

N° 1724

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
QUATORZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale

le 22 janvier 2014

N° 306

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE 2013 - 2014

Enregistré à la présidence du Sénat

le 22 janvier 2014

RAPPORT PROVISOIRE

au nom de

**L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

sur

**LES PROGRÈS DE LA GÉNÉTIQUE, VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION ?
LES ENJEUX SCIENTIFIQUES, TECHNOLOGIQUES, SOCIAUX ET ÉTHIQUES
DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE**

PAR

MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, députés

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale

par M. Jean-Yves LE DÉAUT,
Premier Vice-président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat

par M. Bruno SIDO,
Président de l'Office

Composition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Président

M. Bruno SIDO, sénateur

Premier Vice-président

M. Jean-Yves LE DÉAUT, député

Vice-présidents

M. Christian BATAILLE, député
Mme Anne-Yvonne LE DAIN, députée
M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Roland COURTEAU, sénateur
M. Marcel DENEUX, sénateur
Mme Virginie KLÈS, sénatrice

DÉPUTÉS

M. Gérard BAPT
M. Christian BATAILLE
M. Denis BAUPIN
M. Alain CLAEYS
M. Claude de GANAY
Mme Anne GROMMERCH
Mme Françoise GUEGOT
M. Patrick HETZEL
M. Laurent KALINOWSKI
Mme Anne-Yvonne LE DAIN
M. Jean-Yves LE DÉAUT
M. Alain MARTY
M. Philippe NAUCHE
Mme Maud OLIVIER
Mme Dominique ORLIAC
M. Bertrand PANCHER
M. Jean-Louis TOURAINE
M. Jean-Sébastien VIALATTE

SÉNATEURS

M. Gilbert BARBIER
Mme Delphine BATAILLE
M. Michel BERSON
Mme Corinne BOUCHOUX
M. Marcel-Pierre CLÉACH
M. Roland COURTEAU
Mme Michèle DEMESSINE
M. Marcel DENEUX
Mme Dominique GILLOT
Mme Chantal JOUANNO
Mme Fabienne KELLER
Mme Virginie KLÈS
M. Jean-Pierre LELEUX
M. Jean-Claude LENOIR
M. Christian NAMY
M. Jean-Marc PASTOR
Mme Catherine PROCACCIA
M. Bruno SIDO

SOMMAIRE

	Pages
SAISINE	11
INTRODUCTION	13
I. UN CHANGEMENT DE PARADIGME DANS L'APPROCHE DU TRAITEMENT ET DE LA MALADIE	19
A. DES PROGRÈS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES CONSIDÉRABLES	19
1. L'évolution des techniques de séquençage du génome	20
a. L'ampleur des évolutions	20
i. Des méthodes de séquençage de plus en plus rapides	21
ii. Des effets à court terme sur les connaissances et à plus long terme sur les thérapeutiques	22
b. La baisse drastique des coûts	23
i. L'état des lieux en France	24
ii. L'état des lieux à l'étranger	28
2. L'extension de l'usage des puces à ADN et la nano-médecine	32
a. L'usage des puces à ADN	32
b. L'impact du développement de la nano-médecine sur la détection, le traitement et le suivi des patients	33
c. Un projet de carte d'identité métabolique pour adapter la posologie des médicaments	34
3. Le perfectionnement des autres instruments	35
a. La spectrométrie de masse	35
b. La résonance magnétique nucléaire (RMN)	35
4. La diversité des thérapeutiques personnalisées	36
a. La thérapie génique	36
b. La thérapie cellulaire	37

c. L'état des lieux des recherches : les potentialités de la thérapie cellulaire	38
i. Les recherches en cours.....	38
ii. L'état des lieux en France	40
B. L'ONCOLOGIE, DOMAINE ESSENTIEL DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE.....	41
1. Le rôle moteur de l'INCa dans le développement des thérapies ciblées	42
a. Le deuxième Plan cancer : le développement des plates-formes et des thérapies ciblées.	42
b. Vers le 3 ^{ème} Plan cancer.....	44
2. Les tentatives de modélisation	46
a. Comprendre l'action de traitements efficaces sur les mécanismes moléculaires de la leucémie aiguë promyélocytaire.....	46
b. Introduire dans des rongeurs les clones du cancer du patient	47
3. Des évolutions considérables en cours en oncologie : vers une nouvelle nosologie	47
a. L'essai SHIVA à l'Institut Curie	48
b. Les essais cliniques MOSCATO à Gustave Roussy.....	51
i. Le rôle de Gustave Roussy Cancer Campus	51
ii. L'essai MOSCATO	52
c. Les progrès espérés grâce au séquençage des tumeurs	52
C. LA DIVERSITÉ DES PATHOLOGIES CONCERNÉES PAR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE.....	53
1. Les maladies infectieuses.....	54
a. Les marqueurs d'évolutivité et de pronostic des maladies infectieuses.....	54
b. Les réactions aux vaccins.....	54
c. L'identification des pathogènes et le suivi des traitements.....	54
d. Le développement de petites unités de microbiologie au lit du patient.....	55
2. Les maladies chroniques	56
3. Des évolutions à l'œuvre dans les maladies rares.....	58
a. D'importants enjeux de recherche	59
b. Un enjeu de santé publique reconnu par les plans nationaux maladies rares.....	59
i. Un enjeu de santé publique	60
ii. Les Plans nationaux maladies rares	60
c. Des pathologies difficiles à traiter exigeant une mobilisation internationale et générant un nouveau modèle de R&D	61
i. La prise en compte européenne.....	61
ii. Le rôle des associations de patients	61
iii. L'importance du modèle maladie rare	62

II. UN BOULEVERSEMENT SOCIO-ÉCONOMIQUE DU SECTEUR DE LA SANTÉ.....	63
A. UNE ÉVOLUTION DE LA RELATION MÉDECIN-MALADE IMPLIQUANT UNE REFORME DE LA FORMATION DES PERSONNELS	63
1. Une évolution considérable de la relation médecin-malade	63
a. Vers un bouleversement de la consultation traditionnelle ?.....	64
i. L'impact du degré d'information du patient	64
ii. Des risques de dépersonnalisation de la relation médecin malade.....	64
b. L'intervention d'un tiers dans la relation médecin malade.....	65
c. Vers une responsabilisation croissante du patient ?.....	66
2. Une réforme de la formation des personnels de santé à mettre en œuvre.....	69
a. L'exigence d'une réforme des études de santé.....	69
b. Les propositions des réformes.....	71
i. Le rapport de M. Jean-Yves Le Déaut « Refonder l'université, dynamiser la recherche, mieux coopérer pour réussir ».....	71
ii. Les propositions du Pr Patrick Berche, Doyen de l'Université de Paris- Descartes ⁰	71
iii. Le dispositif mis en œuvre à titre expérimental par la loi sur la recherche et l'enseignement supérieur.....	73
3. Assurer des formations adéquates.....	74
i. Favoriser le décloisonnement entre les disciplines scientifiques.....	75
ii. Adapter le système de formation continue.....	76
B. UN NOUVEAU MODÈLE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (R&D) POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	77
1. L'évolution des conditions du transfert de R&D.....	78
a. L'accès au patient	79
b. La preuve de concept, un élément-clé du transfert.....	79
2. Vers une réorientation de la R&D sur des médicaments de niche ?.....	80
a. Une mutation liée à la crise de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique.....	81
i. Les déboires de l'industrie pharmaceutique.....	81
ii. La nécessité de développer de nouvelles molécules.....	81
b. L'émergence du modèle des médicaments de niche.....	82
i. Le recours « aux anges déchus ».....	83
ii. Le modèle du médicament orphelin.....	83
iii. Vers une législation sur les essais cliniques plus incitative ?.....	83
c. Une R& D dépendante des tests diagnostiques et des tests compagnons	85
i. Identifier les groupes cibles par des tests compagnons.....	86
ii. Le biomarqueur compagnon : un marché d'avenir ?	86

3. L'impact sur la brevetabilité	88
a. Les procédures judiciaires aux États-Unis	89
i. L'affaire <i>Mayo Collaborative Services</i> contre <i>Prometheus Laboratories</i>	89
ii. L'affaire <i>Myriad Genetics</i> contre l' <i>Association of Molecular Pathology</i> et l' <i>American Civil Liberties Union</i>	90
b. Les pratiques européennes et l'Office européen des brevets (OEB)	92
c. Les solutions envisageables.....	95
i. Les procédés limitant les effets nocifs des brevets.....	95
ii. Les possibilités offertes par les regroupements de brevets dans des <i>patents pools</i>	96
iii. La durée de protection conférée par le brevet	97
4. Les possibilités offertes par l'Union européenne.....	98
a. Le programme européen Horizon 2020	98
b. L'initiative médicaments innovants (IMI).....	98
C. UN BOULEVERSEMENT DU SYSTÈME SOLIDAIRE DE SANTÉ PUBLIQUE	99
1. L'impact sur les coûts	99
a. Des traitements ciblés coûteux	100
i. Des prix très élevés.....	100
ii. Le surcoût des tests est-il compensé par un meilleur ratio cout/efficacité ?	101
iii. Des interrogations sur l'évaluation des thérapies ciblées : quelle rationalisation ?.....	103
b. Des économies possibles sur les traitements inutiles	104
2. L'impact sur l'organisation de l'assurance-maladie	105
a. La restructuration de l'offre de soins	106
b. Résister à la tentation d'une assurance-maladie conditionnelle.....	107
III. GARANTIR L'ÉQUITÉ ET L'INFORMATION DES CITOYENS FACE AUX ENJEUX ETHIQUES DE LA MEDECINE PERSONNALISEE	109
A. L'IMPACT DU RECOURS AUX TESTS GENETIQUES	109
1. Les tests génétiques, outils d'une médecine prédictive	110
a. Le recours accru aux tests génétiques	110
i. L'accès à des tests génétique des personnes asymptomatiques	111
ii. L'encadrement des tests en France : le rôle de l'Agence de la biomédecine (ABM) et de la Haute autorité de santé (HAS)	112
iii. La transmission des résultats et le conseil génétique.....	114
b. Des tests génétiques en libre accès sur Internet : une tendance à la biologisation ?	115
i. Le mode de fonctionnement.....	116
ii. Des résultats transmis sans encadrement.....	116

iii. Une régulation difficile à mettre en œuvre : la réforme de la directive européenne sur les dispositifs médicaux.....	118
c. La problématique de la prédiction	121
i. La précision et la fiabilité des technologies	121
ii. Les débats autour de l'héritabilité	122
2. Un recours croissant à des tests prénataux et néonataux : l'impact sur la procréation.....	123
a. L'état des lieux	123
i. Les tests pré-conceptionnels.....	123
ii. Les tests prénataux	124
iii. Les tests néonataux.....	125
b. Le questionnement éthique	125
i. Les avis successifs du Comité consultatif national d'éthique (CCNE).....	126
ii. L'avis n°120 du CCNE : questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel	126
iii. Comment informer sur les découvertes fortuites ?.....	128
3. L'impact sur les assurances et l'embauche.....	129
a. L'impact sur les assurances	129
b. L'impact sur l'embauche	130
B. LA PROTECTION ET LA GESTION DES DONNÉES PERSONNELLES	131
1. Un cadre juridique protecteur des données génétiques.....	131
a. Un cadre français protecteur des données personnelles	132
b. Des mesures de protection au niveau européen.....	132
c. Le changement d'échelle du respect de la confidentialité.....	133
i. La capacité de protection des grandes bases de données.....	134
ii. Les limites de l'anonymisation des données	134
2. Les défis du stockage et du partage d'énormes banques de données	137
a. Des outils de stockage d'une dimension nouvelle, difficiles à contrôler	138
a. L'accès aux bio-banques et la propriété des données	139
i. L'accès aux biobanques : un enjeu d'importance	139
ii. Les risques d'appropriation des données.....	140
c. Le partage scientifique des grandes banques de données	141
C. GARANTIR UN ACCÈS ÉQUITABLE DE TOUS AUX SOINS ET LIMITER LA MÉDICO-SURVEILLANCE	143
1. Lutter contre l'exclusion due aux inégalités sociales	143
a. Les paradoxes de la stratification	144
b. Promouvoir l'éducation à la santé	144
c. Limiter la médico-surveillance	146

2. Informer les citoyens.....	147
a. Organiser des débats publics	148
b. Accompagner les patients : l'importance du conseil génétique	150
3. Impliquer les associations de malades dans les décisions	151
CONCLUSION.....	155
RECOMMANDATIONS.....	159
EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE	165
COMPOSITION DU COMITÉ DE PILOTAGE.....	167
LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS....	169
ANNEXES	175
ANNEXE N° 1 : COMPTE RENDU DE L'AUDITION PUBLIQUE DU 27 MARS 2013	177
ANNEXE N° 2 : COMPTE RENDU DE L'AUDITION PUBLIQUE DU 25 JUIN 2013	

SAISINE



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

COMMISSION DES AFFAIRES
SOCIALES

La Présidente

PH/ND 2012-013s

Paris, le 1^{er} août 2012

Monsieur le Président,

En application de l'article 6 ter de l'ordonnance n° 58-1100 du 17 novembre 1958 relative au fonctionnement des assemblées parlementaires, j'ai l'honneur de vous saisir, au nom de la commission des affaires sociales, d'une demande d'étude sur les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée.

Il apparaît, en effet, que le développement de cette forme de médecine, visant à cibler les pratiques thérapeutiques en fonction de la réaction présumée des patients, suppose une évolution des connaissances scientifiques et la réalisation d'investissements coûteux ainsi que la nécessité de définir des règles précises de conservation des données personnelles sensibles dont cette technique nouvelle a besoin.

L'office paraît être le lieu le plus adapté pour faire le point sur les diverses problématiques posées par cette forme de médecine et ainsi éclairer les deux assemblées sur les choix scientifiques à opérer.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de ma considération distinguée.

Catherine LEMORTON

Monsieur Bruno SIDO
Président de l'Office parlementaire d'évaluation
des choix scientifiques et technologiques
Sénat
15 rue de Vaugirard
75006 Paris

ASSEMBLÉE NATIONALE – 126, rue de l'Université – 75355 PARIS 07 SP – Tél : 01.40.63.65.21/65.99/65.96 – Fax :
01.40.63.51.34

Courriel : clemorton@assemblee-nationale.fr

PERMANENCE PARLEMENTAIRE – 47 bis, boulevard de Strasbourg – 31000 TOULOUSE – 05.61.13.76.50 – Fax : 09.70.61.29.41
Courriel : catherine.lemorton@orange.fr

INTRODUCTION

La Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale a saisi l'OPECST d'une demande d'étude sur les enjeux scientifiques, technologiques, éthiques et juridiques de la médecine personnalisée. Cette saisine s'inscrit dans la vaste lignée des travaux de l'Office sur les sciences du vivant, la santé et plus généralement la bioéthique.

Dès 1999, le sénateur Frank Sérusclat présentait devant l'OPECST un rapport intitulé « *Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutiques* »⁽¹⁾, qui décrivait les principales avancées et leurs impacts futurs. Une grande partie des concepts, des analyses et recommandations est encore d'actualité car les évolutions à l'œuvre depuis une quinzaine d'années montrent leur pertinence. Il en va de même des travaux menés, dès 2001, au sein de l'OPECST par l'un de vos rapporteurs sur la brevetabilité du vivant.

Les évaluations successives des lois relatives à la bioéthique de 1994 puis de 2004 ont souligné l'impact juridique et éthique des avancées scientifiques et techniques. Lors de l'évaluation de la loi d'août 2004, vos rapporteurs s'interrogeaient sur les recherches en cours sur les cellules souches et les possibilités de traitements personnalisés offerts par la thérapie cellulaire. Ils mettaient également en exergue le rôle des tests génétiques à l'œuvre dans ce que l'on nomme la médecine personnalisée et se demandaient, par exemple, pourquoi des personnes tentaient de connaître leur patrimoine génétique en recourant à l'achat de tests en libre accès sur Internet.

L'audition publique de l'OPECST sur les maladies monogéniques du 7 juin 2011 insistait sur les difficultés inhérentes au traitement des maladies rares, démontrant la nécessité de recourir à une médecine personnalisée avec des traitements curatifs très ciblés mais coûteux. Cependant, elle révélait aussi les risques de discrimination, voire de stigmatisation, bien réels pour les personnes atteintes par de telles pathologies, suscitant des interrogations sur le degré de protection offert par la législation au regard des assurances, de l'emploi, *etc.*

Lors de leur étude de 2012 sur les « *Enjeux des nouvelles technologies d'exploration du cerveau* », vos rapporteurs soulignaient l'importance de la fiabilité des machines et des modèles d'interprétation des images et des données numérisées. Ils plaçaient en outre au cœur de leur réflexion les difficultés suscitées par la protection de la masse de données personnelles identifiantes ainsi générées. Or, le développement de nouvelles pratiques médicales en produisent, et en produiront bien plus.

(1) <http://www.assemblee-nationale.fr/11/dossiers/991871.asp>.

Il reste que la définition de la notion de médecine personnalisée n'est pas aisée. Le caractère flou et polysémique du concept se prête à de nombreuses interprétations. Toute bonne pratique médicale est par essence « personnalisée », le praticien cherchant toujours à s'adapter au profil de son patient. Ce colloque singulier patient-médecin, caractéristique de la médecine, est évidemment une démarche personnalisée. En quoi cette « personnalisation » aurait-elle donc changé de nature ?

L'expression médecine personnalisée apparaît ainsi quelque peu singulière et donne légitimement à penser au malade qu'il s'agit d'une médecine sur mesure, s'adressant spécifiquement à lui, d'une prise en charge plus individuelle, plus proche, d'une plus grande empathie à son égard de la part du médecin. En réalité, dans l'acception médicale du concept, il s'agit plutôt de définir des sous-groupes étroits de patients grâce à des biomarqueurs ⁽¹⁾ permettant de trouver les molécules soignantes les plus appropriées et donc d'aboutir à une plus grande efficacité médicale avec un taux d'échec limité. Cependant, ces procédés relèvent plutôt d'une médecine stratifiée.

La médecine personnalisée passe par l'utilisation de nouvelles méthodes d'analyse moléculaire en vue d'assurer une meilleure compréhension de la maladie dont souffre un patient, ou encore de sa prédisposition à cette maladie. En fonction du profil génétique et environnemental du malade, elle permet aux médecins et patients de choisir, parmi les diverses options thérapeutiques, celles qui sont susceptibles de donner les meilleurs résultats.

Le Pr Anne Fagot-Largeault ⁽²⁾, explique ainsi le succès populaire du concept de médecine personnalisée et les confusions qu'il engendre : « *La publicité faite pour la médecine dite personnalisée tombe dans un contexte où l'on constate une aspiration à un contact plus personnel, voire à une empathie du médecin, qu'on ne trouve pas, qu'on ne rencontre plus. On s'abrite derrière une formule attirante, rassurante, qui donne une image attractive, mais fausée et c'est très préoccupant* ». La médecine personnalisée est née de la publicité qu'ont dû faire certains laboratoires pharmaceutiques pour leur traitement innovant.

Le concept de médecine personnalisée développé voici deux décennies par le laboratoire pharmaceutique suisse Roche, est fondé sur le fait qu'un même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les malades, et que pour un patient donné, certains médicaments sont efficaces et d'autres pas. Avec l'introduction dans les années 1990 de l'Herceptine pour traiter le cancer du sein, Roche a démontré qu'il était possible d'anticiper le résultat, grâce à un simple test génétique sur les patients, et de montrer ceux pour qui le traitement serait le plus bénéfique, et ceux pour qui il ne le serait probablement pas. L'Herceptine, qui traite le cancer du sein et agit seulement sur les cancers des femmes qui

(1) Les biomarqueurs sont des molécules biologiques présentes dans le sang, dans les liquides corporels et les tissus organiques ou dans les tissus malades eux-mêmes.

