

Innovation technologique – Liliane Bettencourt

M. Elias ZERHOUNI, professeur associé

LES GRANDES TENDANCES DE L'INNOVATION BIOMÉDICALE AU XXI^e SIÈCLE

Les cours de l'année 2011 du Pr Elias Zerhouni sont la résultante d'une expérience professionnelle qui a été développée dans la leçon inaugurale du 20 janvier 2011. Cette leçon est éditée en ligne (<http://lecons-cdf.revues.org/403>) et sous forme imprimée (Editions Fayard). Elle est aussi disponible sous forme audiovisuelle sur le site Internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr>).

L'enseignement a porté sur la description des fondements des politiques, conditions et structures susceptibles de favoriser les innovations biomédicales.

Médecine et santé publique, grandes tendances et défis actuels

Le premier cours a développé certains points abordés dans la leçon inaugurale au travers d'exemples précis. On constata ainsi les évolutions positives des données de morbi-mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancer. Toutes deux font état de progrès à compter, respectivement, des années soixante et soixante-dix, et la valeur économique de ces gains sur ces pathologies a pu être calculée : pour les cardiopathies ischémiques (*coronary heart disease*), on estime que l'investissement fait par chaque américain a été de 3,70 dollars/an (soit 110 dollars sur 30 ans) ; en cancérologie les sommes se sont élevées à 8,6 dollars/an (soit 260 dollars sur 30 ans) (source : *National Center for Health Statistics*). Au regard des grands bénéfices obtenus dans ces domaines, on constate que les sommes investies s'avèrent faibles si bien que la société se trouve économiquement bénéficiaire dans ces cas. Durant cette période s'étalant sur une trentaine années, la durée de vie aux États-Unis a augmenté de 6 ans et le taux de handicap (*disability*) a diminué de 30 % depuis 1982, évolutions également constatées en Europe. Les dépenses de santé se concentrent sur les toutes dernières années de vie (voir Hoover D.R. *et al.*, *Health Serv Res.*, 37, 2002, 1625 et Lynn J., Adamson Rand D.M., *Health White Paper*, WP-137, 2003.)

Cette approche médico-économique permet de modéliser l'impact des différentes interventions médicales sur le rapport coût/bénéfice des maladies chroniques. Elles montrent pourquoi les interventions précoces sont économiquement les plus

rentables. Mais, de façon contraire, il faut noter que la valeur perçue par le patient ou le consommateur de soins est maximale lorsque l'intervention médicale survient tardivement, c'est-à-dire au moment des symptômes. Ce constat explique pourquoi le système de santé s'est jusqu'ici surtout développé sur la demande de soins, au détriment des investissements de prévention. Dans une optique prospective, la faible demande des personnes, ou autrement dit des consommateurs de soins, pour la prévention, apparaît comme un défi qu'il faut relever. En d'autres termes, un changement de perception de la part des individus sera nécessaire si l'on veut intervenir de plus en plus précocement. Un exemple, parmi d'autres, est donné par la détection précoce de la maladie d'Alzheimer, où il a été estimé que détection avancée de 5 années permettrait de réduire la morbidité de moitié (Breitner J.C., « Clinical genetics and genetic counseling in Alzheimer disease », *Ann. Intern. Med.*, 115(8), 1991, 601-6).

La médecine du futur devra reposer sur quatre piliers, passant d'une médecine curative à une médecine préemptive cherchant à comprendre et à intervenir avant le début de la maladie : c'est le concept d'une médecine dite « des 4 P », c'est-à-dire une médecine à la fois prédictive, personnalisée, préemptive et participative. Cette approche implique une inflexion des efforts de recherche au XXI^e siècle.

