d'une innovation



temps

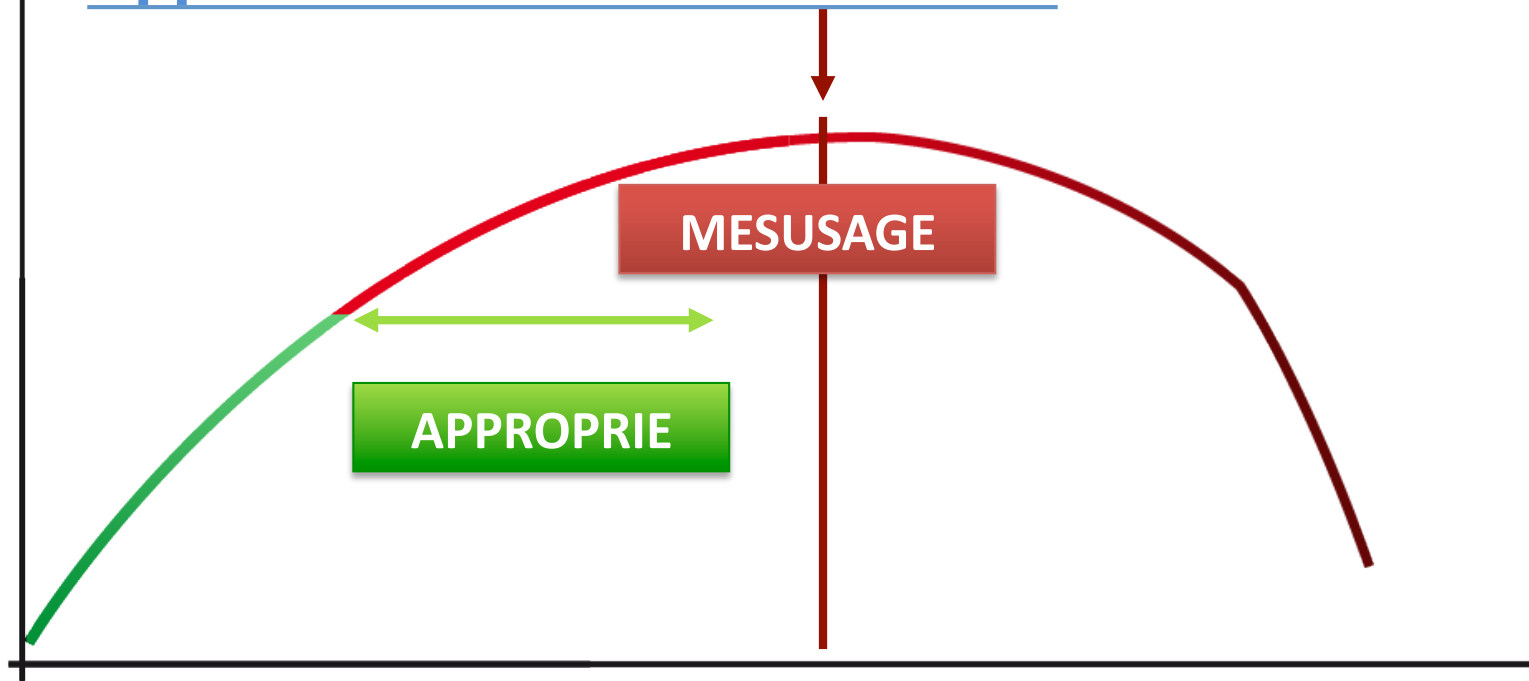
# Adoption d'une innovation



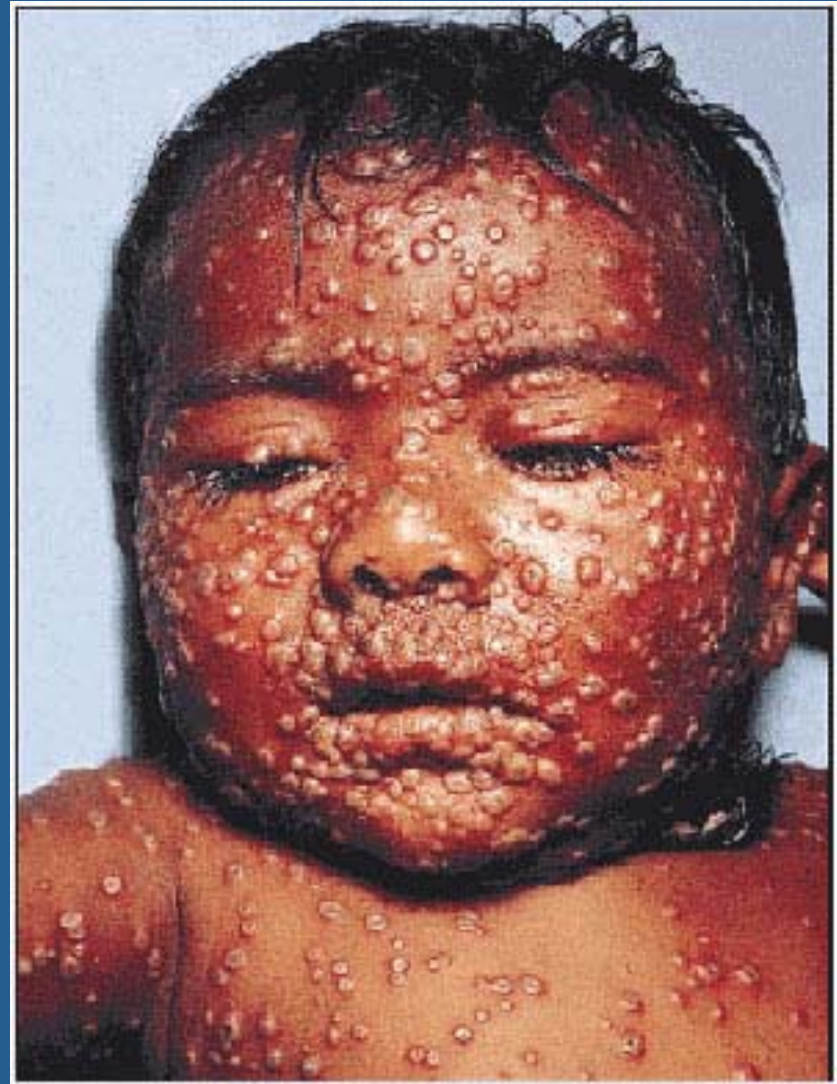
# Disparition de l'innovation

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