(2) Professeur au Collège de France, membre de l'Académie des sciences, audition des rapporteurs du 20 novembre 2012.

surexpriment le gène HER-2, a été le premier médicament autorisé issu de la médecine stratifiée. On disposait ainsi du traitement et du test compagnon correspondant et certains ont alors considéré que le modèle de médecine personnalisée permettait de trouver et de délivrer le médicament le mieux adapté. Il devenait désormais possible de personnaliser les traitements en n'administrant un médicament qu'aux patients réagissant positivement. L'impact de cette nouvelle approche est énorme : efficacité accrue, effets secondaires réduits, et absence de temps perdu et de ressources gaspillées dans un traitement inopérant.

Cette médecine, fondée sur une analyse des caractéristiques biologiques et génétiques de la personne et de son environnement spécifique, nécessite un recours massif à des techniques de pointe et des outils nouveaux d'analyses biologiques. La médecine personnalisée est issue du transfert progressif vers la clinique de ces progrès scientifiques et technologiques considérables en termes de performance des techniques de séquençage et d'imagerie, initiée dans les années quatre-vingts à une période de crise du modèle de développement de nouveaux médicaments. C'est la recherche académique, plus que celle des grandes sociétés pharmaceutiques pour qui le coût de fabrication de médicaments destinés à un nombre limité de malades est apparu souvent trop lourd, qui a le plus contribué à la diffusion de ce modèle. En effet, pour développer un médicament, plus le marché est large, plus le coût est faible. Or, les nouvelles thérapies s'adressent à de petites populations, ce qui conduira à une transformation complète de notre modèle socio-économique traditionnel.

Dans un rapport récent, l'*European Science Foundation* ⁽¹⁾, organisation européenne qui a mandaté un groupe de chercheurs reconnus, formule une définition très large : la médecine personnalisée serait une pratique médicale dont l'individu est le centre, à la fois précise et adaptée à ses caractéristiques biologiques qui englobent ses données génétiques, ses taux de protéines, ses biomarqueurs et prend en compte son environnement, son mode de vie, ses habitudes alimentaires. Les chercheurs de l'*European Science Foundation* s'en réfèrent à une médecine dite des « 4P » : « Personnalisée », au sens du traitement d'une maladie ; « Préventive », la dimension de prévention étant importante ; « Prédictive », car le patient peut recourir à des tests ; « Participative », au sens où l'individu deviendrait acteur de sa santé. Cette définition large va de la prévention et du diagnostic au traitement et au suivi post-traitement. Ce rapport opère une distinction entre la médecine personnalisée et la médecine génomique basée uniquement sur la personnalisation des traitements à partir de l'information génétique. Il distingue donc médecine personnalisée, médecine génomique et médecine stratifiée, laquelle catégorise les individus selon certaines de leurs caractéristiques génétiques pour élaborer des traitements ciblés selon ces éléments.

(1) *Personalized Medicine for the European Citizen towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease, October 2012 (iPM).*

La polysémie du concept prête à confusion car, dans le cadre de la médecine stratifiée, la médecine personnalisée n'est pas la médecine personnelle d'un seul individu mais celle d'un groupe ciblé en fonction du profil médical des individus qui le composent. On prévoit les risques associés à une pathologie ou un médicament en ciblant les patients ayant une probabilité de subir des effets secondaires. La médecine personnalisée, lorsqu'elle implique la mise au point de traitements adaptés à un groupe de personnes ou de patients présentant des caractéristiques médicales génétiques communes, est une médecine stratifiée souvent appliquée au cancer. Lorsque l'on cible, parmi les patients atteints de cancers, le groupe de ceux chez qui on peut identifier l'efficacité thérapeutique maximale, on entre dans le cadre de la médecine stratifiée.

Les nombreux experts entendus par vos rapporteurs ont chacun donné leur définition personnelle du concept de médecine personnalisée et de ses nombreux avatars.

Selon le Pr Axel Kahn ⁽¹⁾, « *La médecine prédictive est celle qui permet de prévoir une susceptibilité particulière à certaines maladies ou à l'action de certains agents pathogènes, à partir de déterminants individuels de santé, génétiques ou autres. Mieux vaut parler de médecine de prévision* ». Pour le Pr Bertrand Jordan ⁽²⁾, c'est « *le bon traitement pour le bon patient au bon moment grâce aux avancées dans la connaissance du génome, de la génétique et des corrélations entre le génome et la physiologie* ». M. Didier Tabuteau ⁽³⁾ explique : « *Le concept de médecine personnalisée me semble englober d'une part, la pharmacogénétique et le ciblage des traitements, et d'autre part, le suivi et l'analyse de tests génétiques, de marqueurs biologiques sur l'état de santé de la personne, ou pour identifier des probabilités de développer des pathologies, voire pour détecter de futures maladies très en amont des signes cliniques... C'est une médecine qui se basera sur une analyse des caractéristiques biologiques et génétiques de la personne* ».

Le Pr Agnès Buzyn ⁽⁴⁾ précise « *Dans le cas du cancer, on dénomme médecine personnalisée le fait de génotyper la tumeur et de cibler les traitements sur ce génotypage* ». Elle estime toutefois que cette approche est restrictive : « *La médecine personnalisée doit comprendre la personnalisation des approches de prévention, de dépistage et pas uniquement des traitements de chimiothérapie. Aujourd'hui, on est au stade d'une médecine stratifiée, qui concerne un groupe de patients ; ce n'est pas encore de la médecine personnalisée, adaptée à un individu* ».

(1) Directeur de recherches à l'INSERM, ancien membre du conseil scientifique de l'OPECST ; audition des rapporteurs du 28 novembre 2012.

(2) Biologiste moléculaire, fondateur de la Génopole de Marseille ; audition des rapporteurs du 12 février 2013.

(3) Conseiller d'État, responsable de la Chaire santé de l'Institut d'études politiques de Paris ; audition des rapporteurs du 19 décembre 2012.

(4) Hématologue, présidente de l'Institut national du cancer (INCa) ; audition des rapporteurs du 19 mars 2013.

Pour Mme Simone Bateman⁽¹⁾, le concept est flou, car il n'y a de consensus ni sur une définition, ni sur le champ que le terme recouvre, ni sur le point d'entrée qu'il convient de privilégier pour comprendre son développement. Toutefois elle relève que quelques idées reviennent avec insistance : « *il s'agit d'une médecine faite sur mesure, en anglais, customised, ou tailored, par analogie avec les tailleurs, l'habillement ; des technologies rendent possibles cette nouvelle vision d'une médecine sur mesure* ».

Quant au rapport de la Commission « Innovation 2030 », qui intègre la médecine personnalisée dans l'ambition n° 5, il évoque le concept de médecine individualisée partant du constat que la manière de se soigner en 2025 sera très différente de celle que nous connaissons actuellement. « *Ainsi, il est d'ores et déjà acquis que la médecine saura personnaliser son diagnostic en fonction des caractéristiques propres de chaque individu et notamment de son génome. L'individu et ses caractéristiques propres seront, plus que jamais, au cœur de la médecine de demain avec une forte diminution des risques associés aux soins* ».

On pourrait multiplier les exemples de tentatives de définition, lesquelles se recourent en grande partie. Le concept « médecine personnalisée » devient une référence assez commune dans la publicité des grandes entreprises pharmaceutiques, voire dans la presse quotidienne et/ou hebdomadaire récente.

En réalité, la plupart des scientifiques et praticiens rencontrés par vos rapporteurs se sont accordés sur l'ambiguïté de la terminologie, sur la confusion qu'elle engendre mais aussi sur le fait que la « vraie » médecine personnalisée permettant d'identifier qu'un patient est différent parmi les milliards d'autres sur la planète est encore du domaine d'un futur proche pour certains, plus lointain pour d'autres. Pour nombre de nos concitoyens, la médecine personnalisée est porteuse d'une promesse, celle d'améliorer l'innocuité et l'efficacité du traitement médical que reçoit chaque patient en présence de maladies graves.

Cependant, une des dimensions, reconnue par tous et qui soulève de nombreuses questions éthiques, est le caractère prédictif de cette médecine. Fondant son approche sur le patrimoine génétique et l'environnement spécifique de chaque individu et, donc, sa susceptibilité particulière à certaines maladies ou à l'action de certains médicaments, la médecine personnalisée vise aussi à estimer le risque de survenue de telle ou telle maladie en fonction de ses déterminants génétiques croisés avec ses modes de vie. Quelles seront dès lors les attentes des patients surinformés de leurs éventuelles prédispositions ?

Cette saisine arrive donc à un moment particulier où la médecine se trouve en transition. Elle doit recourir à des moyens technologiques de plus en plus sophistiqués dont les performances sont en augmentation constante. Ces techniques exigent de vastes connaissances dans des domaines variés. L'interdisciplinarité des équipes médicales devient progressivement une nécessité

(1) Sociologue, directrice de recherche au CNRS, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (CERMES3) – CNRS UMR8211/Université Paris Descartes/EHESS/Inserm U988.

pour traiter des pathologies graves, ce qui provoque déjà et provoquera des changements de paradigme dans tous les secteurs de la santé. Aussi, vos rapporteurs se félicitent-ils d'emblée que l'impact de l'innovation soit reconnu et encouragé dans les grands axes de la stratégie nationale de santé lancée en février 2013 et actuellement débattue ⁽¹⁾. En effet, il est de notre responsabilité de comprendre, d'informer et d'accompagner au mieux ces évolutions.

La médecine personnalisée, quelle que soit la définition retenue, implique un changement de paradigme dans l'approche du traitement et de la maladie qui entraîne des bouleversements socio-économiques importants dans le secteur de la santé et exige de garantir l'égalité d'accès au soin et la protection des citoyens.

(1) *Stratégie nationale de santé, feuille de route* <http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/SNS-version-longue.pdf>.

I. UN CHANGEMENT DE PARADIGME DANS L'APPROCHE DU TRAITEMENT ET DE LA MALADIE

Les évolutions scientifiques et technologiques ont eu un retentissement considérable sur la médecine et la prise en compte rapide de ce processus est essentielle. On a découvert la complexité intrinsèque du vivant. « *Plus on comprend le fonctionnement normal et pathologique des gènes, des cellules, des tissus, des organes, plus on constate la très grande diversité de leurs altérations, et donc de leur protection ou de leur réparation. En d'autres termes, la médecine devient individualisée parce que le vivant est individualisé* » observe le Pr André Syrota ⁽¹⁾. La découverte de nouvelles cibles, de nouvelles voies de signalisation, de leur modification au cours de telle ou telle pathologie, ouvre des perspectives nouvelles pour le traitement des patients. Progressivement et selon les pathologies traitées, on s'oriente vers un changement d'approche dans la conception des traitements, voire même des pathologies.

Ainsi est-on passé d'une pratique médicale fondée sur des données publiées pour parvenir à un jugement basé sur des statistiques irréprochables (*evidence-based medicine*) à la médecine de précision *precision based medicine*. La médecine de précision se réfère à la multiplication des paramètres d'analyse du patient, et surtout à l'utilisation des « omiques » en clinique, elle vise à l'analyse globale du patient et induit un changement de paradigme dans l'approche du traitement et de la maladie.

A. DES PROGRÈS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES CONSIDÉRABLES

Les progrès des méthodes, des outils et des connaissances, couvrent un vaste champ, les avancées très rapides des technologies ayant accru les possibilités de mieux comprendre les processus pathologiques. L'analyse biologique dans le domaine expérimental et dans ses applications médicales est passée récemment d'une approche ponctuelle limitée à la détermination d'un ou d'un petit nombre de paramètres, à une approche globale c'est-à-dire à la prise en compte simultanée de l'ensemble du génome ou de ses différents niveaux d'expression.

Ces avancées techniques ont permis l'apparition d'« omiques ». Comme l'observe le rapport du Pr Jean-Yves Le Gall ⁽²⁾, « *À la génomique, éventuellement limitée à l'exomique* », *c'est à dire à la seule étude des séquences codantes et des séquences immédiatement environnantes, sont venues s'ajouter la « transcriptomique » (analyse des ARN messagers ou transcriptome), la*

(1) Président directeur général de l'INSERM Institut national de la santé et de la recherche médicale - Audition publique du 25 mars 2013.

(2) Professeur de biochimie ; rapport « *Techniques d'analyse du génome et de son expression : applications médicales* » (Académie nationale de médecine).

« protéomique » (analyse des protéines), la « métabolomique » (analyse des métabolites du métabolisme intermédiaire) ».

Cette évolution résulte d'une augmentation considérable et rapide des performances technologiques qui, relayées par la puissance de calcul de l'informatique permet aujourd'hui des analyses globales très rapides, qualifiées de « haut débit ». Le séquençage de l'ADN, les puces à ADN, la spectrométrie de masse, la résonance magnétique nucléaire, sont autant de nouveaux outils qui conjugués à la rapidité des avancées en numérisation, en bio-informatique, en nanotechnologies permettent de réaliser des analyses biologiques de plus en plus détaillées sur des surfaces de plus en plus réduites, d'enregistrer, de conserver, de transférer, de croiser, de grandes quantités de données biomédicales et de cibler, avec une extrême précision les thérapies.

1. L'évolution des techniques de séquençage du génome

Le séquençage d'ADN humain représente 3 milliards d'éléments groupés en 46 chromosomes, et sur ces 3 milliards d'éléments, on comptabilisera environ 10 % de différences entre les génomes de deux individus. Ces différences sont à l'origine de notre apparence, notre phénotype extérieur, mais aussi de nos maladies, de nos réponses aux médicaments et de nombreux autres phénomènes. Il existe deux outils majeurs pour observer l'ADN : le génotypage et le séquençage. Le génotypage vise à déterminer la nature d'une variation génétique à une position spécifique dans le génome, pour un individu. Il consiste à observer des endroits précis du génome et permet de connaître les variations génétiques d'une partie ou d'un génome entier. Le séquençage détermine l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

L'ADN⁽¹⁾ est une molécule, présente dans toutes les cellules vivantes, elle contient l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. Transmis lors de la reproduction, il est le support de l'information génétique et de l'hérédité. La réplication de l'ADN, notamment lorsqu'une cellule se divise, implique un brin d'ADN à copier et une protéine spécifique, l'ADN polymérase. Cette protéine « lit » le brin modèle et met un A en face d'un T, *etc.* Le séquençage de l'ADN, consiste à déterminer l'ordre de la succession linéaire des bases A, C, G et T d'un fragment d'ADN donné.

a. L'ampleur des évolutions

D'après Patrick Winkler, chef du laboratoire de séquençage du Génoscope (Institut de génomique du CEA)⁽²⁾, la première version du génome entier fut rendue publique en 2001. En 2006 une nouvelle technique de séquençage plus

(1) La molécule d'ADN est composée d'éléments de base, les nucléotides de quatre types différents : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G). Cette molécule est constituée de deux brins complémentaires, un A se trouvant toujours face à un T et un G face à un C.

(2) Intervention lors de la réunion conjointe Académie des sciences-Académie nationale de médecine le 12 novembre 2013 « génome personnel ».

rapide a permis une utilisation pour la recherche et offert des possibilités d'application. À partir de 2006 jusqu'à nos jours des techniques sont apparues pour séquencer de plus en plus vite, et on assiste actuellement à une diversification des méthodes de séquençage qui influe sur les pratiques.

i. Des méthodes de séquençage de plus en plus rapides

C'est Frederick Sanger, deux fois lauréat du prix Nobel de chimie (1958 et 1980) qui a mis au point la première méthode de séquençage de l'ADN : la méthode Sanger, encore très employée dans le monde. Cette méthode⁽¹⁾, basée sur l'interruption de la synthèse enzymatique d'un brin d'ADN complémentaire, comporte plusieurs limites. La plus importante est son faible rendement, car les étapes de préparation de l'échantillon d'ADN et d'amplification sont lentes et coûteuses, et la taille des séquences lisibles (inférieur à 1 000 nucléotides) est limitée.

Quelque temps après la publication du premier génome humain, des machines de nouvelle génération de séquençage à haut-débit (ou sous l'acronyme « *Next Génération Sequencing* » NGS), bien plus rapides, ont été proposées par deux sociétés Solexa (depuis rachetée par Illumina) et *454 Life Science* appartenant à Roche, marquant la première révolution du domaine⁽²⁾. Elles utilisent un séquençage massif parallèle permettant de réduire les coûts et d'augmenter la rapidité des analyses.

La compagnie *454 Life Science*, a mis au point la plateforme 454, qui s'appuie sur la technique de pyroséquençage, technique de séquençage par synthèse qui repose sur la détection de la libération de pyrophosphate lors de l'incorporation de nucléotides⁽³⁾. La société Solexa (Illumina) a opté pour une stratégie plus proche de la méthode de Sanger. La molécule d'ADN à séquencer est mise en présence des quatre types de nucléotides, chacun associés à un fluorophore différent. Le nucléotide nécessaire à l'élongation du brin complémentaire est alors inséré mais une modification de sa structure empêche l'élongation de se poursuivre. Un signal lumineux spécifique du nucléotide présent est alors émis.

(1) Une molécule d'ADN, extraite d'un échantillon est clonée et de nombreuses molécules d'ADN simple brin sont produites. Un petit oligonucléotide (amorce) complémentaire à une partie du fragment d'ADN à séquencer est ajouté et sert de point de départ à la synthèse du brin d'ADN complémentaire. L'ajout d'ADN polymérase et des nucléotides A, T, G et C (les dNTP) permet de générer le brin complémentaire. À ce stade on ajoute en faible concentration quatre nucléotides analogues appelés didésoxynucléotides (les ddNTP) qui ressemblent aux nucléotides normaux, leur incorporation a pour conséquence l'arrêt de la polymérisation et la formation de nouveaux fragments d'ADN de taille variable, qui sont ensuite séparés par électrophorèse.

(2) Séquençage de l'ADN : les dernières (r)évolutions.

<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/69283.htm>

(3) *Idem*.

Une évolution bien plus impressionnante est à l'œuvre, la société *Oxford Nanopore Technology* (ONT) a présenté 2012 deux nouveaux dispositifs de séquençage : le Minion et le Gridion. La technologie de ces deux dispositifs, s'appuie sur des nanopores (un pore d'un diamètre compris entre 1 et 100 nm), ce qui comporte deux avantages : la préparation des échantillons est très simple et rapide et il sera possible de lire des dizaines de milliers de bases en une seule fois. Cependant, le taux d'erreur (4 %) reste pour l'instant trop élevé pour la plupart des applications envisagées dont le diagnostic médical.

Le Minion, est une grosse clé USB jetable capable de lire directement l'ADN (jusqu'à 1Gb de données) à partir d'un échantillon de sang, il a été testé sur des génomes simples (virus, bactéries) et a démontré son efficacité en décodant leur ADN en quelques secondes. Ce procédé utilisé par la firme britannique fait appel à une technique de séquençage dans laquelle les chaînes ADN traversent des micropores (2 000 dans le Minion) au niveau desquels chaque nucléotide est identifié.