Le bilan de la recherche des dernières décennies connaît quelques moments clés, dont la découverte de la séquence de l'ADN et sa structure en double hélice (Crick et Watson, *Nature*, 1953). Le décryptage des gènes a ouvert la voie à une véritable explosion des connaissances à des échelles de plus en plus petites. Citons les données du *Human genom project* des *National Health Institutes* (NIH) (www.genome.gov) avec quelques exemples portant sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la sclérose en plaques et autres données issues des *genowe-wide association studies* (GWAS). La connaissance de l'ADN nous a permis de comprendre comment est écrit le texte, les découvertes issues des microARN et de l'épigénétique doivent maintenant nous permettre de le lire. Nous entrons ainsi dans une phase s'ouvrant vers une sous-classification moléculaire des maladies. Par exemple, les diabètes dits de type I et II, seront vraisemblablement complétés à l'avenir par des diabètes d'autres types. En conséquence, la recherche a besoin de nouveaux outils pour interroger le système, vecteurs et banques de données moléculaires notamment.

Parmi les applications attendues, on peut citer les exemples des biomarqueurs, de la pharmacogénomique et ses promesses de personnalisation des traitements. Les exemples sont nombreux : traitement par warfarine, cancer du sein, lymphome de Burkitt (Dave S., *NEJM*, 354, 2006, 2431-42), pour ne citer qu'eux.

Les études du fonctionnement cérébral constituent une autre grande tendance de la recherche. On espère ainsi, par exemple, personnaliser le traitement de l'épilepsie ou améliorer le devenir des malades parkinsonniens par neurostimulation cérébrale profonde. Les technologies d'évaluation de la complexité cérébrale vont être essentielles en ce domaine et nous assistons à une véritable explosion des champs de recherches associés (électronique ; nanomatériaux). Les neurostimulateurs permettront de détecter précocement les crises d'épilepsie ; on pourra agir sur la dépression par stimulation cérébrale. Ces nouvelles recherches impliquent la mise en place de nouveaux modes d'investissement et de soutien aux chercheurs innovants. Un exemple est donné par la publication de Feng Zhang et Karl Deisseroth (*Nature*, 5 avril 2007) portant sur les neurones sensibles à la lumière. Ce travail avait été encouragé deux ans auparavant par une bourse

spécifiquement dédiée à l'innovation. Pour l'avenir, la complexité du vivant, qui s'avère plus grande que prévue, va nous imposer de nouveaux modes de raisonnement et d'approche.

Comparaisons internationales

Le deuxième cours a été consacré à l'analyse comparative des indicateurs internationaux des activités de recherche. Aujourd'hui, la place des innovations dans l'économie mondiale se trouve à un niveau jamais atteint et on estime que les innovations nées dans les cinquante dernières années génèrent la moitié des richesses mondiales. Leurs répartitions n'adoptent plus celle d'un monde bipolaire. Les innovations japonaises ou coréennes se redistribuent ainsi vers la Chine et non plus seulement vers les États-Unis ou l'Europe comme c'était encore le cas dans un passé récent.

Les données publiées en 2010 par le *National Science Board (National Science Foundation)* permettent d'établir des comparaisons entre les différents pays, lesquelles constituent une étape préalable à l'analyse des stratégies qui sous-tendent les innovations. Cette analyse considère d'abord les ressources dédiées à l'innovation, telles les budgets investis et les moyens humains (formation et démographie des chercheurs) puis détaille les résultats obtenus par les différents pays comme le nombre de publications scientifiques, de brevets ou de débouchés commerciaux.

Globalement, les ressources consacrées à l'innovation de part le monde suivent une croissance assez régulière, d'environ 5 % par an entre 1996 et 2007. En volume, les sommes globales investies dépassent les mille milliards de dollars US à partir de 2006. L'évolution de leur distribution, pays par pays, met en avant la nette accélération de l'Asie à compter des années 2002-2004, entraînée notamment par la Chine qui, dans ces dernières années, a fait des efforts très importants en termes d'investissement dans la recherche.

Actuellement, le capital humain disponible pour la recherche, au niveau mondial, est estimé à 200 000 millions de personnes diplômées (*tertiary-educated population*). C'est en Chine (1,4 million de chercheurs cumulés de 1995 à 2007, soit autant que les États-Unis et l'Europe réunis) et en Inde que leur augmentation relative s'avère la plus rapide, que cela soit pour la recherche en général, ou, de façon plus ciblée, pour les domaines des sciences naturelles (physique, biologie, sciences de la terre, de l'air et des océans, agriculture, sciences informatiques et mathématiques). Ce constat quantitatif doit être pondéré par une approche qualitative relative aux capacités des chercheurs eux-mêmes et on ne perdra pas de vue que le nombre de diplômés n'est pas exactement superposable au potentiel de compétences.