- ii. Des effets à court terme sur les connaissances et à plus long terme sur les thérapeutiques

Selon l'expression du Dr Laurent Alexandre ⁽¹⁾, « *On assiste actuellement à un véritable tsunami technologique dans ce domaine. Cela ne veut pas dire que l'on va découvrir un univers génomique déterministe, cela signifie simplement que personne n'avait prévu ce qui nous arrive. En 1990, on avait un consensus mondial dans la communauté des généticiens sur le fait qu'on ne saurait jamais séquencer intégralement les 3 milliards de paires de bases* ».

En outre, l'on a aussi découvert que l'idée répandue depuis les années soixante-dix que 98,5 % de l'ADN ne servait à rien était erronée. Cette partie contient en réalité de nombreuses zones régulatrices très importantes qui influencent entre autre le câblage neuronal, la neuro-embryogénèse et l'immunité.

Pour le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet ⁽²⁾, les progrès dus au séquençage du génome humain au cours de ces dix dernières années, et à la technologie de séquençage à très haut débit ou NGS (*Next Generation Sequencing*) ont augmenté les capacités d'analyse par un facteur de 50 000. « *On est passé presque brutalement d'un séquençage besogneux de quelques gènes pour un patient dans le cadre d'une maladie donnée, à la capacité de séquencer un très grand nombre de gènes pour un grand nombre de personnes. Cela permet d'effectuer des tests et des lectures ciblés, voire même la lecture du génome entier, ou au moins les séquences qui codent pour ces gènes* ».

(1) Président de DNAVision - Audition publique du 27 mars 2013.

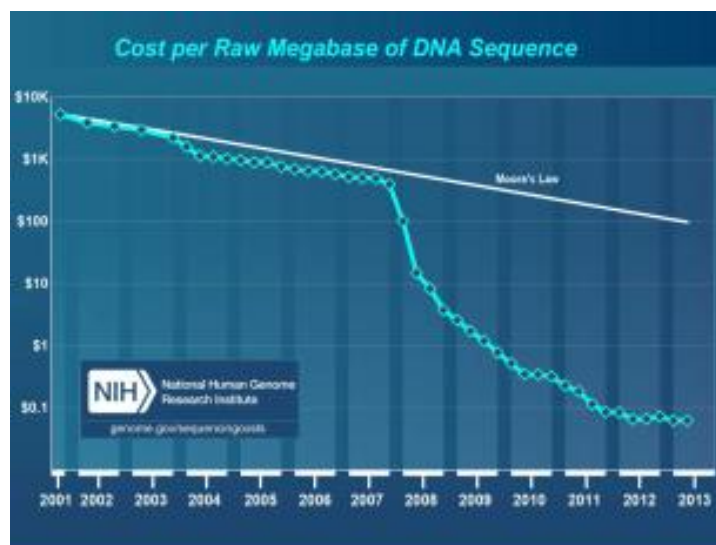
(2) Chef du service de génétique de l'Institut Curie, professeur de génétique médicale à l'Université Paris-Descartes - Audition des rapporteurs du 5 février 2013.

Ainsi peut-on obtenir la séquence complète du génome, les modifications de l'expression des gènes, leur produit (protéome) dans les différents milieux biologiques, ainsi que le métabolome, (ensemble des métabolites ou des auto-anticorps, et la séquence des microbes peuplant notre tube digestif et qui forment le microbiote intestinal. On est en mesure d'analyser ces données dans leur globalité.

Pour autant pour la plupart des experts, si les méthodes d'analyse bénéficient très vite de ces sauts technologiques, pour la médecine, les progrès restent incrémentaux, car selon le Pr Florent Soubrier⁽¹⁾, « *il faut que toute la chaîne soit impliquée, depuis l'imagerie, les paramètres biologiques, jusqu'aux traitements* ». Néanmoins, on observe un renforcement du lien entre développement du séquençage à haut débit et extension de la médecine personnalisée.

b. La baisse drastique des coûts

Le 26 juin 2000, Bill Clinton et Tony Blair annoncèrent que le consortium international public de séquençage *Human Genome Project (HGP)* et son concurrent privé lancé par Craig Venter, *Celera Genomics Corp*, avaient tous deux décrypté une première version de génomes humains ; cependant il faudra attendre avril 2003, avant que le premier génome humain soit déclaré entièrement séquencé. Au total, *HGP* aura coûté, sur quinze ans, environ 2,7 milliards de dollars (2 milliards d'euros). Dix ans plus tard, le séquençage des 3 milliards de paires de bases qui constituent le patrimoine héréditaire humain tend à ne coûter environ 3 millions de fois moins cher, soit entre 1 000 et 3 000 dollars et s'effectue en quelques heures seulement. La courbe qui décrit l'évolution du prix du génome décroît bien plus vite que celle que suit la loi de Moore, laquelle prédit le doublement tous les dix-huit mois de la puissance de calcul informatique.



(1) Responsable du département de génétique du groupe hospitalier de La Pitié Salpêtrière-Charles Foix - Audition publique du 27 mars 2013.

D'après M. Jean-François Deleuze⁽¹⁾, selon les moyens dont on dispose et l'évolution des coûts, on peut analyser la séquence totale, pour 3 000 euros, mais l'on ne dispose pas actuellement d'outils d'analyse des données aussi performants et rapides que les séquenceurs, une évolution se profile dans les mois et années à venir. Actuellement, le Centre national de génotypage peut analyser de façon localisée des marqueurs, ce qui revient beaucoup moins cher, examiner des gènes ou un ensemble de gènes. Des efforts majeurs devront être fournis dans le domaine informatique en matière d'analyse, de capacité de calcul et de stockage. La baisse des coûts de séquençage, conjuguée à l'augmentation de la rapidité de réalisation, retentissent sur la personnalisation du traitement, dans les pathologies graves notamment.

Selon le Pr Bertrand Jordan⁽²⁾, s'agissant du cancer, on peut se contenter d'analyser les 50 gènes les plus probables, ce qui est peu coûteux ; on peut également cibler jusqu'à 100 gènes et les séquencer en quelques jours pour quelques centaines d'euros en opérant sur 50 ou 100 patients à la fois, car une analyse individuelle serait trop chère. En revanche, si l'on veut séquencer le génome complet (25 000 gènes) avec les séquences codantes, c'est bien plus long et bien plus cher : deux ou trois semaines et de 5 000 euros à 10 000 euros pour l'instant, sachant que l'interprétation n'est pas encore totalement automatisée, exigera des bases de données de qualité et une bonne infrastructure informatique. Il apparaît d'ores et déjà que l'analyse des données issues du séquençage est plus coûteuse que le séquençage lui-même.

i. L'état des lieux en France

En France on constate une accélération ces dernières années dans l'évolution des équipements des hôpitaux, grâce au financement des projets « équipements d'excellence » (EQUIPEX) dans le cadre du grand emprunt ; de nombreuses équipes qui travaillaient sur la génétique, en bénéficient pour développer des plates-formes d'analyses génétiques. S'y ajoutent 28 plates-formes de l'INCa, (voir *supra*) dédiées aux traitements du cancer. Les infrastructures françaises en génomique sont donc variées et réparties sur tout le territoire ; mais la question de la création d'un centre de référence d'intérêt national se pose.

● *Créer un centre national de référence ?*

Pour certains, comme le Pr Philippe Froguel⁽³⁾, les infrastructures existantes sont suffisantes pour effectuer des diagnostics et point n'est besoin de créer un équipement national de plus qui exigera un certain temps pour le créer et des moyens supplémentaires. Ce point de vue semblait partagé par le Dr Catherine

(1) Directeur du centre national de génotypage - Audition publique du 27 mars 2013.

(2) Biologiste moléculaire, fondateur de la Génopole de Marseille - Audition des rapporteurs du 12 février 2013.

(3) Directeur de recherche au CNRS, professeur à l'Université Lille 2, et à l'Imperial College l'Université de Londres - Audition des rapporteurs le 3 décembre 2013.

Bourgain ⁽¹⁾. D'autres experts, ils sont les plus nombreux, tels le Pr. Jean-Paul Moatti ⁽²⁾, Pr Thierry Frébourg ⁽³⁾, le Pr Hélène Dolfus ⁽⁴⁾, le Pr Soumeiya Bekri ⁽⁵⁾, militent fortement pour la création d'une plateforme d'intérêt national de qualité diagnostique, très performante, couvrant les besoins de tout le territoire, et représentant un niveau supérieur de diagnostic.

Cette plateforme doit être capable d'effectuer une analyse génétique globale et pour cela être dotée de séquenceurs à très haut débit de troisième génération. Disposant de moyens d'analyse et de stockage, elle serait un pôle unique de référence afin de doter la France d'une infrastructure nationale évitant l'absence de diagnostic, voire l'errance diagnostique, notamment pour des patients atteints de maladies rares car certaines maladies métaboliques doivent être traitées en urgence.

Selon eux, il s'agit également là d'un problème de souveraineté nationale, on évitera de sous-traiter l'analyse de génomes entiers à l'étranger et l'on sauvegardera en France les données y afférentes. Il s'agit d'éviter de décrocher par rapport au Royaume-Uni, à la Chine, et aux États-Unis. Ces experts ont explicitement fait référence à une extension possible à l'horizon 2015 des capacités de l'institut de génomique du CEA que vos rapporteurs ont visité dans le cadre de leur déplacement au Génopole d'Évry ⁽⁶⁾.

- *Le Génopole d'Évry*

Le Centre national de génotypage (CNG) avec le centre national de séquençage (CNS), fait partie de l'Institut de génomique du CEA et compte 17 machines qui coûtent chacune un demi-million d'euros, selon son directeur, M. Jean-François Deleuze. En séquençage, le CNG est probablement le 2ème centre européen après le Sanger Institute du Royaume-Uni, en termes de capacité pour le nombre de machines localisées dans un contexte de plateforme. Cependant, en tant que séquenceur, il intervient dans le domaine de la recherche et n'a pas à l'heure actuelle de capacité en termes de diagnostic. Il est capable de séquencer quasiment trois génomes humains par jour. Le prix d'un séquençage de génome humain varie et continue sans cesse à baisser. Il avoisinerait 3 000 Euros au CNG. Le CNG constitue donc un organe solide d'un grand apport pour la communauté scientifique française, conformément à sa mission.

(1) *Chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM, audition des rapporteurs le 15 janvier 2013.*

(2) *Professeur d'économie de la santé Université d'Aix-Marseille UMR 912 SESTIM AMU/INSERM/IRD directeur de l'ITMO Santé Publique de l'AVIESAN, audition des rapporteurs du 25 novembre 2012*

(3) *Directeur-adjoint de l'ITMO génétique, génomique et bio-informatique AVIESAN, coordinateur de l'Institut de recherche biomédicale de Rouen, Audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.*

(4) *Professeur de génétique moléculaire, service de génétique médicale des hôpitaux universitaires de Strasbourg, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.*

(5) *Professeur des universités, responsable du dépistage et du suivi des maladies métaboliques au CHU de Rouen, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.*

(6) *Le 28 novembre 2013.*

Par ailleurs, le CNG est leader européen en matière de génotypage, c'est-à-dire pour l'examen d'altérations spécifiques. Le génotypage est la technologie qui permet de découvrir les prédispositions génétiques aux maladies. Il fonctionne depuis les années quatre-vingts, mais cette technologie en elle-même fera place au séquençage total du génome humain qui fournit une information globale. Le saut technologique apparu ces dernières années, permet maintenant le séquençage total du génome.

M. Jean-François Deleuze ⁽¹⁾ précise : « *Il coûte beaucoup plus cher et renseigne sur la totalité de l'information présente dans les gènes, non seulement les éléments fonctionnels, mais les éléments régulateurs de l'expression des gènes. Ce qui freine aujourd'hui le passage du génotypage au séquençage total, ce sont le coût et les outils d'analyse. En génotypage, on analyse 5 millions de marqueurs, alors qu'avec le séquençage, c'est 3 milliards de marqueurs* ». Le CNG est capable de produire le séquençage, mais manque d'outils d'analyse suffisants pour traiter entièrement les informations recueillies.

Le CNG dispose de données sur des milliers d'exomes, qui occupent des quantités impressionnantes de stockage informatique. Les données produites proviennent d'échantillons totalement anonymes et aucune n'est exposée dans le domaine public ; pourtant certains estiment que regrouper les données permettrait d'acquérir une certaine puissance statistique, mais le risque demeure si des correspondants n'ont pas la même éthique. Le CNG s'est spécialisé dans la compréhension du séquençage ; il est partenaire de plusieurs projets internationaux notamment avec l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne, la Norvège, l'Italie... car il existe plusieurs consortiums à travers les *frameworks* européens.

Le centre est doté d'un très grand centre de calcul disposant de deux salles de machines de 1 300 m², avec des supers calculateurs 120 000 cœurs, 2-3 Pflop/s. Il est au service de la recherche et de l'industrie et dispose d'une extension dédiée à la communauté France-Génomique de 3.000 cœurs et 5 Po (gain x 10 sur les applications exomes). Les mutualisations sont possibles sur l'ensemble des calculateurs (voir photographie ci-après).



(1) *Audition des rapporteurs du 13 février 2013 et visite des rapporteurs au Génomole d'Évry le 28 novembre 2013.*

Au niveau financier, le centre a pour mission de favoriser la recherche nationale, mission de service public pour laquelle il dispose d'une dotation importante par rapport à celles des autres institutions du CEA. Cela lui permet de développer des projets qui lui sont propres et qui le rendent compétitif.

Le projet France génomique coordonné par le CEA et comprenant l'INRA, le CNRS, l'INSERM, a pour mission d'intégrer et d'animer, à partir des possibilités nationales en génomique, un réseau d'expertise et de service destiné à la communauté scientifique pour lui fournir des capacités technologiques de pointe dans l'analyse du génome et le traitement informatique des données à haut débit. France génomique a été dotée d'un financement de 60 millions d'euros sur dix ans dans le cadre des investissements d'avenir. C'est une initiative de structuration regroupant toutes les thématiques d'études y compris les questions logistiques qui sont très importantes.

FRANCE GÉNOMIQUE

Qu'est-ce que France Génomique ?

C'est la possibilité, grâce aux Investissements d'Avenir (60 M€ sur 8 années), de structurer et de coordonner la génomique française, de la maintenir à l'état de l'art international aussi bien en termes de capacité que d'expertise, et de lui assurer une visibilité mondiale

Capacité "théorique" : 400 TBases /an

Société	Instrument	Nombre
Illumina	HiSeq2000 / 2500	25
Life Technologies	SOLID, Ion Proton	5
Roche	454	5

<http://www.france-genomique.org>

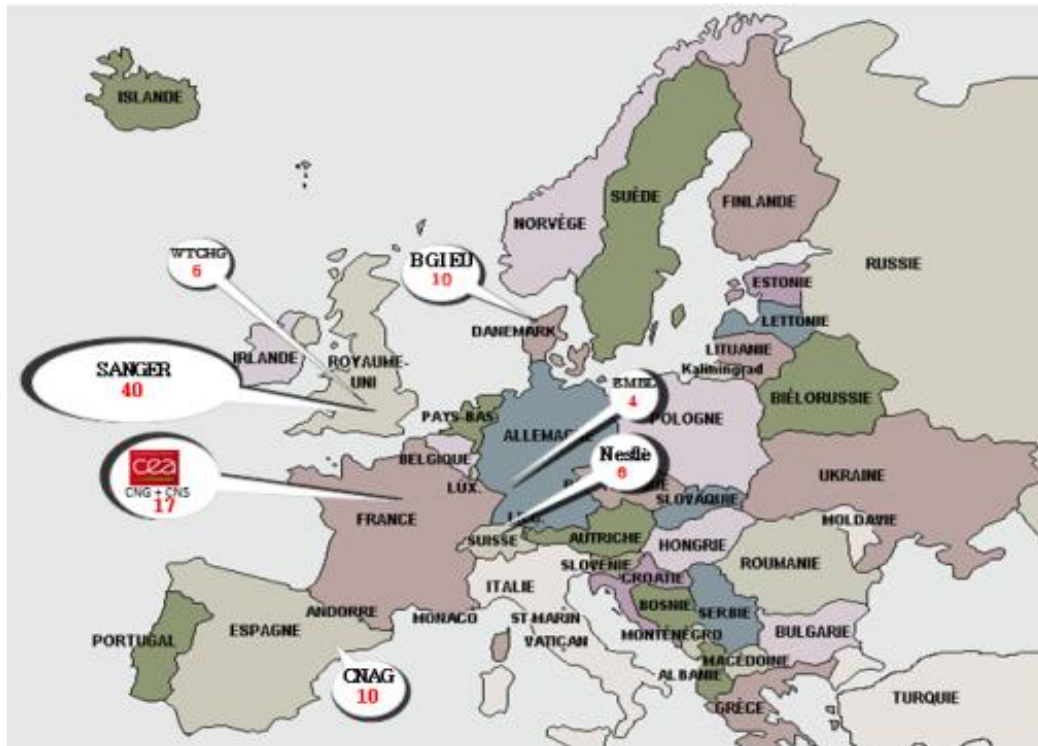
Au cours de la visite de vos rapporteurs au Génomole d'Évry ⁽¹⁾ où ils ont été reçus par son directeur général, M. Pierre Tambourin, le directeur du CNG, M. Jean-François Deleuze et celui du CNS-Génoscope, le Pr Jean Weissenbach, ceux-ci ont observé qu'on assistait à une véritable révolution ayant des conséquences considérables au plan scientifique, comme au niveau de la société dans son ensemble.

Ces personnalités ont reconnu que la France n'avait pas suffisamment anticipé le tournant du séquençage à très haut débit. Elles ont regretté le manque de masse critique en bio-informatique pour progresser, et souligné la difficulté d'attirer sur le long terme des bio-informaticiens en raison de la durée trop brève des contrats que les centres sont tenus de leur proposer. Ils ont insisté sur le besoin

(1) Le 28 novembre 2013

de transdisciplinarité et de formation. Pour autant selon eux, le CNG et le CNS disposent d'atouts pour répondre à la nécessité de créer un centre d'intérêt national exprimé par plusieurs chercheurs. Il conviendrait de réfléchir à la mise en œuvre rapide d'un tel centre auquel vos rapporteurs sont favorables.

ii. L'état des lieux à l'étranger



• En Europe

Le principal centre de séquençage en Europe est le *Wellcome Trust Sanger Institute* installé en Grande-Bretagne à Cambridge. Environ 500 chercheurs et techniciens y travaillent. Le centre dispose d'une quarantaine de machines de seconde génération et de machines de troisième génération. Les bio-informaticiens constituent le tiers des collaborateurs du centre. En outre, l'Institut de bio-informatique européen (EBI), situé sur le même campus que le Sanger Institute, dispose de 400 collaborateurs dont les thématiques s'articulent avec celles du centre. C'est un institut de référence qui représente le niveau supérieur de diagnostic.

Le *Wellcome Trust Sanger* analyse et centralise les données de séquençage réalisées. Il s'agit de permettre l'exploitation, centralisée par le *National Health Service (NHS)*, des opportunités offertes par les technologies de génomique dans le but d'améliorer le diagnostic et les traitements, de faciliter et d'accélérer les résultats de recherche et leur translation en termes de bénéfices pour la santé et de retombées économiques, en soutenant le développement des entreprises britanniques de génomique et de bio-informatique. Leurs espoirs reposent sur la taille importante des échantillons permettant des études statistiques pouvant conduire à la découverte de nouveaux traitements et/ou moyens de prévention.