Concernant l'analyse des statistiques de publications scientifiques, la bibliométrie, il importe de distinguer les articles qui relèvent du domaine de la science pure de ceux liés aux processus d'ingénierie. Ces derniers sont importants à considérer car le champ de l'innovation implique une intégration des connaissances pour parvenir au stade de la réalisation. À titre d'exemple, on connaît le fort potentiel de découverte de la recherche britannique en imagerie numérisée (scanners) alors que les grandes sociétés produisant et commercialisant les techniques ne sont pas anglaises, faute d'avoir fait un lien entre connaissances et ingénierie.

En termes de résultats, l'analyse des données permet de constater une augmentation des collaborations internationales (c'est-à-dire les articles signés d'auteurs de

nationalités différentes), avec un phénomène assez marqué d'autocitations des auteurs chinois dans leurs publications. Les statistiques de production de brevets par la Chine restent globalement étales ; une explication probable est le délai nécessaire entre investissement et résultats. Cette situation devrait donc changer dans les années à venir.

Peut-on gérer « scientifiquement » la science et l'innovation ?

Le troisième cours a apporté une réponse nuancée à la question : peut-on gérer scientifiquement la science et l'innovation ? Son but était de dégager quelques grands principes généraux susceptibles de créer les conditions propices à l'innovation. Mais avant de se pencher sur la question de la gestion de l'innovation, on ne perdra pas de vue la compréhension générale du système scientifique qui présente trois caractéristiques : les liens indissociables entre la science et les technologies quantitatives utilisées ; les éléments fondamentaux permettant l'émergence d'une production scientifique ; l'existence de modèles dans lesquels s'inscrit la démarche d'innovation. Comme évoqué dans la leçon inaugurale, sciences et technologies prennent leurs racines dans des caractéristiques propres à l'homme et non aux systèmes de gouvernement. La gestion de la science est en relation intime avec les méthodes qui la décryptent, ainsi le cheminement scientifique est lié aux avancées technologiques, comme par exemple la quantification du temps évoluant du cadran solaire à l'horlogerie mécanique puis à l'horloge atomique. Cinq facteurs communs entre gestion de la science et technologies sont importants à considérer :

- toute société, quelle qu'elle soit, doit disposer d'un surplus économique pour être en capacité d'allouer des fonds à l'innovation ;
- l'existence d'une volonté politique forte est une condition nécessaire à l'essor des sciences, qu'elles soient militaires ou civiles ; ce postulat vaut pour les anciennes monarchies comme pour les gouvernements actuels ;
- il faut disposer de mécanismes d'éducation et de sélection des individus les plus talentueux sans confondre égalité des chances et égalitarisme ; de la même façon que l'uranium doit être enrichi avant d'intégrer le réacteur, un système de sélection précède l'admission des chercheurs dans les *clusters* ;
- pour innover durablement, il faut disposer d'institutions spécifiquement dédiées à l'avancement des sciences et des technologies ;
- on doit être conscient que la gestion de la science ne saurait répondre à une quelconque « formule magique » ; il n'existe pas d'approche unique pour favoriser les innovations, juste des principes communs.

Du point de vue des institutions, le creuset des innovations ne suit pas un modèle unique dont il existerait une version parfaite. En réalité, il existe différents modèles ayant chacun leurs spécificités et qui s'avèrent souvent complémentaires ; on peut en distinguer cinq types :

- les instituts strictement gouvernementaux, tant en termes de financement que de programmation ou de gestion des ressources humaines (instituts dédiés aux recherches militaires par exemple) ;
- les institutions de financement public (gouvernemental) mais dont la gestion se fait sur un mode délégué avec un certain degré d'autonomie. C'est le cas de

certaines académies des sciences (Chine, Russie), du CNRS (France), de l'Institut Max Planck (Allemagne) ;

- les institutions de financement public, mais non dirigées par le secteur public, tels l'ANR (France), les *Research Council* (Royaume-Uni), la *National Science Foundation* (États-Unis) ;

- les institutions dites de « modèle mixte », telle le NIH *National Health Institutes* (États-Unis) ;

- les institutions à point de départ philanthropique, sans but lucratif, tel l'Institut Pasteur (France) qui fut un modèle pionnier ou l'Institut Rockefeller (États-Unis).