L'Espagne a développé un centre important spécialisé dans le domaine de la génomique du cancer : le CNAG (*Centre Nacional d'Anàlisis Genòmica*) à Barcelone. Son directeur, le Pr Ivo Gut, en a fait la présentation lors du 2^{ème} colloque de santé publique de l'ITMO ⁽¹⁾. C'est un centre de 1 200 m², intégré au Parc *Cientific de Barcelona* (PCB). Il dispose d'une équipe pluridisciplinaire de 55 personnes, dont plus de la moitié des membres sont des informaticiens. Le CNAG possède 11 machines de séquençage de dernière génération. Il est le deuxième site en Europe (*ex-aequo* avec le CNG d'Évry) en termes de concentration de séquenceurs. Le CNAG peut séquencer 4 à 5 génomes par jour. Ce centre a été imaginé à l'occasion de la création, en 2008, du consortium international de génomique du cancer (*International Cancer Genome Consortium-ICGC*), dont l'Espagne est l'un des neuf fondateurs.

- *Dans le monde*

Le premier centre mondial est le *Beijing Genomics Institute (BGI)*, qui dispose à lui seul de 128 séquenceurs Solexa. Il constitue la plus grande plateforme mondiale de séquençage avec 3 000 bio-informaticiens et, à ce titre, il est un contributeur scientifique de premier ordre. Ses plates-formes de haute-technologie lui permettent de générer des volumes de séquences et de typages à de très bas coûts. Avec des débits de 8,5 Tbases/jours, soit plus de 1 000 équivalents génomes humains par jour, la plateforme du BGI a eu plusieurs premières à son actif, tel le séquençage du premier homme préhistorique. Il a contribué à hauteur de 1 % au projet génome humain de référence, et a démontré la faisabilité du séquençage du microbiome du tube digestif humain. Première institution chinoise à séquencer le virus du SRAS, il a été un acteur clé dans l'analyse de l'épidémie d'*Escherichia coli* entéro-hémorragique qui a frappé l'Allemagne en 2011. Actuellement, le BGI développe un laboratoire de génétique cognitive avec pour ambition de répondre à des questions sur le fonctionnement du cerveau humain, sur la manière dont les gènes affectent la capacité cognitive ; l'éthique de la démarche scientifique ainsi engagée est cependant problématique.

Aux *États-Unis* ⁽²⁾, il n'y a pas véritablement de centre d'intérêt national de référence à l'échelon fédéral, les centres importants sont adossés aux grandes universités. Ils sont le fruit de la vaste collaboration entre les différents instituts de recherche du pays induite par le projet de séquençage du génome humain. C'est dans ce contexte que plusieurs instituts dotés de capacité en génomique ont vu le jour. Il en est ainsi, par exemple, du *Broad Institute*, cofondé en mai 2004 par l'Université de Harvard et le *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*. Il compte plus de 150 enseignants chercheurs de ces deux universités et plus de 1 500 scientifiques ont à ce jour participé aux projets collaboratifs du *Broad Institute*. L'un des principaux objectifs de cet Institut est l'exploitation des

(1) « Médecine personnalisée et innovation médicale : enjeux de santé publique », le 5 décembre 2013.

(2) *Innovation et valorisation de la recherche La nouvelle ambition de l'« Institut Broad » : un vaste programme de recherche en biologie moléculaire* <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/69103>. 2 octobre 2012.

résultats du séquençage du génome humain. Centré sur la recherche fondamentale, il laisse aux industriels le soin de développer les molécules et les outils de diagnostic, et assure à toutes les communautés de recherche, le libre accès à ses données scientifiques. Le *Broad Institute* projette l'ouverture d'un nouveau centre consacré à la recherche sur l'ensemble des circuits biochimiques intervenant à l'intérieur des cellules humaines. Il vise ainsi à dépasser le séquençage du génome en dénombrant et cartographiant l'ensemble des voies biomoléculaires qui régissent l'activité cellulaire et qui permettent d'expliquer comment le génome contrôle les cellules humaines.

Le projet du *Broad Institute* semble faire des émules car plusieurs autres grandes institutions de recherche, comme le *Mount Sinai School of Medicine* à New York, le *Salk Institute* à La Jolla, en Californie, ou l'Université de Californie à San Diego, préparent des plans similaires. Il est envisagé de créer un centre dont le but serait de coordonner les différents laboratoires de recherche et d'organiser le partage des données recueillies en s'inspirant de la *Human Genome Organisation (HGO)* constituée pour le projet de séquençage du génome humain.

Créé en août 2010, le *New York Genomic Center (NYGC)*⁽¹⁾ est devenu un acteur important en génomique. Organisme indépendant à but non lucratif, il tend à fédérer l'expertise et les ressources d'universités, de centres médicaux, de compagnies pharmaceutiques, et de philanthropes privés pour mutualiser les efforts en recherche médicale et soins cliniques. Parmi les partenaires du *NYGC* ou membres fondateurs, on compte de grandes unités de recherche ou institutions de la région de New York: le *Cold Spring Harbor Laboratory*, l'Université de Columbia, la *Cornell University* avec le *Weill Cornell Medical College*, le *Jackson Laboratory*, le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, le *Mount Sinai Medical Center*, le *New York Presbyterian Hospital*, l'Université de New York avec la *New York School of médecine*, l'Université Rockefeller ou l'Université Stony Brook.

Le *NYGC* cherche à développer des collaborations au sein des institutions impliquées dans de la recherche biomédicale à New York, avec une mission de recherche dans les domaines de la génomique et de la bio-informatique. « *L'organisme ne cache pas ses ambitions. Il entend bien devenir l'un des plus grands centres de génomique en Amérique du Nord et dans le monde en établissant un modèle de collaboration en médecine génomique à une échelle sans précédent* ».

Ce centre, vise à promouvoir la médecine personnalisée au sein des membres fondateurs du centre qui sont amenés à traiter des millions de patients chaque année. Il souhaite favoriser le développement de produits thérapeutiques et de diagnostic en faisant le lien entre l'industrie pharmaceutique et la recherche au sein des hôpitaux afin d'accélérer le processus de recherche translationnelle en

(1) *Innovation et valorisation de la recherche Le centre génomique de New York, un nouvel acteur incontournable du séquençage ?* <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/70833>, 31 août 2012.

permettant à toutes les parties prenantes de mener des projets communs. En 2012, le *NYGC* a lancé un nouveau laboratoire pilote hébergé au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* permettant à ses membres fondateurs d'accéder aux nouvelles technologies de séquençage. Avec des équipements de pointe dans le domaine du séquençage, le *NYGC* veut créer une synergie entre les différents établissements impliqués pour favoriser la recherche de nouvelles technologies de séquençage et de nouvelles applications. Son centre d'innovation équipé de quatre séquenceurs Proton Ion de la société *Life Technologies* devrait pouvoir permettre, en quelques heures et à coût très limité (moins de 1.000 dollars), de séquencer un génome humain. L'accès aux technologies les plus récentes est une véritable opportunité pour les chercheurs des institutions new-yorkaises.

À ce contexte de leadership américain sur les technologies de séquençage s'ajoute la création récente de *Calico*, en septembre 2013. Sur ce point, le Dr Laurent Alexandre ⁽¹⁾ a expliqué que Google, qui a annoncé le 18 septembre 2013, la création de *Calico*, nourrit de grandes ambitions dans le domaine de la génomique et du traitement de certaines pathologies. *Calico* sera une entreprise de biotechnologies dont le but est la lutte contre les effets du vieillissement ; elle sera indépendante de Google et dirigée par Arthur Levinson, spécialiste de biotechnologies, membre du conseil d'administration de Genentech et d'Apple. Cette création dans le domaine de la biologie, complète le domaine de la filiale de Google *23andMe* spécialisée dans le séquençage ADN.

La naissance de *Calico* apparaît lourde de conséquences pour le monde de la santé, d'après le Dr Laurent Alexandre. Liée à l'accroissement des potentialités techniques à l'œuvre dans le domaine du séquençage à très haut débit, l'apparition d'une telle entreprise au sein d'une société qui gère des masses de données identifiantes peut inquiéter dans cette période charnière où le rôle des tests génétiques et des biomarqueurs dans les traitements s'accroît et où les biobanques s'arrogent un rôle et une place importants.

iii. La place de la France

Sur la place de la France dans ce domaine et les perspectives d'avenir, les opinions divergent quelque peu. Comme certains experts l'ont souligné, tels le Dr Laurent Alexandre et le Dr Christophe Le Tourneau ⁽²⁾, l'évolution actuelle de la bio-informatique n'est pas satisfaisante. Chaque centre refait à sa façon son logiciel d'analyse de variants, choisit son matériel s'adapte aux nouveaux systèmes *etc.* Selon le Dr Laurent Alexandre, « *nous avons besoin de moins de bio-informaticiens qu'il n'y en a. En revanche, nous avons besoin de plus de concepteurs de logiciels bio-informatiques* ». Cependant, définir une stratégie politique et médicale sur ces sujets, est délicat car les évolutions technologiques sont difficiles à anticiper et on ignore comment on se servira des nouvelles

(1) Président de *DNAvision* audition publique du 27 mars 2013, visite des rapporteurs à Bruxelles le 1^{er} octobre 2013, *Le Monde des sciences et techniques* du 30 septembre 2013

(2) Médecin, oncologue à l'institut Curie, responsable de l'essai *SHIVA* - Audition publique du 27 mars 2013.

technologies, car l'on ne maîtrise quasiment pas en Europe la fabrication des appareils de séquençage qui viennent tous des États-Unis. De ce fait une grande partie des logiciels d'interprétation y sont développés ce qui complique encore l'analyse des données.

Ces nouvelles technologies permettent des études sur le génome entier qu'il s'agisse des puces à ADN ou des méthodes de séquençage haut débit, elles ciblent en plus des gènes, des régions non codantes qui sont pour certaines, impliquées dans la pathogenèse et représentent un apport non négligeable pour comprendre les maladies pour lesquelles la cause génétique n'est pas identifiée.

2. L'extension de l'usage des puces à ADN et la nano-médecine

Le recours à des matériaux nouveaux et aux possibilités offertes par les nanotechnologies accroissent les capacités de ciblage et de suivi des patients.

a. L'usage des puces à ADN

Pour identifier les facteurs génétiques responsables de prédispositions (ou de protection) vis-à-vis des maladies communes, on utilise des puces constituées de fragments d'ADN (oligonucléotides) correspondant à des séquences données, déposées sur un support solide selon une disposition ordonnée (*array*). Le fonctionnement de ces puces repose sur une hybridation par des séquences complémentaires marquées par un fluorochrome. Les modèles sont basés sur des études effectuées à grande échelle (plusieurs milliers de malades et de témoins) par des études GWAS (*Genome Wide Associations Studies*) qui recherchent des déséquilibres de liaison entre le trait pathologique et des SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) ⁽¹⁾ localisés dans une même région du génome.

L'évolution technique récente des puces ADN a été considérable. La miniaturisation par la technique des puces à ADN permet de mesurer et de visualiser très rapidement les différences d'expression entre les gènes et ce à l'échelle d'un génome complet. L'utilisation des puces à ADN comme outil de diagnostic présente l'avantage de faire appel à de nombreux marqueurs : plusieurs milliers de gènes peuvent être ciblés simultanément pour fournir une signature du type cellulaire étudié. Les puces à ADN permettent donc de comparer l'expression des gènes de deux types cellulaires différents, d'étudier les gènes exprimés sur un grand nombre de patients pour observer l'effet d'un médicament sur l'expression des gènes, et de comparer tissus sains contre tissus malades, traités contre non-traités, *etc.*

(1) Les SNP (constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils représentent plus de 90 % de toutes les différences entre individus. C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases. Dans deux génomes humains tirés au hasard, 99,9 % de la séquence d'ADN est identique. Le 0,1 % restant contient des variations de séquence dont le type le plus commun est le polymorphisme pour un nucléotide (SNP). Les SNP sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome. Ces variations sont associées à de la diversité entre populations ou individus, une différence de sensibilité à des maladies et la réponse individuelle aux médicaments.

L'utilisation des biopuces permet en une seule expérience, qui dure environ deux jours, d'obtenir une estimation sur l'expression de plus de 30 000 gènes. Les puces à ADN de dernière génération ont la capacité de contenir et d'analyser environ 50 000 polymorphismes. La gestion de la masse d'informations obtenues repose sur des outils informatiques puissants permettant de collecter, traiter et archiver les signaux. Ces techniques sont en évolution constante vers l'amélioration de la sensibilité, l'augmentation de la capacité et de la rapidité, et la diminution des coûts.

D'après le Pr Bertrand Jordan ⁽¹⁾, on peut désormais mesurer la sensibilité individuelle aux médicaments, par une analyse sur le patient soit par séquençage, soit grâce à des puces à ADN, qui coûtent quelques centaines d'euros et permettent de savoir si le patient concerné réagira comme la majorité ou présentera des réactions particulières. Certaines puces à ADN sont conçues pour analyser des mutations dans certains gènes qui interviennent le plus fréquemment dans la résistance ou l'hypersensibilité à tels ou tels médicaments.

Ces puces sont développées en production industrielle et le passage du laboratoire à l'industrie s'est accompagné d'une amélioration de la qualité. Aux États-Unis, certaines sont accréditées uniquement pour la recherche, mais parfois utilisées par des laboratoires cliniques comme outils cliniques. La *Food and Drug Administration* (FDA) s'y est intéressée et l'accréditation est nécessaire.

b. L'impact du développement de la nano-médecine sur la détection, le traitement et le suivi des patients

Les nanomatériaux sont à l'échelle nanométrique, 1 000 fois plus petits qu'une cellule ; ils ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques particulières. Les nano dispositifs, les nano assemblages moléculaires, se trouvent donc à la même échelle de taille que les biomolécules, c'est-à-dire toutes les molécules intervenant dans des processus pathologiques. Ces dispositifs sont plus sophistiqués que les puces ADN. Ils permettent d'effectuer du séquençage à haut débit.

Les nanotechnologies innovent au niveau du diagnostic personnalisé grâce à des microsystèmes pouvant être multi-paramétrés, plus rapides, capables de traiter un plus grand nombre d'échantillons ou de travailler sur des échantillons de bien plus petite taille. Ceux-ci sont accessibles dans les laboratoires centraux, comme au lit du patient, au cabinet du médecin traitant ou dans d'autres configurations.

L'utilisation de nano-vecteurs dans les thérapies ciblées permet le transport de petites molécules médicamenteuses, après une administration veineuse, nasale ou orale, elles conduisent le traitement thérapeutique au bon

(1) Professeur de biologie moléculaire, fondateur du Génomole de Marseille, membre de l'Académie des sciences, audition des rapporteurs du 12 février 2013.

endroit dans l'individu. D'après le Pr Patrick Boisseau ⁽¹⁾, « *L'encapsulation dans des nanoparticules permet de transporter des drogues extrêmement toxiques jusqu'au point souhaité, et pas à côté* » et de limiter des effets secondaires délétères. Le troisième domaine d'utilisation est celui du suivi thérapeutique, où des capteurs peuvent être portés sur la personne, voire implantés dans la personne, sachant qu'à l'échelle nanométrique ou micrométrique et nanométrique, on arrive à le réduire pour mesurer des biomarqueurs ou la variation de paramètres physiques ou physico-chimiques. Les nano assemblages ont la même taille que les particules biologiques.

c. Un projet de carte d'identité métabolique pour adapter la posologie des médicaments

Selon M. Jean-Francois Deleuze ⁽²⁾, la posologie d'une drogue devrait être adaptée à notre contribution génétique par rapport au polymorphisme de nos enzymes. « *C'est assez déterministe. C'est vrai pour une grande partie des enzymes du métabolisme des médicaments. Ainsi le cytochrome 2D6, enzyme hépatique prenant en charge de nombreux médicaments pour les détoxifier, est selon lui, très polymorphe et prend des formes très variables selon les individus. Certaines personnes n'en ont aucune copie et accumulent les drogues sans les métaboliser ; d'autres en ont de nombreuses, et vont donc métaboliser très rapidement.* » Il importe de le savoir. On pourrait selon lui systématiser ces analyses pour adapter la posologie des médicaments au métabolisme de chaque patient pour un coût réduit.

Pour M. Jean-Marc Grognet ⁽³⁾, « *plus que la seule détection des patients non-répondeurs à un traitement, le vrai Graal de la médecine personnalisée est d'administrer la bonne dose du traitement le plus efficace pour un patient donné. C'est l'ambition du projet de Carte d'Identité métabolique (CIME)* ». L'inefficacité d'un médicament peut s'expliquer de deux façons : soit l'interaction avec sa cible dans l'organisme est mauvaise, soit la concentration de molécule active n'est pas optimale car elle est métabolisée trop vite par l'organisme ou elle n'est pas arrivée à passer les différentes barrières biologiques.

Si l'interaction avec la cible est liée au design du médicament, sa cinétique est variable d'un individu à l'autre. Elle dépend de l'action de protéines appelées « cytochromes P450 » pour le métabolisme et « transporteurs » pour le passage des barrières. « *Il existe des centaines de cytochromes P450. Nous analysons la fonctionnalité d'une dizaine d'entre eux, essentiels dans le métabolisme des médicaments* » explique Henri Bénech (iBiTec-S), responsable du projet CIME. « *On administre à un sujet un cocktail d'une dizaine de médicaments*

(1) Responsable du programme nano-médecine au CEA-Leti, président de l'European Technology Platform on Nanomedicine, audition publique du 25 mars 2013.

(2) Directeur du Centre national de génotypage du CEA, audition publique du 27 mars.2013, visite des rapporteurs au Génomole d'Évry le 28 novembre 2013.

(3) Directeur de l'Institut de biologie et technologies du CEA à Saclay IBITECs, audition des rapporteurs du 6 février 2013.

commercialisés et dont le métabolisme est spécifique d'un cytochrome P450 ou d'un transporteur, puis en analysant les urines et le plasma, on détermine la quantité de médicament qui a réagi »⁽¹⁾. Ces données sont destinées à être intégrées, en plus des indications sur le patient et sa pathologie, dans un logiciel d'aide à la décision pour le médecin. Parallèlement à ces développements d'autres instruments interviennent et leur perfectionnement permet des avancées notables.

3. Le perfectionnement des autres instruments

a. La spectrométrie de masse

Le principe de la spectrométrie de masse repose sur l'éventuelle fragmentation de la ou des grosses molécules (protéines) à analyser en ions qui sont ensuite séparés en fonction de leurs masses et de leurs charges. La technique ne pouvant analyser que des molécules ionisées et en phase gazeuse, son champ d'application ne concernait à l'origine que de petites molécules (sucres, acides aminés, stéroïdes, ...). Cependant, il a été ensuite considérablement élargi par la mise au point de techniques permettant de vaporiser et de ioniser les protéines ; encore plus récemment des développements technologiques ont étendu la méthode à des échantillons solides ou à des coupes de tissus.

La puissance des logiciels informatiques couplés à ces spectromètres permet d'établir la composition en acides aminés et même leur séquence. Les principales applications de la spectrométrie de masse portent sur la « protéomique », la « métabolomique », et l'analyse des structures complexes. C'est un moyen très utile d'analyse fine du protéome⁽²⁾.

b. La résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire (RMN) étudie des propriétés magnétiques des noyaux atomiques ; constitués de protons, neutrons entourés d'électrons, ils possèdent un moment dipolaire magnétique et un moment cinétique, responsables du phénomène de « spin ». Le moment magnétique de l'atome dépend du nombre de protons et de neutrons ; si ces deux nombres sont pairs ce moment est nul, ce qui explique que les atomes ou leurs isotopes étudiés par RMN correspondent à des chiffres impairs dans la classification de Mendéléiev.