L'organisation de ces institutions suit schématiquement deux modes de fonctionnement : l'un de haut en bas (*Top down*) et l'autre de bas en haut (*Bottom up*). Dans le premier cas, des experts définissent le programme de travail, dessinent des priorités, apportent les financements. Ces étapes franchies, les chercheurs sont recrutés afin d'exécuter le programme. Le NIH adopte cette approche pour environ 30 % de ses activités (comme par exemple le décryptage du génome humain, *Human Genome Project*). À l'inverse, l'approche dite « de bas en haut » laisse aux chercheurs eux-mêmes l'initiative de la thématique de leurs travaux. Les fonds sont attribués après une sélection compétitive et indépendante ; les soutiens financiers sont accordés pour des périodes limitées mais éventuellement renouvelables.

Il est souvent demandé laquelle ces deux approches est la meilleure, mais il n'existe pas de réponse simple à cette question récurrente. Les instances politiques préfèrent souvent l'approche de bas en haut, les programmes pouvant être lancés et délimités suivant des motivations politiques, au risque toutefois de voir les projets devenir obsolètes et leur gestion par trop bureaucratique. À l'inverse, si l'on prend en compte la rapidité d'évolution des sciences et des techniques, l'approche de bas en haut offre plus de souplesse et de réactivité. En revanche de très lourds projets impliquant de très nombreuses structures (comme le projet génome humain) requièrent une planification. En pratique, la plupart des pays recourent aux deux types d'organisation. Les NIH font appel à un ratio *top down/bottom up* de 30/70 (*versus* 90/10 pour l'Europe). Il convient d'équilibrer ces deux approches en évitant la fragmentation excessive des ressources (le saupoudrage). Pour être performant, tout système doit atteindre une masse critique capable de développer une continuité dans ses ressources humaines, notamment dans la formation des équipes. Dans les programmations *top down*, un écueil est de demander des résultats politiques à court terme. On doit aussi se souvenir de ses dérives possibles avec l'exemple de l'impasse historique de la biologie soviétique (agronomie et génétique) lorsque ses dirigeants avaient confié à Lyssenko la mise en place d'un programme qui ne s'avéra en fait qu'une désastreuse « pseudo science totalitaire », selon les termes de Jacques Monod.

Les stratégies mises en œuvre pour favoriser les découvertes et les innovations peuvent s'illustrer par une métaphore sur les moyens d'explorer, puis de conquérir, de nouveaux espaces. Ainsi, la découverte d'un nouveau territoire est d'abord le fait d'une poignée d'explorateurs, à l'instar de Christophe Colomb et de son équipage. Viennent ensuite d'autres pionniers, plus nombreux et mieux équipés, préparant le terrain pour les colons qui exploiteront et rentabiliseront les nouvelles terres. Au travers de cette image, Crick et Watson pourraient être comparés au Christophe Colomb de l'ADN, suivis des chercheurs défrichant leur découverte, eux mêmes suivis des cliniciens utilisant la génétique. Mais peut-on monter une expédition massive pour explorer l'inconnu en science ? Probablement pas, car la puissance

des moyens en jeu ne détermine le succès futur. De petites équipes peuvent faire mieux pour aborder des rivages encore inexplorés. L'inattendu ne se programme pas. Une idée nouvelle en science apparaît souvent comme un « bourgeon fragile qu'il faut protéger » et il est parfois plus facile d'étouffer une hypothèse nouvelle que de la faire germer. L'exemple de la découverte de *helicobacter pylori* comme agent causal des ulcères gastro-duodénaux illustre cette difficulté. Cette découverte, qui allait révolutionner la compréhension, puis le mode de prise en charge des ulcères, ne fut pas reconnue comme pertinente aux premières heures. Ainsi, en 1983, la société australienne de gastroentérologie refusa le projet de communication de Barry J. Marshall, suggérant même à son auteur de resoumettre ultérieurement son travail « après avoir reçu les conseils critiques de ses collègues ». L'anecdote ne manque pas de saveur lorsqu'on se rappelle que Barry J. Marshall reçut en 2005, avec Warren, le prix Nobel de physiologie et de médecine pour cette découverte. En terme de gestion, il est pertinent d'offrir aux chercheurs un environnement professionnel favorable, en restant conscient que l'abstention du gestionnaire est bien souvent plus favorable à l'innovation que son dirigisme.