D'après le rapport de l'Académie nationale de médecine sur les applications médicales de ces techniques⁽³⁾, la RMN se prête en biologie à différents types d'applications, telles que l'identification et la quantification de composés, l'analyse du mécanisme de réactions chimiques ou enzymatiques ou

(1) *Bioactif CEA, mars 2012.*

(2) *Ensemble des protéines synthétisées par une cellule, aux 25 000 gènes humains correspondent environ un million de protéines différentes.*

(3) *Techniques d'analyse du génome et de son expression : applications médicales Bull. Acad. Nationale Méd., 2012, 196, no 1, 151-171, séance du 17 janvier 2012.*

celle de liquides biologiques, ainsi que les mesures de distances interatomiques et la reconstitution de structures 3D ou le criblage de molécules pharmacologiques. La sensibilité de la méthode peut cependant être améliorée par l'utilisation d'une sonde cryogénique, par l'étude de deux atomes différents ou par la transformation chimique préalable des molécules à analyser, ce qui est potentiellement utilisable soit pour le diagnostic de maladies héréditaires du métabolisme, soit dans une approche globale dite « métabolomique ».

4. La diversité des thérapeutiques personnalisées

La découverte d'un gène et de sa physiopathologie amène à envisager une thérapeutique personnalisée, qui peut relever de biothérapies : thérapie génique, thérapie cellulaire.

a. La thérapie génique

C'est une des voies privilégiées pour traiter les maladies génétiques et certains cancers. Elle consiste à insérer, dans les cellules du malade, une version normale d'un gène qui ne fonctionne pas et cause la maladie. Le gène fonctionnel permet alors au patient de produire à nouveau la protéine dont la déficience était la source de sa maladie. Pour réussir, l'opération est soumise à trois conditions : connaître la fonction du gène responsable de la maladie pour pouvoir « réparer » la cellule, permettre au gène d'entrer dans la cellule à l'aide d'un « vecteur », fréquemment un virus rendu inoffensif pour le malade, et associer le gène à une petite séquence d'ADN pour permettre son fonctionnement une fois dans la cellule. Dans ce champ nouveau qu'est la thérapie génique, les problèmes de sécurité de l'utilisation des rétrovirus demeurent.

À cet égard, on distingue deux périodes en thérapie génique. De 1997 à 2006, l'utilisation de rétrovirus a apporté quelques bénéfices indiscutables, des inefficacités et un certain degré de toxicité. De 2007 à 2013, on en a démontré l'efficacité en absence de toute toxicité liée aux vecteurs viraux modifiés utilisés. Ainsi, on compte pour la seule association AFM-Telethon, près de 36 essais cliniques en cours ou en développement pour différents organes. En ophtalmologie, ils portent sur le traitement de l'amaurose de Leber, une rétinite pigmentaire congénitale qui conduit à une quasi-cécité très précocement chez l'enfant, et sur la neuropathie optique héréditaire de Leber, maladie mitochondriale rare qui entraîne une perte de la vision brutale et asymétrique chez les adolescents et les jeunes adultes. Grâce à une approche de thérapie génique, le Pr José-Alain Sahel, directeur scientifique de l'Institut de la vision, espère empêcher la détérioration sensorielle, voire permettre une récupération après l'apparition des premiers symptômes.

Au niveau des déficits immunitaires innés, le Pr Alain Fisher, chef du service d'immunologie et hématologie de l'Hôpital Necker à Paris, participe à des recherches cliniques sur deux pathologies héréditaires : le syndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), qui se traduit par des hémorragies, des infections récurrentes et

des maladies auto-immunes, et la granulomatose septique chronique (GSC), qui inhibe la réponse aux infections microbiennes. Contre le SWA, les équipes françaises de Généthon travaillent en coopération avec l'Italie, la Grande-Bretagne et les États-Unis et ont développé un vecteur lentiviral afin de transférer des cellules souches hématopoïétiques. Contre la GSC, les chercheurs ont élaboré un vecteur lentiviral afin de restaurer la fonction de l'enzyme défailante ; cet essai de phase I/II est mené en collaboration avec des médecins britanniques, allemands et suisses, devrait débuter courant 2014.

D'après le Pr Marina Cavazzana ⁽¹⁾, la thérapie génique reste une source d'espoir grandissante pour toutes les maladies génétiques, monogéniques et autosomiques récessives. La thérapie génique représente non seulement un exemple extraordinaire de médecine personnalisée, mais également une approche thérapeutique importante pour les maladies acquises et les tumeurs. En effet, ces dernières années, l'apport des connaissances provenant des maladies héréditaires a également permis des progrès pour les maladies acquises.

b. La thérapie cellulaire

Elle consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Elle vise à restaurer les fonctions d'un tissu ou d'un organe lorsqu'elles sont altérées par un accident, une pathologie ou le vieillissement. La thérapie cellulaire utilise des cellules issues du corps humain, le plus souvent après une transformation réalisée dans un laboratoire pour traiter des maladies spécifiques ; le produit de thérapie cellulaire est en général préparé pour un patient donné. La thérapie cellulaire se distingue donc de l'ingénierie cellulaire et tissulaire qui conçoit au laboratoire un produit d'origine cellulaire et/ou tissulaire destiné à un usage thérapeutique pour un certain nombre de malades.

La thérapie cellulaire par greffe cellulaire est pratiquée couramment depuis plusieurs dizaines d'années, les greffes de moelle osseuse sont ainsi destinées au traitement des maladies du sang comme par exemple les leucémies et les anémies. Les greffes autologues, réalisées à partir de cellules du malade lui-même, ne posent en effet pas de problème d'immunotolérance. Les cellules souches adultes de la moelle osseuse donnent ainsi naissance à tous les types de cellules sanguines, les hématies (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les plaquettes sanguines. De même, la greffe d'épiderme fait appel aux cellules du receveur lui-même, pour éliminer les risques de rejet. En vue de la greffe, on met en culture un petit fragment de peau afin d'en obtenir une plus grande surface.

Ces thérapies ont bénéficié des avancées scientifiques récentes sur les cellules souches et nourrissent chez des millions de patients l'espoir d'une médecine régénérative.

(1) Directrice du département de biothérapie de l'Hôpital Necker-Enfants Malades, audition publique du 27 mars 2013.

c. L'état des lieux des recherches : les potentialités de la thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire repose sur les trois types de cellules souches : les cellules souches « adultes », les cellules souches embryonnaires humaine (CSEh) et les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS). Les CSEh ont une double propriété, de prolifération indéfinie (auto-renouvellement), et de différenciation dans tous les types de tissus (pluripotence), elles offrent un nombre illimité de cellules capables de multiples destins cellulaires. Plusieurs centaines de lignées de CSEh ont été dérivées et caractérisées dans le monde ; elles sont utilisées par de très nombreux laboratoires. Les cellules souches « adultes » sont capables de se régénérer avec un moindre potentiel de renouvellement et de différenciation que les cellules souches embryonnaires. Cependant les cellules souches adultes participent au renouvellement des tissus, et peuvent être prélevées sur le patient, être cultivées puis réinjectées, sans risque de rejet. Quant aux cellules souches pluripotentes induites iPS connues sous leur acronyme anglais (*Induce Pluripotent Stem Cell*), elles permettent depuis 2007 à partir de cellules souches adultes de produire des cellules souches ayant les caractéristiques des cellules souches embryonnaires.

Depuis leur mise au point en 2006-2007 par le Pr Shinya Yamanaka, prix Nobel de médecine en 2012, les cellules souches iPS soulèvent de grands espoirs dans le domaine de la médecine. La stratégie du Pr Yamanaka consiste, grâce à un cocktail de quatre gènes, à faire retourner des cellules matures, à un stade proche de celui des cellules souches embryonnaires (dédi-différenciation). Dès lors ces cellules induites, dites pluripotentes, peuvent donner naissance à tous les types de cellules présentes dans un embryon, et donc à tous les organes et tissus d'un organisme, sans pouvoir régénérer un embryon entier, avec ses annexes (placenta, sang de cordon), comme le font les cellules souches totipotentes, présentes au stade de blastocyste - moins de huit cellules - du développement.

i. Les recherches en cours

L'étude des CSEh, seules cellules souches pluripotentes physiologiques, a permis des avancées considérables dans la connaissance de l'embryologie, des gènes et réseaux moléculaires qui définissent et contrôlent l'état pluripotent, et qui conduisent une cellule souche vers un programme de cellule différenciée.

Quinze ans après la publication de la première lignée de CSEh aux États-Unis (1998), deux essais cliniques de phase I chez l'homme sont en cours. Ils visent à tester la sécurité, la faisabilité, et non l'efficacité, de l'approche. Ils sont menés par la société de biotechnologie ACT (*Advanced Cell Technology*) dans deux pathologies rétinienne : la dystrophie maculaire de Stargardt, liée à une mutation génétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En septembre 2011, la compagnie ACT a reçu l'autorisation d'étendre son protocole à des patients européens au Royaume- Uni. Des premiers éléments d'analyse ont été publiés en 2012 pour deux patients atteints de Stargardt, deux ans après

l'administration des cellules ; ils confirment l'innocuité de l'injection des cellules et constatent une amélioration de la vision pour l'une des deux patientes, mais ce résultat doit être considéré avec grande prudence.

Un autre essai, dont *Géron Corporation* aux États-Unis était le promoteur a débuté en octobre 2011. L'indication était celle de traumatismes de la moelle épinière. Quatre patients ont été inclus, avant que l'essai ne soit arrêté par cette société pour des raisons financières. Selon l'Agence de la biomédecine, il reste cependant « *toujours très difficile, même après quinze ans d'efforts de recherche, d'obtenir à partir de CSEh des cellules différenciées de type « adulte » répondant aux stimuli qu'un organisme adulte émet. Un second défi, qui devra être résolu à l'échelle internationale, est celui de la nécessaire mise au point de tests pour définir et analyser les critères requis avant l'utilisation clinique de ces produits cellulaires. Or, ces cellules créent une situation nouvelle : aucun test standardisé n'est actuellement validé pour évaluer la sécurité, la distribution dans l'organisme et l'efficacité des produits cellulaires issus de ces CSEh* »⁽¹⁾.

Quant aux cellules souches pluripotentes induites, (iPS) le fait que leur potentiel soit modifié par l'expérimentateur n'est pas dénué d'inconvénient : le risque d'instabilité et de cancérogenèse créé par ce procédé doit être évalué, et l'induction de programmes de différenciation efficaces à partir des iPS se heurte des difficultés, telle que la possible « mémoire » que pourraient avoir les iPS de leur tissu d'origine. La question cruciale de l'identité, ou de la divergence, entre CSEh et iPS est l'objet d'un important traitement scientifique. « *Il reste à démontrer avec certitude si ces divergences - faibles - retiennent ou non sur le potentiel de ces iPS et sur leur possible exploitation thérapeutique* »⁽²⁾.

En théorie, les iPS pourraient en effet permettre des greffes autologues puisqu'elles peuvent être dérivées à partir d'un petit échantillon de peau ou d'un prélèvement de sang, ce qui évite l'administration d'immunosuppresseurs que requiert l'utilisation thérapeutique de cellules dérivées de CSEh allogéniques. Cependant on méconnaît encore les risques réels que présentent les iPS dont on ne connaît ni la stabilité génétique *in vivo*, ni l'efficacité en l'absence totale de standardisation des préparations d'iPS en conditions de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Approach GMP*). En revanche, les iPS restent un outil incomparable de modélisation de maladies humaines (plus de 150 lignées issues de maladies différentes) et de criblage en pharmacologie ou toxicologie, avec des résultats tangibles⁽³⁾.

Quant aux cellules souches adultes, il apparaît qu'hormis les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches épidermiques, reconnues comme produits thérapeutiques en routine, peu d'autres types de cellules souches adultes sont en cours d'essais cliniques pour une thérapie de remplacement cellulaire. En

(1) Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement de l'ABM, novembre 2013.

(2) Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement de l'ABM, novembre 2013.

(3) Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement de l'ABM, novembre 2013.

revanche, les progrès des connaissances concernant leur fonctionnement *in vivo* ont ouvert des perspectives qui pourraient être très bénéfiques.

ii. L'état des lieux en France

La loi du 6 août 2013 autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires ⁽¹⁾ met fin à l'hypocrisie des lois relatives à la bioéthique du 6 août 2004 et de 2011 qui posaient un principe d'interdiction de la recherche sur les cellules souches embryonnaires mais avec la possibilité d'y déroger, « à titre exceptionnel », avec l'accord du couple concerné, lorsque les recherches envisagées « *sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et qu'aucune méthode alternative ne peut être envisagée, en l'état des connaissances scientifiques* ». Ce régime dérogatoire hypocrite et illisible avait été dénoncé par toutes les instances interrogées, les experts et à diverses reprises par vos rapporteurs ⁽²⁾.

La loi de 2013 inverse totalement le principe et comme vos rapporteurs l'avaient préconisé, passe du régime d'interdiction à l'autorisation étroitement encadrée. On n'autorise pas n'importe quelle recherche, et le législateur maintient la condition imposée en 2004, selon laquelle seules seront autorisées les recherches qui ne peuvent pas être développées par d'autres moyens. De même, l'accord du couple à l'origine de la création de ces embryons est toujours exigé par la loi. Ces conditions restent contrôlées par l'Agence de la biomédecine qui délivre l'autorisation de recherche, en appréciant évidemment la pertinence scientifique de la recherche et les compétences de ceux qui l'entreprennent. Cette réforme devrait sécuriser les équipes et susciter de nouvelles vocations en évitant d'opposer les recherches sur les divers types de cellules CSEh, iPS et cellules souches adultes, les unes aux autres.

En France, un laboratoire public de 2 000 m², CELLforCURE, consacré à la fabrication des médicaments issus de thérapies cellulaires pour traiter des pathologies graves sans alternative thérapeutique été inauguré en septembre 2013. Cette plateforme permettra dans un premier temps de valider cinq médicaments de thérapie cellulaire en cours de développement dans le cadre du projet C4C qui vise à produire des traitements de thérapie cellulaire en France et d'y développer une filière industrielle. C4C est porté par CELLforCURE et soutenu par Oséo.

Il s'agit de réparer des tissus abîmés grâce à des cellules souches pouvant devenir des cellules de peau, de muscle ou encore de cœur. Selon le président de cette plateforme, le Pr Pierre-Noël Lirsac, l'industrialisation des thérapies cellulaires, aujourd'hui réservées à des laboratoires d'excellence devrait démocratiser ce type de traitement. Les thérapies cellulaires, encore en phase

(1) Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

(2) Rapport de MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés sur la recherche sur les cellules souches (n° 2718 AN - n° 652 Sénat) du 8 juillet 2010.

d'essai clinique, concernant pour l'instant le cancer du sang, le diabète, l'incontinence anale, le mélanome et insuffisance cardiaque.

La plateforme de CELLforCURE est une filiale du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), avec un programme de 80 millions d'euros, dont plus de 30 apportés par la Banque publique d'investissement au titre des Investissements d'avenir, il s'agit de créer une passerelle entre recherche amont et production industrielle dans le domaine des thérapies innovantes.

À cet égard, c'est en oncologie que le concept de médecine personnalisée, voire de médecine génomique personnalisée selon les termes employés par le Pr Dominique Stoppa Lyonnet⁽¹⁾, a pris son essor car le lien entre l'analyse génétique et l'oncologie a été systématiquement effectué par tous les experts rencontrés par la mission.

B. L'ONCOLOGIE, DOMAINE ESSENTIEL DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Le terme de médecine personnalisée est né en cancérologie avec l'émergence des thérapies ciblées à la fin des années quatre-vingt-dix. Le Dr Christophe Le Tourneau⁽²⁾, a d'ailleurs rappelé que l'Institut national du cancer américain définit la médecine personnalisée en cancérologie par l'utilisation des données biologiques des patients, afin de prévenir, diagnostiquer ou traiter.

Selon le Pr Axel Kahn⁽³⁾, « *La médecine personnalisée des cancers consiste à savoir en cas d'anomalies de gènes quelles modifications engendreront des signaux anormaux et quels médicaments inhibiteurs donner. C'est déjà largement une réalité dans le traitement des cancers et depuis longtemps pour déterminer les bases génétiques des effets des drogues* ».

Pour le Pr Agnès Buzyn⁽⁴⁾, dans le cas du cancer, on qualifie médecine personnalisée le fait de classer les tumeurs à partir d'une analyse génétique approfondie pour détecter les anomalies génétiques qui seront la cible de traitements ciblés. Elle ajoute cependant que cette approche est très restrictive et estime que cette médecine doit comprendre non seulement les traitements de chimiothérapie, mais encore la personnalisation des approches de prévention et de dépistage. Elle explique : « *actuellement en cancérologie pour un grand nombre de patients on se situe dans le domaine de la médecine stratifiée ; ce n'est pas encore une médecine personnalisée, adaptée à un individu* ».

(1) Dominique Stoppa-Lyonnet, professeur de génétique, audition des rapporteurs du 5 février 2013.

(2) Médecin oncologue à l'Institut Curie, responsable de l'essai Shiva, audition publique du 27 mars 2013.

(3) Médecin généticien, ancien directeur de l'Institut Cochin, ancien président de l'Université Paris-Descartes, audition publique du 27 mars 2013.

(4) Hématologue, présidente de l'Institut national du cancer (INCa)-Audition publique du 27 mars 2013.

Si l'on en croit le Pr Agnès Buzyn, le terme médecine personnalisée en oncologie sera véritablement approprié dans le futur quand il sera possible de personnaliser les traitements au vu non seulement du génotypage de la tumeur, mais aussi du génotypage constitutionnel des patients pour déterminer ceux qui seront plus sensibles à la chimiothérapie que d'autres. Il ne suffira plus de génotyper la tumeur pour guider le traitement comme on le fait actuellement, on pourra aussi génotyper l'ensemble des cellules pour adapter les traitements de chimiothérapie, les doses en fonction du métabolisme des drogues... Ainsi, même pour un message de prévention, on peut imaginer selon elle qu'il sera possible d'être guidé par un génotypage. L'aide au sevrage pourra ainsi être adaptée à l'addiction au tabac plus ou moins forte selon le génotypage.

La plupart des oncologues interrogés s'accordent sur le fait qu'on entre dans l'ère de la médecine personnalisée, mais que l'on pratique plutôt actuellement une médecine stratifiée. L'objectif de l'Institut national du cancer INCa est d'assurer le passage d'une médecine stratifiée à une médecine personnalisée.

1. Le rôle moteur de l'INCa dans le développement des thérapies ciblées

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du premier Plan cancer 2003-2007, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer, l'INCa a joué un double rôle d'une part, le développement d'expertises dans le domaine des cancers et la programmation scientifique, et d'autre part, l'évaluation et le financement de projets. Placé sous la tutelle des ministères chargés de la santé et de la recherche, l'Institut rassemble l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France pour contribuer à diminuer la mortalité par cancer et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer.

Son programme de travail actuel s'inscrit dans les axes du deuxième Plan cancer 2009-2013 dont la médecine personnalisée a été l'un des axes majeurs car les rédacteurs estimaient que la génétique somatique des cancers guiderait et personnaliserait les traitements ; il fallait donc s'organiser pour rendre accessible à tous les patients du territoire cette médecine personnalisée.

a. Le deuxième Plan cancer : le développement des plates-formes et des thérapies ciblées.

L'objectif affiché de ce plan est de favoriser l'accès aux thérapeutiques ciblées, développées dès les années 2000 avec l'arrivée de l'Imatinib, d'aider à une meilleure compréhension de l'oncogenèse des tumeurs, et de développer des marqueurs pronostiques ou prédictifs de certaines tumeurs. Les thérapies ciblées sont des médicaments synthétisés *de novo* par les industriels pour inhiber une cible thérapeutique bien précise dans la cellule tumorale ou dans son environnement.

Selon la présidente de l'INCa, le Pr Agnes Buzyn ⁽¹⁾, ce plan a abouti à la création de plates-formes dédiées, financées pour partie par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du ministère de la santé, par l'INCa, et parfois par une participation de l'industrie pharmaceutique. L'INCa en 2007 a identifié 28 centres ou laboratoires de génétique somatique, ceux qui réalisaient des analyses de génétique constitutionnelle. Avec des financements spécifiques, l'INCa a organisé pour tous les patients dont la tumeur pouvait bénéficier d'un traitement ciblé, l'envoi de leur prélèvement sur la plateforme de génétique moléculaire, par le laboratoire d'anatomopathologie où se situerait leur prélèvement. Que ces patients soient traités dans le secteur privé ou public, l'INCa finance les tests compagnons et l'envoi des prélèvements par les anatomopathologistes. Il les rétribue pour l'organisation que représente le transport des fragments de biopsie.

Les premiers types de plates-formes ont été consacrés à l'oncogénétique, avec des consultations d'oncogénétique associées, ciblant les facteurs de risque du cancer du sein et du cancer colorectal, afin de mieux identifier les familles à risque et donc les individus à haut risque de cancer. Le deuxième type de plates-formes a été dédié à la génétique somatique.

Actuellement on compte 28 plates-formes de génétique moléculaire labellisées INCa réparties sur l'ensemble du territoire ⁽²⁾, permettant de fournir la signature génétique de la tumeur de chaque patient. Il s'agit de rationaliser la prescription de médicaments coûteux sur la base de cette signature génétique, et d'améliorer l'accès aux thérapies ciblées. Actuellement, l'INCa dispose de 17 thérapies ciblées dans le cancer, et les tests compagnons nécessaires à ces thérapies ciblées sont effectués sur ces 28 plates-formes. D'après le Pr Agnès Buzyn, *« le principe repose sur une égalité d'accès à ces tests sur tout le territoire. Tous les patients atteints de tumeur en France, qu'ils soient pris en charge dans le privé ou dans le public, ont accès à ces tests. Ils sont fiables, reposent sur un contrôle qualité, et ces plates-formes ont un objectif de réactivité, c'est-à-dire que les tests compagnons doivent être prêts dès qu'une nouvelle thérapeutique est sur le point d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans une indication donnée »*.

Ces plates-formes de génétique moléculaire ont permis de structurer l'accès aux thérapeutiques ciblées, elles fonctionnent à un niveau accéléré car on dispose de 17 thérapeutiques ciblées ayant une autorisation de mise sur le marché pour certains cancers exprimant certaines anomalies moléculaires qui nécessitent un test compagnon. On constate une montée en charge continue sur ces plates-formes, avec plus de 60 000 patients ayant eu un test de génétique moléculaire de leur tumeur, et jusqu'à 155 000 patients testés chaque année si l'on considère le diagnostic et le suivi moléculaire de certaines hémopathies.

(1) Hématologue, présidente de l'INCa - Auditions publiques du 27 mars et du 25 juin 2013.

(2) Voir le site Internet de l'INCa.

Le Pr Agnes Buzyn⁽¹⁾, a rappelé que « *la structuration française est unique au monde, puisque tous les patients du territoire, où qu'ils soient traités, ont leur tumeur testée pour la présence d'une éventuelle anomalie génétique. Cela concerne les cancers colorectaux, du poumon, les leucémies, les cancers du sein. On prévoit, à l'évidence, une augmentation de ces tests dans les années à venir* ».

Pour l'instant, cette organisation permet de réaliser un, deux, trois tests par tumeur, des tests unitaires, alors que les tumeurs exigeront la recherche de dix ou vingt anomalies à terme, pour accéder aux futurs médicaments. L'INCa estime qu'il faudra être en capacité de séquencer le génome des tumeurs des patients qui en auront besoin. Pour cela il faudra un changement d'échelle stratégique. Le deuxième Plan cancer a anticipé le fait que les traitements allaient cibler des anomalies moléculaires spécifiques des tumeurs pour pratiquer en quelque sorte une médecine de précision, stratifiée, car des patients ayant des tumeurs présentant les mêmes types d'anomalies pouvaient être accessibles aux mêmes traitements. Pour qu'ils puissent bénéficier de ces traitements ciblés, la mise en place des tests compagnons accessibles sur des plates-formes de qualité était nécessaire et a pu être réalisée grâce à ce plan.

b. Vers le 3^{ème} Plan cancer

Selon le Pr Agnès Buzyn, l'INCa accompagnera l'évolution des plates-formes de génétique moléculaire en capacité de séquençage, afin d'absorber l'identification de nouvelles cibles d'anomalies moléculaires pour de nouveaux tests, et d'anticiper des traitements en développement, sur le point d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. On estime qu'entre 90 ou 100 nouveaux médicaments ciblant des anomalies spécifiques seront disponibles dans les années à venir. « *Jusqu'à présent les plates-formes étaient adaptées à une ou deux nouvelles molécules de chimiothérapie qui arrivaient sur le marché, et obligeaient à faire des essais de phase 3 randomisés sur des milliers de patients pour juger de l'efficacité d'un traitement. Si nous avons à absorber l'arrivée de 90 nouvelles molécules en cancérologie dans les cinq ans qui viennent ciblées sur de petites populations de patients, il va falloir repenser notre modèle d'essais cliniques et d'évaluation du médicament* », estime le Pr Agnès Buzyn⁽²⁾.

« *Est-ce qu'il faut s'intéresser uniquement à la tumeur, au diagnostic ou suivre l'évolution des métastases qui peuvent présenter des évolutions clonales avec d'autres anomalies génétiques apparaissant au fur et à mesure de la « vie de la tumeur » s'interroge-t-elle*⁽³⁾.

D'autres questions se posent à l'INCa : celle du rythme de la mise en œuvre du séquençage à haut débit dans les plates-formes de génétique moléculaire et celle des possibilités techniques et en ressources humaines de bio-informatique de ces plates-formes.

(1) Hématologue, présidente de l'INCa, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Hématologue, Présidente de l'INCa, audition publique du 27 mars 2013.

(3) *Idem*.

Selon l'INCa, le 3^{ème} Plan cancer, devra tenir compte du tournant du séquençage à haut débit, voire à très haut débit, et adapter la façon de faire de la recherche clinique. La prise en charge individualisée du patient devra prendre en considération des facteurs de génétique constitutionnelle aussi bien pour la prévention, (addiction à certains toxiques comme le tabac ou l'alcool) que pour les traitements.

Dans son rapport sur le 3^{ème} Plan cancer, le Pr Jean-Pierre Vernant⁽¹⁾ rejoint les préoccupations exprimées par l'INCa. Il propose une simplification et une amélioration de la lisibilité de l'organisation territoriale de la lutte contre le cancer en conservant à l'INCa toutes ses responsabilités nationales, en donnant aux cancéropôles de larges responsabilités interrégionales. Dans le domaine de la prévention, du dépistage comme du soin, il propose l'usage d'indicateurs autorisant la mesure et le contrôle de ces inégalités pour mener des actions correctrices. Selon les auteurs du rapport, *« le cancer peut être le terrain privilégié de la mise en place d'une nouvelle conception du soin qui se réfère autant au « prendre soin » qu'à l'action de « soigner »... Les attentes du patient comme de son entourage doivent être prises en compte dans l'organisation du parcours de soin. Le rôle des associations peut contribuer à la mise en place de cette nouvelle conception du soin. Ainsi peut-on espérer faire reculer l'exclusion sociale et les regards stigmatisants »*.

Observant que dans le domaine de la cancérologie, une adaptation rapide à des innovations continues est impérative, le rapport suggère que soit mis en place un comité indépendant chargé de proposer des ajustements et de nouvelles recommandations au fur et à mesure que des problèmes surgissent à condition qu'une évaluation en temps réel de l'impact des actions inscrites dans le 3^{ème} plan cancer soit effectuée. *« Un plan cancer élaboré et corrigé de façon ininterrompue permettrait que soient exploités rapidement et au bénéfice de chacun toutes les innovations »*⁽²⁾.

Vos rapporteurs se félicitent des efforts de l'INCa, ils demandent que le 3^{ème} Plan cancer prenne notamment en compte les inégalités d'accès sociales et territoriales et renforce les possibilités d'accès rapide aux innovations.

En effet, les avancées dans la connaissance du génome des tumeurs commencent à produire d'importantes évolutions dans la compréhension, l'analyse, la classification et le traitement des cancers

(1) Rapport au Président de la République sur le 3^{ème} Plan cancer.

(2) Rapport au Président de la République sur le 3^{ème} Plan cancer.

2. Les tentatives de modélisation

a. Comprendre l'action de traitements efficaces sur les mécanismes moléculaires de la leucémie aiguë promyélocytaire

Cette leucémie est une maladie rare (100 cas par an en France) et grave du fait de l'existence de troubles de la coagulation qui mettent en péril la vie du malade dès les premières heures du diagnostic. Un taux de guérison de 25 % avait été obtenu par des chimiothérapies conventionnelles proposées par le Pr Jean Bernard en 1967. L'association de deux médicaments, une hormone, l'acide rétinoïque (1988, Wang) et un toxique l'arsenic (1995, Chen) conduit à la guérison de tous les malades.

Selon le Pr Hugues de Thé⁽¹⁾, l'acide rétinoïque *in vivo* provoque un changement de la morphologie des cellules malignes et la disparition progressive de celles-ci. Or la mise en évidence de la sensibilité de cette leucémie à cette hormone a permis la caractérisation de la translocation chromosomique à l'origine de cette maladie. Cette leucémie est provoquée par la fusion de deux protéines créant une protéine de fusion, marqueur moléculaire de la maladie qui induit son déclenchement. Or cette protéine comprend l'un des récepteurs de l'acide rétinoïque qui se trouve en fait être un traitement ciblé.

Le Pr Hugues de Thé a rappelé que les travaux de plusieurs équipes ont montré que l'acide rétinoïque et l'arsenic produisent la dégradation de la protéine en ciblant chacune de ses extrémités constitutives « *On se trouve donc face à ce que les théoriciens chinois appelaient combattre l'ennemi dans ses plans* », en ciblant la protéine responsable du déclenchement de cette maladie, et ce de manière intelligente. Il existe des biomarqueurs permettant d'effectuer un diagnostic quasi immédiat de cette pathologie.

Ce modèle de thérapie ciblée assez extraordinaire au niveau des résultats cliniques offre un haut degré de compréhension des mécanismes moléculaires de ce cancer rare. Les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans cette pathologie pourraient aider à la compréhension d'autres types de leucémies, selon le Pr Hugues de Thé et Mme Valérie Lallemand⁽²⁾.

On observe que des modèles souris très efficaces ont été obtenus et reproduisent parfaitement la physiopathologie, l'évolution, la réponse thérapeutique de cette maladie ; ils ont permis de montrer la synergie formidable de l'association des deux médicaments, permettant de détruire complètement la maladie et de guérir toutes les souris dans un temps record. Alors que d'autres tests, non fondés sur des souris, avaient conclu à l'antagonisme fonctionnel de ces médicaments, conduisant à ne pas les associer chez les patients.

(1) Chef du service de biochimie/biologie moléculaire à l'hôpital St Louis, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Chef du service de biochimie/biologie moléculaire à l'hôpital St Louis et Valérie Lallemand, chargée de recherche à l'INSERM, à l'Institut universitaire d'Hématologie de l'Hôpital Saint-Louis visite à l'Hôpital Saint-Louis, le 13 avril 2013, et à Toulon, le 29 novembre 2013.

On commence d'ailleurs à explorer ce type de modélisation, en construisant sur la souris, des répliques biologiques de patients malades, pour pouvoir tester différents traitements sur ces cobayes.

b. Introduire dans des rongeurs les clones du cancer du patient

En janvier 2011, un article publié dans *Molecular Cancer Therapeutics* a relaté le cas d'un homme de 61 ans, atteint d'un cancer du pancréas avec des métastases résistantes à la chimiothérapie couramment utilisée dans ce type de cancer. L'équipe médicale a décidé d'implanter des morceaux de sa tumeur dans plusieurs cohortes de souris, créant ainsi des clones du malade et testant sur eux plusieurs traitements. La mitomycine C fonctionnant bien fut administrée au patient avec d'autres médicaments. Alors que la plupart des personnes atteintes de ce genre de tumeur ne survivent en moyenne que quelques mois, l'homme, au moment de la publication de l'article, avait fêté, sans aucun symptôme, ses trois ans de rémission.

L'utilisation d'un avatar personnalisé de cancer offre la possibilité d'essayer plusieurs combinaisons et même de faire des erreurs, avant de commencer un traitement. C'est la direction que prennent plusieurs équipes de recherche. Cette technique du double biologique ne se limite pas au cancer, elle est exploitée pour analyser *in vivo* le cas de personnes souffrant ou risquant de souffrir de diabète de type 1 selon le Pr Philippe Froguel ⁽¹⁾.

La même opération est également tentée en créant à partir des cellules souches du patient des iPS afin de simuler la réplique à petite échelle d'un organe artificiel atteint d'une tumeur ⁽²⁾. Cette forme de modélisation a été décrite aux rapporteurs lors de leur visite à l'Institut Gustave Roussy (IGR), elle pourrait se révéler utile pour tester la réaction aux traitements avant de les administrer aux patients.

Ces avancées de la connaissance couplées aux capacités d'analyses sans cesse accrues en termes de rapidité et d'efficacité conduisent à de nouvelles approches des cancers.

3. Des évolutions considérables en cours en oncologie : vers une nouvelle nosologie

L'hétérogénéité des tumeurs est apparue bien plus grande à mesure que des avancées scientifiques et technologiques ont montré que des pathologies telles que les cancers du sein ou du poumon, « *ne sont pas une maladie unique, mais un mélange de 20 ou 30 maladies différentes (voire plus), liées à des mécanismes génétiques et moléculaires différents, et qu'il faudra donc traiter de façon*

(1) Directeur de recherche au CNRS, professeur à l'Université Lille 2 et à l'Imperial College-Université de Londres, audition des rapporteurs le 3 décembre 2013.

(2) Visite des rapporteurs à l'Institut Gustave Roussy le 4 décembre 2013.

différente », comme l'a souligné le Pr Thomas Tursz ⁽¹⁾. Pour celui-ci et la plupart des experts, « *en cancérologie, le point-clé est le bouleversement de la classification des tumeurs, qui jusqu'ici reposait avant tout sur l'examen anatomo-pathologique des échantillons tumoraux au microscope, et donc sur des aspects purement morphologiques* ».

La classification histologique des tumeurs a permis d'établir des protocoles thérapeutiques permettant de guérir aujourd'hui environ 50 % des cancers, mais elle connaît des limites. Elle ne permet pas de prédire qui rechutera après un traitement, qui développera des métastases, et qui répondra à tel ou tel médicament ou à une radiothérapie. C'est pourquoi, en recevant le même traitement, certains malades guériront et d'autres rechuteront.

Aussi, si le premier niveau de décision reste encore la localisation de la tumeur dans le corps pour décider du traitement, actuellement la communauté scientifique s'interroge. Faut-il toujours donner les traitements, en particulier les thérapies ciblées, en fonction de la localisation de la tumeur des patients ? Ou bien faut-il faire abstraction de la localisation tumorale et uniquement prendre en compte le profil moléculaire de la tumeur ? Cela implique de rechercher l'ensemble des anomalies moléculaires connues, prédictives de réponses à des thérapies ciblées, chez tous les patients, quel que soit leur cancer, afin de déterminer s'il existe une thérapie ciblée à proposer.

Cette approche, envisageable aujourd'hui, ne l'était pas il y a deux ans, car la technologie n'était pas prête. Il n'était pas possible en un coup d'œil d'observer toutes les anomalies moléculaires d'une tumeur d'un patient parce que c'était trop coûteux et surtout trop long, donc incompatible avec la prise en charge des patients à l'hôpital.

Désormais certains oncologues se demandent si donner le traitement ciblé correspondant à la détermination du profil moléculaire de la tumeur chez chacun des patients atteints d'un cancer, est une stratégie plus efficace que la détermination des traitements à partir de la localisation tumorale comme cela se fait actuellement à l'hôpital. Cette question encore ouverte, est soulevée dans un essai intitulé SHIVA initié à l'Institut Curie et dans six autres centres ⁽²⁾.

a. L'essai SHIVA à l'Institut Curie

Lors de leur visite à l'Institut Curie, les rapporteurs ont pu s'entretenir avec le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet et le Dr Christophe Le Tourneau ⁽³⁾. Ils ont visité les installations de ce centre de référence pour les cancers du sein, les

(1) *Cancérologue, directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy, audition publique du 25 juin 2013.*

(2), *Pr Dominique Stoppa- Lyonnet, chef du service de génétique à l'Institut Curie, professeur de génétique et Dr Christophe Le Tourneau, oncologue, responsable de l'essai SHIVA, audition des rapporteurs le 5 février 2013.*

(3) *Audition publique du 27 mars 2013 et visite à l'Institut Curie le 20 mars 2013.*

tumeurs de l'œil et les cancers pédiatriques auxquels deux unités hospitalières sont rattachées et qui traite en outre des patients atteints d'autres types de cancers.

Berceau de la radiothérapie, l'Institut Curie continue à innover dans les techniques de radiothérapie de haute précision, de protonthérapie, de curiethérapie, d'oncoplastie, d'oncogénétique. Son centre de recherche composé de plus de 80 équipes, au sein de 15 unités associées au CNRS, à l'INSERM et à des universités, rassemble biologistes, chimistes, physiciens, bio-informaticiens et médecins. Leurs recherches sont pluridisciplinaires et les équipes s'appuient sur des plates-formes de pointe en imagerie cellulaire, bio-informatique, génomique et protéomique que la mission a visitées. L'Institut tend à assurer le passage de la découverte scientifique à l'innovation médicale, il valide les concepts permettant de mettre au point des techniques diagnostiques et des approches thérapeutiques nouvelles, plus efficaces et mieux tolérées.

C'est pour valider un nouveau concept qu'est organisé l'essai SHIVA. Il s'agit d'un essai comparatif dont le Dr Christophe Le Tourneau est à l'origine. On extrait l'ADN des cellules cancéreuses pour l'envoyer à des plates-formes de séquençage qui réalisent la carte génétique de la tumeur, produisent des données qui sont ensuite transférées à des bio-informaticiens qui les analysent pour transmettre un compte-rendu compréhensible par les médecins et interprété par les biologistes. Ainsi les médecins, disposent d'un compte-rendu de la carte génétique permettant de savoir si la tumeur présente une anomalie moléculaire pertinente pour laquelle on peut donner un traitement.

Si on découvre une anomalie moléculaire, le traitement ciblé qui lui correspond est proposé au patient. En effet, si une thérapie ciblée est efficace contre un type de cancer, pourquoi ne le serait-elle pas pour les autres porteurs de la même anomalie moléculaire ? L'essai SHIVA lancé en septembre 2012 vise à répondre à cette question. Il sort du dogme du traitement de l'organe pour traiter la maladie en fonction de son profil moléculaire. On pose l'hypothèse que chaque individu est unique et a besoin d'un traitement individualisé, adapté à son propre organisme, à son profil génétique, en fonction de son âge et de son environnement. Lorsqu'une anomalie est identifiée, les patients bénéficient d'une thérapie dite ciblée.