Cet esprit anime en grande partie les NIH dont les origines remontent à la fondation d'un laboratoire d'hygiène pour la marine en 1887 sous la direction de Joseph Kinyoun. L'Institut national de santé (alors au singulier) fut fondé en 1930, devenant ensuite les NIH (*National institutes of Health*). Le financement public spécifiquement dédié à la recherche (d'abord à la biochimie) commença seulement en 1930. Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, l'institution adoptait son profil de modernité sous l'influence de Vannevar Bush (1890-1974), conseiller du Président Roosevelt et auteur de l'ouvrage *Science, the endless frontier* (1945). Les NIH connurent alors plusieurs formes d'organisation préservant au mieux leur indépendance, en évitant que la bureaucratie ne contrôle la science (l'obtention des fonds exige une revue indépendante et anonyme des projets ; aujourd'hui, les subventions sont confiées à l'investigateur et non directement aux institutions ; ces dernières recevant indépendamment un complément, obligeant l'institution à bien accueillir le chercheur et son équipe). Les NIH forment un réseau où les partenariats avec le privé sont importants et encouragés par une législation favorable (*Bayh-Dole Act*, 1980 et *Federal Technology Transfer Act*, 1986).

Pour la recherche biomédicale, l'interpénétration du public et du privé doit être encouragée, avec un secteur public assurant la plus grande partie de la recherche fondamentale et le secteur privé se focalisant surtout sur les applications cliniques, celles-là même qui inaugurent l'aboutissement des innovations sur le marché. Entre les deux, on trouve la recherche translationnelle.

Les stratégies de gouvernance

Ce cours a présenté les grands principes d'une bonne gouvernance en matière d'innovation. On entend généralement par gouvernance l'ensemble des processus formels qui régissent une entreprise. En d'autres termes, il s'agit du système de distribution du pouvoir et de l'autorité, au sein même de l'entité concernée, comprenant également les méthodes de sélection et d'allocation des ressources – qu'elles soient humaines ou matérielles – orientées vers l'accomplissement d'un but. La question d'une « bonne » ou « mauvaise » gouvernance est souvent posée.

À l'échelle individuelle, ou d'une équipe de recherche, l'usage veut que l'on juge positivement toute forme de gouvernance qui apporte son appui aux intéressés : « la bonne gouvernance est celle qui me soutient », commente le chercheur. À l'échelle d'une entreprise, la bonne gouvernance est celle qui apporte de bons résultats. Mais si cette approche est effective lorsqu'elle est appliquée dans l'industrie manufacturière, il en va autrement dans le domaine de l'innovation biomédicale puisque, dans ce cas, la notion même de bons résultats n'est pas prévisible, tout particulièrement dans les situations d'innovations de rupture (*breakthrough innovations*).

L'innovation étant par définition une démarche à risque, il en découle qu'une bonne gouvernance est celle qui encourage la prise de risque. Ceci posé, la véritable question revient à savoir comment distribuer efficacement les ressources afin de permettre à l'innovateur d'exprimer au maximum ses talents tout en évitant un dirigisme qui pourrait s'avérer contre-productif. Mais ce déplacement du résultat à la prise de risque doit se faire sans que le gestionnaire perde de vue le problème central de l'innovation : le fait que la distribution des ressources est, par définition, inefficace, puisque dans la grande majorité des cas (disons ici 90 %), les démarches de recherche n'aboutissent pas à une innovation faisant preuve de capacité de diffusion. Aussi la question posée au gestionnaire n'est donc pas de savoir comment on peut éviter les échecs, mais comment on peut améliorer autant que faire se peut le ratio succès/échecs. La bonne mesure de la gouvernance correspond à ce rapport.

Les caractéristiques d'une gouvernance appropriée peuvent se résumer ainsi :

- *Avoir un système d'allocation dynamique des ressources humaines et financières.* Il convient de mettre en place des évaluations visant à éviter les pertes de capital non utilisé. Il faut d'abord gérer les temps morts, ce qui ne correspond pas à un simple *process* mais revient à une philosophie de l'entreprise ou de l'institution. Les coûts de transaction (achat de matériel, embauche, etc.) doivent être pris en considération. Il convient de faciliter la ré-allocation du capital humain dans une optique dynamique. Il faut réserver un pourcentage des ressources pour l'inattendu ; le fond commun d'opportunités doit être engagé de façon flexible. La bonne gouvernance donne priorité à la protection du futur contre le présent.

- *Réduire, éviter, gérer, les conflits d'intérêts.* Il n'est pas souhaitable d'être à la fois juge et partie. On veillera donc à ce que les évaluations soient indépendantes. La plupart des acteurs étant en situation de conflits d'intérêt, on adoptera une attitude de transparence, faute de quoi le gestionnaire risque de perdre sa posture d'autorité, laquelle est une notion morale et non pas physique. Les conflits d'intérêts sont sources d'augmentation des coûts de transaction.

- *Assurer la diversité des points de vue.* Une bonne gouvernance évite la dominance d'un groupe ou d'idées prédirigées (cellules souches et recherche reproductive par exemple). On peut ainsi garder en mémoire l'exemple historique des dérives de la biologie russe à l'époque stalinienne sous l'influence de Lyssenko (1898-1976) dont l'idéologie a « politisé les chromosomes » selon l'expression de Jacques Monod. Au-delà de cet épisode, certes caricatural mais pas moins réel, on peut aussi citer la tendance freudienne de la psychiatrie qui a œuvré contre l'approche pharmacologique. Notons ici que le procédé de revue par les pairs peut être au service de la bonne, comme de la mauvaise science. La bonne gouvernance est technique et non pas émotionnelle. Elle doit s'assurer d'une capacité maximale d'étude des idées neuves.

Les mécanismes de gouvernance dépendent très largement du mode de ressources des institutions concernées. Le contexte, qu'il soit public, privé ou non lucratif, induit autant de fonctionnements différents. Globalement, plus le système s'inscrit dans un contexte public transparent, plus les fonctionnements adoptent un mode bureaucratique. Dans ce cadre, il faut souligner le risque de ne pas savoir supprimer des mesures anciennes, alors que les nouvelles viennent se surajouter aux fonctionnements pré-existants à la façon d'un millefeuille. La bonne démarche suppose de savoir aussi supprimer des actions, sachant que plus on attend pour le faire, plus cela s'avérera difficile si on ne revoit pas les procédures standardisées ; la bonne gouvernance évite la sclérose des organisations. Quelques caractéristiques peuvent être schématisées :

- *Gouvernance des ressources publiques.* Les allocations de grande ampleur sont conduites par le système politique (parlement, ministère, etc.) qui font ensuite appel à des structures appropriées (agences, institutions plus ou moins autonomes, associations, etc.). Dans ce schéma, trois principes se dégagent : l'excellence stratégique (l'art de faire ses choix), la qualité d'exécution (où le capital humain rentre en ligne de compte) et la gouvernance (conseil de direction, experts et politiques représentants du public).

- *Gouvernance des structures sans but lucratif.* La direction s'auto perpétue ; il existe un directeur exécutif ; les ressources humaines et les projets s'articulent autour d'une série de promotions ou de rémunérations ; les allocations financières sont compétitives ou non.

- *Institutions privées.* Les ressources sont allouées par un fonds d'investissement dans un contexte très flexible mais qui, ensuite, impose un fonctionnement particulièrement surveillé et contrôlé.

Recherche translationnelle : quelles stratégies ?