Contrairement aux chimiothérapies classiques qui agissent sur toutes les cellules en division induisant des effets secondaires comme la perte de cheveux ou les nausées, les thérapies ciblées reconnaissent spécifiquement l'anomalie présente sur les cellules tumorales. Ces thérapies ne peuvent être proposées qu'aux patients porteurs de l'anomalie en question. Jusqu'à présent les anomalies recherchées dépendaient de la localisation tumorale initiale. « *Nous changeons totalement d'approche en recherchant systématiquement chez les patients toutes les anomalies biologiques pour lesquelles il existe des thérapies ciblées, quelle que soit la localisation de leur maladie* » a expliqué le Dr Christophe Le Tourneau, coordinateur de cet essai de nouvelle génération.

Au total, la recherche d'une quarantaine d'anomalies moléculaires sera réalisée dans les prélèvements de 1 000 patients. « *Environ 20 % des patients devraient être porteurs d'une anomalie pour laquelle on possède une thérapie ciblée* » précise le Dr Le Tourneau. Cette analyse permettra ensuite de proposer l'une des thérapies ciblées actuellement disponibles (11 dont 3 hormonothérapies).

Dans cet essai de phase II, il s'agit d'évaluer l'efficacité d'une médecine reposant entièrement sur le profil moléculaire de la tumeur. Les patients seront donc répartis dans deux groupes par tirage au sort, l'un recevant le traitement conventionnel la chimiothérapie validée à ce jour en fonction de la localisation et de l'évolution tumorale, l'autre bénéficiant d'une des onze thérapies ciblées selon leur profil biologique.

Le recrutement des 1 000 patients s'effectuera dans six centres de lutte contre le cancer (Centre Léon Bérard, Lyon, Institut de Cancérologie de l'Ouest-René Gauducheau, Nantes, Institut Paoli Calmettes, Marseille, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, Institut Claudius Regaud, Toulouse, Centre Alexis Vautrin, Nancy). Les analyses seront centralisées à l'Institut Curie.

Cet essai implique une dizaine de personnes : des chirurgiens, des radiologues, des anatomo-pathologistes, des oncologues médicaux, des radiologues, des généticiens et des bio-informaticiens. L'essai repose sur la capacité à établir le profil moléculaire de la tumeur et à en tirer des conclusions dans un temps compatible avec la prise en charge médicale.

Une partie des prélèvements sera également séquencée complètement grâce aux technologies de séquençage à haut débit acquises dans le cadre du projet ICGex « *Équipement de biologie intégrative du cancer pour une médecine personnalisée* » pour des analyses complémentaires.

« *Avec l'essai Shiva, nous allons explorer de nouveaux territoires de la médecine personnalisée* », explique Dr Christophe Le Tourneau, « *pour la première fois le choix thérapeutique sera fonction du profil moléculaire de la tumeur sans tenir compte de l'organe dans lequel elle s'est développée* ».

Cette approche est comparée aux traitements donnés au patient qui ne sont pas inclus dans cette étude. Depuis le mois d'octobre 2012, un peu plus de 130 patients ont été inclus dans ce protocole, et les inclusions continuent. L'essai SHIVA génère un flux de données qui partent des données cliniques des patients et vont jusqu'à celles de la carte génétique de la tumeur puis jusqu'à la décision. « *Ces données doivent être envoyées à certains moments de façon automatisée. C'est un réel défi, car à la fin, il faut que le compte-rendu de la carte génétique du patient, non seulement corresponde bien au bon patient, mais encore que celui-ci soit validé et soit de qualité. Tout cela nécessite des compétences que nous n'utilisons pas d'habitude en pratique à l'hôpital* » a expliqué le Dr Christophe Le Tourneau ⁽¹⁾.

(1), Médecin oncologue à L'institut Curie, responsable de l'essai SHIVA, audition publique du 27 mars 2013.

L'essai SHIVA, ou d'autres essais qui démarreront en France ou à l'étranger ouvrent la voie à une stratégie qui consistera effectivement à adapter les traitements en fonction de la carte génétique des cancers des patients, et non plus en fonction de la localisation tumorale primitive, comme l'a souligné le Pr Véronique Trillet-Lenoir⁽¹⁾ qui, elle aussi, constate un démantèlement de la nosologie des tumeurs : « à l'heure actuelle, rien ne peut ressembler autant à un cancer du sein qu'un cancer du poumon ou de la prostate, pour peu qu'ils partagent les mêmes anomalies moléculaires. On n'assiste donc pas tant à l'émergence de tumeurs rares et de niches, mais plutôt à une juxtaposition de tumeurs rares. Le cancer du poumon est actuellement la juxtaposition de 150 formes rares de cancers du poumon ». Fort de ces constats plusieurs autres essais cliniques d'ampleur sont en cours, la mission s'est intéressée à un essai clinique mené dans le cadre de l'Institut Gustave Roussy IGR.

b. Les essais cliniques MOSCATO à Gustave Roussy

i. Le rôle de Gustave Roussy Cancer Campus

La mission a visité Gustave Roussy⁽²⁾, lieu vaste et impressionnant, premier centre européen de prise en charge du cancer : il compte 2 600 professionnels, 46 000 patients suivis, dont 12 000 nouveaux chaque année, réunis sur le même site. Le Pr Alexander Eggermont, directeur général, a présenté le centre. Gustave Roussy prend en charge les adultes atteints de cancers rares ou fréquents, à tous les stades de la maladie, au sein d'un établissement où soins, recherche et enseignement sont étroitement liés. Il est spécialisé dans les cancers du sein, seule pathologie pour laquelle les patientes consultent directement à Gustave Roussy ; pour les cancers rares et les cancers de la tête et du cou, ceux relevant de l'ORL, les tumeurs solides, les patients sont adressés par d'autres centres. Il dispose d'une pharmacie robotisée, ce qui lui permet une fabrication en interne des chimiothérapies.

C'est un centre de référence en France, mais aussi à l'échelle internationale, avec une base de données concernant des milliers de patients. Ses missions vont du soin aux personnes atteintes de cancer à la mise au point des thérapies nouvelles et à la diffusion des connaissances dans les communautés médicales et scientifiques françaises et internationales.

Gustave Roussy fonde sa spécificité sur l'innovation thérapeutique, le développement de la médecine personnalisée, la qualité et la sécurité des soins, en plaçant toujours le patient au centre de ses missions⁽³⁾. Il s'est doté d'un nouveau bâtiment de médecine moléculaire opérationnel depuis septembre dernier. Gustave Roussy et Sanofi ont conclu un partenariat de recherche clinique dédié à la

(1) Professeur de cancérologie à l'Institut Claude Bernard Lyon 1, chef du service d'oncologie médicale au Centre hospitalo-universitaire de Lyon, présidente de Lyon Rhône-Alpes Auvergne, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Visite à Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris le 4 décembre 2013.

(3) Site internet de Gustave Roussy.

médecine personnalisée en oncologie afin de faciliter l'accès de patients aux nouvelles opportunités thérapeutiques les plus adaptées aux caractéristiques moléculaires de leur tumeur dans les cancers avancés. Conclu pour une durée de trois ans avec une extension possible, ce partenariat prévoit que Sanofi confiera la réalisation d'essais cliniques de phase I ou I/II au service des innovations thérapeutiques précoces (SITEP), centre créé en 2008 par Gustave Roussy pour la prise en charge des patients participant à des études cliniques de phase précoce.

Selon le Pr Éric Solary, directeur de la recherche, les grands axes de la recherche portent sur les mécanismes de réparation de l'ADN, la réponse immunitaire tumorale, les tumeurs du sein et du poumon. Les gains en termes de survie sont possibles dès lors que les traitements sont administrés dans un délai raisonnable. On modélise et on utilise des algorithmes adaptés au profil du patient.

ii. L'essai MOSCATO

C'est dans ce cadre que Gustave Roussy a lancé l'essai MOSCATO qui vise à valider, dans la pratique clinique, la mise en œuvre des techniques d'analyses à haut débit utilisées pour dresser le portrait moléculaire de la tumeur de chaque patient. L'essai MOSCATO vise à sélectionner les patients porteurs d'une anomalie moléculaire contre laquelle il est possible d'agir. On tend à une validation clinique du concept de médecine personnalisée.

L'étude préliminaire porte sur 129 patients atteints d'un cancer du poumon dont 112 ont bénéficié d'un traitement. On a retrouvé dans près d'un cas sur deux, soit chez 53 malades des mutations ponctuelles et des aberrations chromosomiques impliquées dans les mécanismes de la formation des tumeurs. Pour 33 d'entre eux, ces anomalies se sont avérées correspondre à une cible thérapeutique, ce qui leur a permis de recevoir rapidement un traitement ciblé, attaquant spécifiquement les cellules tumorales, à la différence des chimiothérapies classiques agissant aussi sur les cellules saines. Près de 50 % des patients ont accepté de subir une biopsie et 33 % ont pu recevoir un traitement approprié avec un taux de réponse de 20 % supérieur aux valeurs habituelles. L'objectif de recrutement total porte sur 900 patients et cette étude pourrait durer trois ans.

c. *Les progrès espérés grâce au séquençage des tumeurs*

On constate que même les tumeurs primaires sont hétérogènes et il n'est pas rare de découvrir des mutations différentes au sein de la même tumeur. Dans ce cas on risque de ne traiter qu'une partie des cellules tumorales et la tumeur reprend après un traitement efficace qui l'a réduite, car interviennent quelques clones non sensibles au premier agent de traitement. Selon le Pr Thomas Tursz ⁽¹⁾, la découverte des oncogènes et de leurs mutations permet de comprendre les mécanismes de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Grâce aux techniques nouvelles de séquençage du génome on analyse rapidement

(1) *Cancérologue, directeur honoraire de l'IGR, audition publique du 25 juin 2013.*

les anomalies génétiques des cellules cancéreuses d'un malade précis et il devient possible de prédire, dans une certaine mesure, quelles devraient être la structure et les propriétés d'un médicament potentiellement efficace pour contrecarrer l'effet de ces anomalies génétiques.

Les biologistes du cancer demandent aux chimistes de préparer « à façon » un médicament dont les cibles moléculaires précises et les propriétés devront être prédéfinies. On ne fabriquera plus « à l'aveugle » des milliers de molécules, mais on synthétisera à la demande la molécule qui ira se fixer exactement à tel endroit, dans telle poche, dans tel repli de telle cellule.

Pour le Pr Bertrand Jordan ⁽¹⁾, le traitement standard pour chaque cancer s'éloigne la distinction des cancers selon les organes du corps. Les mutations trouvées dans ces différents cancers par organe ne sont pas spécifiques. « *Il existe une cinquantaine ou une centaine de gènes souvent mutés dans les cancers et on retrouve les mêmes mutations dans différents cancers de différents organes. C'est le résultat de milliers d'analyses moléculaires faites ces deux ou trois dernières années. On ne peut plus se permettre aujourd'hui de spécialiser l'oncologie strictement par organe* ».

Ainsi la nouvelle nosologie du cancer est une révolution qu'il faudra assimiler car elle aura des conséquences lourdes sur les concepts, les technologies, l'organisation des soins, les traitements dont les premiers médicaments ciblés, apparus depuis quelques années, ne sont que les précurseurs. De plus, selon le Pr Thomas Tursz ⁽²⁾, il sera assez fréquent de devoir traiter la tumeur d'un patient avec l'association de plusieurs molécules différentes parfois synthétisées par des laboratoires pharmaceutiques différents ce qui exige des collaborations efficaces qui n'ont toujours pas cours actuellement.

Pour le Pr Laurent Degos ⁽³⁾, il ne s'agira plus « *de prescrire des traitements du cancer du sein, de l'intestin ou d'un autre organe mais de traiter en fonction des anomalies de la cellule maligne quel que soit l'organe. L'on a déjà connu un tel changement de paradigme médical lors de la découverte des antibiotiques : le traitement est spécifique du germe et non de l'organe* ».

C. LA DIVERSITÉ DES PATHOLOGIES CONCERNÉES PAR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Les changements de paradigme induits par la personnalisation des traitements concernent aussi des pathologies diverses dans leurs causes et leur impact, telle les maladies infectieuses, certaines maladies chroniques, et un grand nombre de maladies rares qui ont longtemps servi de modèle de Recherche & Développement de traitement.

(1) Visite des rapporteurs à Marseille le 8 octobre 2013.

(2) Cancérologue, directeur honoraire de l'IGR, audition publique du 25 juin 2013.

(3) Ancien président de la Haute autorité de santé (HAS), audition publique du 25 juin 2013.

1. Les maladies infectieuses

Les maladies infectieuses, au sens très large du terme, demeurent la deuxième grande cause de mortalité dans le monde.

a. Les marqueurs d'évolutivité et de pronostic des maladies infectieuses

On constate une inégalité devant les maladies infectieuses. Une petite fraction de la population est atteinte d'une forme très grave de l'infection, alors que la majorité n'aura qu'une forme intermédiaire, quand d'autres n'auront rien du tout. Il s'agit de savoir qui sera atteint de formes graves. La France est très en pointe dans la détermination de ceux qui risquent d'être atteints d'une forme sévère de tuberculose ou de choc septique grave. Des équipes françaises ont mis en évidence des marqueurs, en particulier des récepteurs de cytokine.

On progresse sur les facteurs liés à l'hôte, on enregistre déjà un certain nombre de succès notamment sur la réponse dans le traitement des hépatites, en particulier des hépatites C car il existe un marqueur de réponse à l'Interféron, avec une expression génique, et ensuite protéique. Associées à ce traitement à l'Interféron, arrivent depuis deux ans, d'autres molécules, plus ciblées, et qui surpassent l'efficacité de l'Interféron. Ainsi, selon la puissance des agents infectieux dont on dispose au départ, le marqueur de sensibilité aura un rôle plus ou moins important.

b. Les réactions aux vaccins

On ignore pourquoi, environ 3 % des personnes ne répondent pas à un vaccin ; on a beau les vacciner, les revacciner. Ils ne répondent pas à tel vaccin, mais répondent à tel autre. On constate qu'il existe une relation entre la génétique de l'hôte et les peptides des bactéries ou virus contre lesquels on vaccine. Selon le Pr Jean François Delfraissy ⁽¹⁾, on a mis en place, dans le cadre de l'Institut thématique multi-organisme ITMO « Microbiologie et maladies infectieuses », une banque de données sur les non-répondeurs pour essayer d'expliquer pourquoi certaines personnes ne répondent pas aux vaccins, car la capacité de comprendre ce type de phénomènes permettra éventuellement de développer des vaccins du futur. De même certains vaccins ont des effets secondaires sur des personnes, il importe de comprendre pourquoi ⁽²⁾.

c. L'identification des pathogènes et le suivi des traitements

Selon le Pr Bertrand Jordan ⁽³⁾, on séquence la variété d'un virus ou d'une bactérie qui affecte un malade à un moment donné pour connaître ses résistances aux antibiotiques, aux différents traitements et suivre l'évolution du pathogène au

(1) Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), audition publique du 27 mars 2013.

(2) Pr Jean-François Delfraissy, colloque ITMO santé publique du 5 décembre 2013.

(3) Biologiste moléculaire, fondateur de la Génopole de Marseille, membre de l'Académie des sciences-Audition des rapporteurs du 12 février 2012, audition des rapporteurs du 12 février 2013.

cours de l'infection. Cela permet notamment dans le cas d'une infection hospitalière de pister ce qui se passe, d'identifier précisément la souche. On identifie un staphylocoque de façon très précise par l'ensemble de son génome, on peut voir qu'il est présent chez des porteurs asymptomatiques. À titre d'exemple, on peut comprendre comment une unité hospitalière qu'on a nettoyée, se réinfecte car un membre du personnel est porteur asymptomatique.

Pour le Sida, on génotype le virus, on dispose d'une quinzaine de molécules et on choisit pour chaque malade les trois molécules contre lesquelles il n'a pas de résistance. Mais cela varie parfois dans le temps. Si le patient n'observe pas toujours bien son traitement, le virus se remultiplie en opposition au produit donné et acquiert une mutation de résistance. Les traitements se restreignent, d'autant plus que la personne peut ensuite transmettre à autrui ce virus déjà mutant, déjà résistant. On assiste donc à une course à la recherche de nouvelles molécules. Chaque mutation du virus signifie une résistance à une molécule. On se trouve en fait face à une personnalisation plus tellement sur le malade, mais sur le virus. C'est bien sûr indissociable de l'identification d'un marqueur.

Sur les effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement du VIH, on constate que l'Abacavir entraîne des intolérances graves, voire quasi mortelles chez certains patients qui ont un HLA (*Human Leukocyte Antigène*, antigène de leucocyte humain) particulier. Un marqueur permettant de ne pas recourir à l'Abacavir, est utilisé en pratique courante, pour éviter les effets secondaires.

En outre, la « *Precision Medicine* » s'adapte parfaitement bien au cas de patients déjà traités pour des maladies virales chroniques, comme l'hépatite B ou le VIH. Ils se portent bien, mais les effets secondaires de ces traitements sont lourds. Une certaine forme de sous-classification de ces patients, est nécessaire. Des biomarqueurs permettraient d'obtenir des éléments plus ciblés autour de tel ou tel type de médicament.

d. Le développement de petites unités de microbiologie au lit du patient

La possibilité d'effectuer de la microbiologie sans culture, au lit du patient, et d'obtenir en moins d'une heure des conditions de diagnostic marque un tournant dans la personnalisation des traitements anti-infectieux. Cela n'est pas encore très courant, ni en France, ni même aux États-Unis. En France des biomarqueurs de sensibilité à différentes molécules, d'identification et de résistance, devraient être disponibles d'ici deux à trois ans, et dans les hôpitaux d'ici cinq ans. Grâce à la technique dite « GeneXpert » il est possible d'effectuer le diagnostic de la tuberculose et de la sensibilité de la tuberculose en moins d'une demi-heure. « *Auparavant, il fallait six semaines de culture. Cela change complètement la donne, que ce soit au nord ou au sud. Au niveau du séquençage de bactéries, on peut aujourd'hui le faire dans un cadre hospitalier, rapidement,*

pour un coût tout à fait bon marché et cela change les dimensions du possible » a expliqué le Pr Bertrand Jordan ⁽¹⁾.

À Marseille le regroupement des laboratoires hospitaliers de biologie médicale dans une seule unité s'est accompagné de la création de petites unités de microbiologie équipées pour effectuer rapidement et près du lit du malade les analyses urgentes ⁽²⁾.

Selon le Pr François Delfraissy ⁽³⁾, pour aborder ces problèmes, il ne sera peut-être plus nécessaire d'effectuer de grands essais randomisés longs et coûteux pendant une très longue période. Si l'on sélectionne les patients au départ, on peut progresser bien plus vite avec des essais de plus petite taille. Les critères d'enregistrement des médicaments peuvent en être profondément bouleversés.

2. Les maladies chroniques

Le diabète le plus fréquent est celui de type 2 ; caractérisé par un excès de glucose dans le sang et une résistance croissante à l'insuline, il touche 300 millions de personnes dans le monde, dont 3 millions en France. Ce chiffre risque de doubler dans les prochaines années en raison de l'épidémie d'obésité et de la modification des modes de vie. Cette augmentation est provoquée par les effets conjugués d'une alimentation riche en graisses et glucides, d'un manque d'activité physique, de certains facteurs génétiques qui peuvent favoriser l'obésité.