La recherche contemporaine se heurte aujourd'hui à un paradoxe : elle connaît des avancées scientifiques remarquables, telles les identifications d'un nombre croissant de cibles biologiques grâce aux progrès génomiques, alors que sa capacité à traduire ces avancées en bénéfices médicaux a notablement diminué. On estime ainsi que les taux de succès dans le domaine de la biopharmacie ont diminué de moitié, passant plus précisément de 1/8 à 1/14. Alors que le nombre de brevets pour les nouvelles molécules diminuait de moitié, les dépenses de R&D ont augmenté de 150 % (Source : « 2007 FDA drug approvals: a year of flux », *Nature*, février 2008). Ces données illustrent les défis que la recherche translationnelle doit aujourd'hui relever, tenant compte notamment de trois ordres de facteurs : scientifiques, professionnels et socio-économiques.

Les facteurs scientifiques

La riche série de découvertes biomédicales de ces cinquante dernières années (décryptage du génome humain et des gènes impliqués dans de nombreux processus biologiques, constitution d'une encyclopédie des éléments de l'ADN, études génomiques, etc.) nous impose d'appréhender la biologie de façon modulaire, tant les systèmes biologiques que nous découvrons s'avèrent complexes. L'ère d'une biologie quantitative des réseaux s'ouvre. La prochaine frontière sera le

développement de cartes biologiques quantitatives et fonctionnelles et il faudra maîtriser les outils nécessaires pour intervenir (micro RNA, petite molécule, anticorps monoclonaux, peptides artificiels). Cette réflexion sur les outils traduit une rupture. Il faut jeter un pont entre maladie et modèle expérimental pour combler le fossé translationnel actuel. Classiquement, la recherche se déroule en quatre phases successives allant du laboratoire conduisant à la recherche clinique, pour déboucher au niveau de la santé publique. Cette progression au cheminement linéaire doit évoluer.

Phase 1 : le laboratoire. Il existe de très nombreuses cibles biologiques, un grand nombre de modèles cellulaires et animaux, mais trop peu de prédictivité prospective en pathologie humaine. En effet, la première phase de la recherche s'appuie sur une biologie de remplacement (*surrogate biology*) trop éloignée de la biologie humaine. Du point de vue des stratégies, on remarque un certain manque de validation de trop nombreuses publications et une forme de répétition quelque peu « moutonnaire » des thèmes de recherche, comme par exemple les multiples travaux potentiellement redondants sur la protéine p 53. Pour l'avenir, on doit souhaiter que la publication des articles s'accompagne d'un accès aux *datas*, ce qui constituerait une révolution. La recherche a besoin de développer des marqueurs correspondant spécifiquement aux modes d'action étudiés et d'accéder à du matériel humain dès que possible afin de valider l'hypothèse de recherche. Enfin, l'emploi de méthodes analytiques, telle la spectrométrie de masse, doit progresser.

Phase 2 : de la phase préclinique à clinique. Comme il est difficile de prévoir la sécurité et l'efficacité d'un composant biologique à la veille de son développement, nous avons besoin de nouvelles méthodes d'évaluation. C'est un domaine à développer et on remarquera qu'actuellement les modèles animaux (rats, souris, primates) et leur protocole d'utilisation sont plus dictés par les demandes des agences de régulation que par le raisonnement scientifique lui-même. Or, si l'on songe aux nombreux échecs de développement liés à la toxicité, la situation actuelle ne saurait être considérée comme satisfaisante. Force est de constater que les *process* de régulation s'avèrent des facteurs facilement bloquants pour la recherche, alors qu'il nous faudrait des modèles animaux plus hétérogènes, de nouvelles races de souris et de rats, ce qui paraît à l'opposé de ce que souhaitent les agences de régulation. Nous devons faire appel aux cellules souches humaines induites (*human iPS Cells*), à la protéomique. Il faut envisager, dès ce stade de la recherche, une « *Phase 0 trial* » pour confirmer le mode d'action et valider des biomarqueurs. En d'autres termes, il convient de mettre en place des essais exploratoires chez des malades avec des protocoles évolutifs. C'est un besoin pour les vaccins, par exemple, compte tenu de la difficulté de mesurer la réponse immunitaire.

Phase 3. Les études en phase 3 se heurtent à une difficulté d'implémentation, alors qu'il faut assurer une meilleure diffusion qu'à présent de la médecine translationnelle. Si bien des avancées existent déjà, elles ne sont pas mises en œuvre au degré nécessaire pour donner les résultats escomptés. C'est assez caractéristique pour les maladies chroniques, comme le diabète ou l'hypertension artérielle par exemple, dont la gestion appelle une réforme du système de santé. Il faut notamment reformuler les modes de délivrance des médicaments, en faisant appel si besoin au concept de « santé insérée » (voir leçon inaugurale).

Phase 4. Notre compréhension de l'épidémiologie des populations reste limitée et nous ne disposons pas toujours d'indicateurs éprouvés pour suivre les tendances évolutives. Nos cohortes de surveillance pour identifier les effets secondaires des traitements peuvent être insuffisantes. L'usage des nouvelles technologies (*e-health*) doit contribuer à la mise en place d'un suivi dynamique. Il faut développer les sciences du comportement et les sciences sociales.

Les facteurs professionnels

La recherche translationnelle repose sur des facteurs professionnels qui ont des caractéristiques particulières. Pour combler le fossé entre savoirs fondamental et clinique, nous avons besoin de personnels capables de faire le pont entre ces deux entités. Il faut leur proposer des espaces adaptés et spécifiquement conçus pour ce rapprochement (*translational medicine training centers*). Le profil de carrière doit favoriser les échanges, il convient de protéger le parcours des chercheurs en dehors des laboratoires. Les centres de recherche actuels ne sont pas adaptés aux maladies chroniques.

Les facteurs socio-économiques

La recherche médicale s'inscrit dans un cadre particulièrement réglementé. Cet encadrement est justifié, mais on peut regretter qu'il ne soit pas suffisamment basé sur une doctrine plus explicite de risques/bénéfices. Cette lacune fait que le degré acceptable de risque pour un bénéfice donné manque de clarté au niveau social. À cette problématique s'ajoute notre mauvaise connaissance de l'épidémiologie des risques. C'est une des raisons pour lesquelles l'industrie du médicament s'oriente plus volontiers vers des produits destinés à la médecine de spécialité (à l'opposé des médicaments de soins primaires), qui ne concernent donc qu'un nombre plus limité de patients. Pour un payeur, il est fréquent de redouter financièrement la mise sur le marché d'une innovation, lorsqu'elle est vécue comme une dépense. En fait, c'est le problème de l'utilisation inappropriée qui doit retenir l'attention. Mais force est de constater que les payeurs ne souhaitent pas d'innovation, à la différence des groupes de malades qui sont des facteurs positifs pour la recherche translationnelle, notamment dans le domaine du cancer ou des maladies rares.

Conclusion

Finalement, la médecine translationnelle apparaît comme une discipline nouvelle. Son déroulé classique en quatre phases doit trouver un nouveau fonctionnement, circulaire et non plus linéaire : chaque entité (laboratoire de recherche, recherche clinique, recherche en population et essais cliniques) doit échanger avec les autres et non se trouver dans un lien de simple succession, ce qui permettra d'éviter les segmentations et de conduire à un enrichissement mutuel.

SÉMINAIRES : L'INNOVATION BIOMÉDICALE AU XXI^e SIÈCLE :
DÉFIS, TENDANCES, TÉMOIGNAGES

Les cours ont été suivis de deux séminaires-colloques (5 avril et 3 mai 2011) dont les interventions ont complété les cours au travers de témoignages et d'exemples précis. Sont ainsi intervenus : William Dab (Cnam), sur la nanotechnologie et les craintes sociales ; Peter Heutink (Clinical genetics neuroscience campus, Amsterdam), sur l'aide des techniques de haut-débit dans les maladies neurologiques ; Philippe Kourilsky (Collège de France), sur les institutions innovantes en Asie et en Europe ; Joel Ménard (Paris V), sur la gouvernance de la santé et médecine translationnelle dans la maladie d'Alzheimer ; Arnold Munnich (Inserm), sur l'innovation au carrefour de la science et de la politique ; Nicolas Postel-Vinay (hôpital européen Georges Pompidou), sur les facteurs humains de l'innovation ; Richard Klausner (the Column group), sur les déterminants de l'innovation réussie ; André Syrota (Inserm), sur l'évolution du système français.