Le Pr Philippe Froguel ⁽⁴⁾ et ses équipes ont identifié de nombreux gènes responsables du diabète et de l'obésité. Il a expliqué : *« j'ai travaillé sur l'obésité parce que 80 % des obèses sont diabétiques et je pensais que la génétique de l'obésité ferait avancer celle du diabète mais finalement la génétique a décrit d'autres processus. Ce qu'on sait de la génétique aujourd'hui nous permet de mieux comprendre les maladies et d'envisager une médecine personnalisée »*. Mais il ajoute *« pour le bien portant, la génétique ne prédit rien »*. Il considère qu'il faut adapter le traitement en fonction des caractéristiques génétiques du patient.

Pour preuve, il cite le cas de patients qui n'arrivaient pas à réguler leur diabète avec l'insuline, avaient une qualité de vie médiocre et des difficultés d'observance du traitement. Son équipe a identifié une mutation du gène impliqué dans le transport du potassium, mécanisme sur lequel agissent, les sulfamides qui

(1) *Biologiste moléculaire, fondateur de la Génopole de Marseille, membre de l'Académie des sciences, audition des rapporteurs du 12 février 2013 et visite des rapporteurs à Marseille le 8 octobre 2013.*

(2) *Colloque ITMO santé publique du 5 décembre 2013.*

(3) *Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS, audition publique du 27 mars 2013.*

(4) *Endocrinologue, professeur de biologie moléculaire à l'université Lille 2 et à l'Imperial College-Université de Londres, audition des rapporteurs du 3 décembre 2013.*

sont des molécules anciennes. « *La prescription de sulfamide à ces patients a transformé leur vie* » a expliqué le Pr Philippe Froguel ⁽¹⁾.

Le diabète chronique qui selon la Haute autorité de santé (HAS), touche aujourd'hui au moins 15 millions de Français constitue un champ immense. On peut citer le diabète de type 1 et encore plus celui de type 2. Une approche de médecine stratifiée est apparue opportune, elle permet d'adapter le traitement au patient en fonction de ses caractéristiques biologiques, mais aussi de son comportement, de ses habitudes. Cela a abouti à définir des profils dont les particularités permettent de mieux savoir quelles seront les réponses au traitement et les préconisations. On est donc conduit à des soins plus personnalisés du diabète que ce qui était traditionnel.

C'est à cela que s'emploie l'équipe du Pr Froguel qui anime, depuis 2000, un laboratoire européen franco-britannique, situé conjointement à Lille et à Londres. Par ailleurs, il est l'un des cofondateurs de l'Institut Européen de Génomique du Diabète, (EGID ou « *European Genomic Institute for Diabetes* », qui est le premier institut de recherche dédié spécifiquement au diabète en France. Il développe une recherche de renommée internationale pluridisciplinaire, associant des compétences scientifiques et médicales, de la recherche fondamentale et de la recherche thérapeutique appliquée au malade.

L'EGID a pour mission d'identifier les facteurs de risque des diabètes, de comprendre les mécanismes d'apparition des complications, de prévenir la survenue de cette maladie invalidante, de mettre en place des thérapies individualisées. Au sein d'EGID, les chercheurs du CNRS, de l'INSERM et de l'université Lille 2 mutualisent leurs compétences avec trois équipes fondatrices : l'Unité « Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques » dirigée par le Pr Philippe Froguel (Université Lille 2 - CNRS - Institut Pasteur de Lille), l'Unité « Thérapie cellulaire du diabète » dirigée par le Pr François Pattou (Université Lille 2 CHRU de Lille - INSERM), l'Unité « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète » dirigée par le Pr Bart Staels (Université Lille 2 - Institut Pasteur de Lille - INSERM).

Ce pôle français de recherche sur le diabète, l'E.G.I.D, a obtenu et les financements et les labels « laboratoire d'excellence » (Labex) et « équipements d'excellence » (Equipex) dans le cadre des investissements d'avenir.

Vos rapporteurs saluent cette initiative très centrée sur une pathologie fréquente et qui développe des thérapies innovantes et ciblées ; l'EGID est un modèle de R&D qui met les avancées scientifiques et technologiques directement au service du patient en s'inspirant du modèle maladie rare.

(1) *Endocrinologue, professeur de biologie moléculaire à l'université Lille 2 et à l'Imperial College-Université de Londres, audition des rapporteurs du 3 décembre 2013.*

3. Des évolutions à l'œuvre dans les maladies rares

Les maladies rares sont définies par leur prévalence. La définition retenue en France est celle d'une prévalence inférieure à 1/2000. Ce taux est différent dans d'autres pays (1/1000 aux États-Unis). Ainsi, en France, moins de 30 000 personnes sont concernées pour une maladie donnée mais elles affecteraient 3 millions de personnes en France ; au niveau européen, cela concernerait 30 millions de patients cependant ces estimations sont incertaines. Les avancées technologiques ont suscité des progrès dans la connaissance de ces maladies. Il y a 25 ans, on connaissait environ 20 myopathies, actuellement on sait qu'il existe 250 formes différentes, autant de gènes en cause.

Selon Mme Laurence Thiennot-Herment ⁽¹⁾, les maladies rares sont au nombre de 6 à 8 000. Elles sont à plus de 80 % d'origine génétique et ont donné lieu à des découvertes nombreuses. En 1986 on connaissait 6 gènes à l'origine de maladies rares, et aujourd'hui plus de 3 800. Des bases de données cliniques/génétiques, extrêmement importantes pour permettre des thérapies ciblées, commencent à se développer grâce au séquençage à grande échelle et à haut débit.

Certaines de ces maladies sont connues : drépanocytose, sclérose latérale amyotrophique, mucoviscidose ; d'autres, bien plus rares, comme la Progéria, sont caractérisée par un vieillissement très précoce et des troubles cardiovasculaires sévères. Le Pr Nicolas Levy ⁽²⁾, à Marseille, a isolé le gène responsable de la Progéria, le Pr Hélène Dolfus ⁽³⁾ a identifié un nouveau gène responsable du syndrome Bardet-Bied, caractérisé par une obésité précoce, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie, des troubles cognitifs. D'autres maladies rares qui atteignent le métabolisme sont étudiées et traitées notamment par le Pr Soumeya Bekri ⁽⁴⁾ à Caen. S'y ajoutent les cancers rares dont le Pr Thierry Frébourg ⁽⁵⁾ est l'un des spécialistes à Caen.

(1) Présidente de l'AFM-Téléthon (Association française contre les myopathies) - Audition publique du 25 juin 2013.

(2) Directeur du Laboratoire U910, service de génétique médicale de l'Institut Paoli Calmettes, visite des rapporteurs à Marseille le 8 octobre 2013.

(3) Professeur de génétique médicale, praticien hospitalier, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, service de génétique médicale - Pôle de biologie, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.

(4) Professeur des universités, praticien hospitalier, responsable du dépistage et du suivi des maladies métaboliques au CHU de Rouen, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.

(5) Directeur du département de génétique, Hôpital universitaire de Rouen, directeur de l'Inserm U1079, coordinateur de l'Institut de recherche biomédicale de Rouen, directeur adjoint de l'ITMO Génétique, Génomique et Bio-informatique (GGB), audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.

a. D'importants enjeux de recherche

Les maladies rares soulèvent de multiples enjeux, en termes de recherche, de connaissance de diagnostic, et de santé publique, comme l'a relevé le Pr Odile Kremp ⁽¹⁾.

Comme l'ont montré l'audition publique sur les maladies monogéniques organisée par l'OPECST ⁽²⁾, les auditions des rapporteurs mentionnées ci-dessus, en termes de recherche, ces maladies dites rares sont de plus en plus prises en compte. Un consortium international de recherche sur les maladies rares a été mis en place récemment, l'IRDIRC (*International Rare Diseases Research Consortium*), dont l'Agence nationale de la recherche (ANR) fait partie.

Ces pathologies peuvent servir de modèle pour des maladies plus fréquentes, que ce soit en termes de physiopathologie ou de développement de médicaments. Elles ont aussi une dimension européenne très importante pour l'organisation des soins et de la recherche. Elles représentent un enjeu scientifique important : 6 000 à 7 000 maladies rares sont identifiées à ce jour. On décrit de nouveaux syndromes chaque semaine dans la littérature internationale.

Environ 80 % sont d'origine génétique, et l'explosion actuelle des techniques diagnostiques permet une meilleure approche de leur origine et parfois de leur traitement. D'après les données de la base Orphanet, une grande partie des maladies rares est liée à des anomalies du développement (16,40 %), dont des anomalies morphologiques et des troubles intellectuels ; il y a des maladies oncologiques (10,87 %), neurologiques (10,78 %) et tous les grands champs pathologiques sont concernés.

En Europe les recherches s'intensifient avec plus de 4 500 projets de recherche, près de 1800 essais cliniques ; les tests diagnostiques ainsi que les laboratoires experts dans différents pays sont répertoriés dans Orphanet. Dans certains pays européens, plus de 500 gènes peuvent être testés pour permettre de diagnostiquer de plus en plus de maladies (fin 2011 : 1 129 en France, 1 449 en Allemagne). Le consortium IRDiRC vise à ce que la plupart des maladies rares puissent être diagnostiquées et à ce que 200 nouveaux médicaments soient disponibles d'ici 2020 à l'échelle internationale.

b. Un enjeu de santé publique reconnu par les plans nationaux maladies rares

Les maladies rares sont graves, puisque le pronostic vital est en jeu dans la moitié des cas, et elles sont à l'origine d'un tiers de la mortalité infantile (35 % des décès avant l'âge d'1 an), 10 % de la mortalité entre 1 et 5 ans, 12 % entre

(1) Directrice d'Orphanet, portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, audition publique du 27 mars 2013.

(2) Rapport d'information AN n° 4484 et Sénat n° 49 de MM. Claude Birraux et Jean-Louis Touraine, députés, mars 2012.

cing et quinze ans. Nombre d'entre elles sont des maladies chroniques, avec des déficits sensoriels, intellectuels et moteurs associés. C'est pourquoi, elles exigent une prise en charge globale qui s'est organisée à partir de la prise en compte du médicament orphelin.

i. Un enjeu de santé publique

D'après le Pr Odile Kemp et les généticiens auditionnés, on constate une rareté de l'expertise des professionnels, un déficit de connaissance et d'information des professionnels de santé et des patients, à l'origine d'une errance diagnostique importante génératrice d'inégalités et de retards dommageables dans la prise en charge, le remboursements, et l'accès aux produits de santé. Ces malades sont mal repérés dans le système de soins Or pour pouvoir participer à la recherche et être traité, il faut que le malade soit diagnostiqué.

Orphanet a développé à l'INSERM, avec le soutien de la Direction générale de la santé (DGS), une plateforme d'information destinée aux professionnels, aux malades et aux institutions. La France a été leader dans la prise en charge des maladies rares, et elle le reste en Europe. C'est à partir d'une réflexion sur la recherche dans ce domaine commencée en 1995 autour des médicaments orphelins au ministère de la santé menée par Annie Wolf et grâce aux deux Plans nationaux maladies rares (2005-2008 et 2011-2014), que s'est construite la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

ii. Les Plans nationaux maladies rares

Le premier Plan national maladies rares a mis en place un réseau de centres de référence et de compétences qui a permis aux patients d'avoir accès au diagnostic.

Le Plan national maladies rares 2011-2014 a mis aussi l'accent sur la recherche, avec la création de la Fondation maladies rares début 2012, présidée par le Pr Nicolas Lévy⁽¹⁾. Il a indiqué que les recherches sur les maladies rares pouvaient ouvrir des perspectives cliniques étendues. En témoigne l'intérêt que ses recherches sur la Progéria (maladie très rare provoquant un vieillissement prématuré), dont il a découvert le gène, suscitent un fort intérêt dans le cadre de l'étude des processus de vieillissement. Plusieurs appels à projet ont été lancés en recherche fondamentale pour des modèles thérapeutiques sur les souris. Un appel à projets a également été lancé en recherche en sciences sociales, car les données sur les maladies rares sont insuffisantes. L'amélioration de l'accès aux soins et l'accélération de la recherche est l'un des grands axes du plan maladie rare. Le soutien dû au développement des plates-formes de génétique moléculaire est affirmé ; les modalités de ce développement doivent être définies.

(1) Visite des rapporteurs à Marseille le 8 octobre 2013.

Cet effort doit être accompli pour combattre l'errance diagnostique qui est une souffrance pour les patients et leur proches a insisté le Pr Helène Dolfus ⁽¹⁾. Il faut pouvoir intervenir très en amont dans le cas notamment des maladies métaboliques. Comme l'a souligné le Pr Soumeya Bekri ⁽²⁾, en diagnostiquant très rapidement les causes d'un coma inaugural, on inverse un pronostic des plus graves par un traitement, parfois un régime alimentaire ; ceci suppose un suivi des familles et un centre de référence.

En termes de traitement, il reste de nombreuses lacunes. Au niveau de la Haute autorité de santé (HAS), seuls 50 protocoles nationaux de diagnostic et de soins ont été mis en place pour 6 000 maladies rares, on est loin du compte.

c. Des pathologies difficiles à traiter exigeant une mobilisation internationale et générant un nouveau modèle de R&D

Même si la connaissance génétique des maladies rares se développe, ce qui permet de mieux les caractériser, de comprendre leur physiopathologie et de chercher de nouvelles thérapeutiques, le défi reste celui du faible nombre de traitements disponibles. Pour de nombreuses maladies rares, on ne dispose d'aucun traitement. Le marché européen en 2012 comptait 68 médicaments orphelins, dont 9 avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) cette année-là, et 75 médicaments ayant une indication pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares.

i. La prise en compte européenne

Elle est extrêmement importante ; elle se manifeste par des recommandations pour disposer de stratégies sur les maladies rares dans différents pays par la constitution de réseaux européens d'experts de référence répertoriés pour que les malades pris en charge participent à l'ensemble des essais. Des tentatives pour répartir les recherches sur différentes pathologies sont en cours.

ii. Le rôle des associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle majeur dans les maladies rares, notamment l'Association française contre les myopathies (AFM), mais aussi l'Alliance maladies rares, qui fédère plus de 200 associations de malades en France, et Eurordis, qui fédère plus de 560 associations membres, dont plusieurs Alliances nationales maladies rares dans 51 pays. Elles participent aux essais thérapeutiques et aux réflexions en cours sur les maladies rares.

(1) *Professeur de génétique médicale, praticien hospitalier, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, service de génétique médicale, Pôle de biologie, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.*

(2) *Professeur des universités, praticien hospitalier, responsable du dépistage et du suivi des maladies métaboliques au CHU de Rouen, audition des rapporteurs du 4 décembre 2013.*

iii. L'importance du modèle maladie rare

Selon Mme Christine Pezel ⁽¹⁾, « *les maladies rares donnent naissance, avec ces premières thérapies ciblées, à de vraies innovations de rupture, à partir de thérapies géniques, de l'ARN, cellulaires. À chaque fois, on le constate, ces innovations de rupture, bien sûr sont efficaces pour des petites populations dans des maladies rares, mais peuvent également s'appliquer à différentes maladies rares, et aussi être des innovations pour des maladies fréquentes* ». Ce constat est partagé par la plupart des experts.

Dans le cas de la mucoviscidose, maladie génétique provoquée par un dysfonctionnement de la protéine CFTR, le génotype du malade permet de prévoir ce que sera le dysfonctionnement de la cellule, un registre national de la mucoviscidose existe depuis vingt ans et recense 95 % des patients atteints de cette maladie, c'est un atout majeur pour une thérapie ciblée. Certaines formes de mucoviscidose nécessitent une surveillance cardiaque particulière, et il faut connaître le gène très exactement en cause pour le mettre en œuvre. Le diagnostic est donc crucial.

Pour bénéficier des thérapies ciblées, il faut non seulement connaître le type de maladie est en cause, mais aussi le type de mutation ou de délétion dans cette maladie ; or même dans une maladie rare il existe des sous-groupes de maladies. Ceci exige une organisation de soins spécifiques ; aussi des évolutions des structures de soins seront-elles nécessaires.

Dans ce contexte, la médecine personnalisée modifiera la différence entre les maladies rares et les maladies dites fréquentes en faisant de ces dernières une myriade de maladies rares pour les traitements. Aussi faudra-t-il repenser la manière dont on recherchera les traitements adaptés.

(1) Secrétaire générale de l'association « Vaincre la mucoviscidose », audition publique du 25 juin 2013.

II. UN BOULEVERSEMENT SOCIO-ÉCONOMIQUE DU SECTEUR DE LA SANTÉ

L'impact considérable des technologies et l'augmentation des savoirs à l'œuvre dans les nouvelles conceptions de la médecine obligent à une rénovation de la formation des personnels de santé, à une diversification des parcours et des métiers. Les enseignements doivent s'adapter à ces nouvelles approches qui exigent et une grande spécialisation et une forte transdisciplinarité

A. UNE ÉVOLUTION DE LA RELATION MÉDECIN-MALADE IMPLIQUANT UNE REFORME DE LA FORMATION DES PERSONNELS

Les nouveaux outils technologiques utilisés par la *médecine personnalisée* génèrent une quantité d'informations considérable, désormais largement en possession du patient lui-même. « *De fait, tout un corps numérique est en train d'apparaître à côté du corps réel. Allons-nous céder à la croyance que nous pourrions tout voir/mesurer, donc tout prévoir, tout dépister, tout prévenir, tout traiter ou tout remplacer ?* » se demandait le Pr Hervé Chneiweiss⁽¹⁾.

Comme le remarquait le Pr Jean-Claude Ameisen⁽²⁾ dans son intervention lors de l'audition publique de l'OPECST du 25 juin 2013 : « *cela interroge sur le rôle que la société veut voir jouer au médecin. C'est un problème de formation. Comment interpréter et pouvoir transmettre cette masse énorme de données, comment faire ré-émerger la personne derrière cette approche médicale qui paradoxalement en fait une identité absolument abstraite, un point dans un nuage de points ? Faut-il repenser le rôle de la médecine en faisant du médecin un médiateur, un interlocuteur parmi tous les spécialistes qui recueillent et interprètent les données ? Doit-il être un homme-orchestre qui sait à la fois interpréter les résultats du séquençage du génome et de toutes les données, et en plus parler à la personne ? Cela amène à s'interroger sur un risque paradoxal, pas si étonnant que cela, de dépersonnalisation lié à l'approche de la médecine personnalisée. Au fond, la véritable singularité de la personne, son histoire, ses espoirs, ses craintes, apparaissent comme une gêne, une interférence avec un processus qui justement a essayé d'établir un profil-type par rapport aux groupes où on l'a rangé* ».

1. Une évolution considérable de la relation médecin-malade

La relation médecin-malade se trouve perturbée soit parce que le médecin en sait trop par rapport à un patient qui souhaite ne pas savoir, soit parce que le patient vient le consulter avec son génome dans son téléphone portable. Auparavant, le patient était conscient que le médecin ne pouvait pas tout savoir,

(1) *Président du Comité d'éthique de l'INSERM, directeur du laboratoire de neurosciences de l'Institut de biologie de Paris-Seine, membre du Conseil scientifique de l'OPECST, audition publique du 25 juin 2013.*

(2) *Immunologiste, président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), audition publique du 25 juin 2013.*

mais désormais, quand celui-ci sait que le malade va contracter telle ou telle maladie, cela modifie leurs rapports. S'il est utile pour le praticien de disposer de nouveaux examens qui enrichissent sa connaissance de la maladie dont souffre son patient, il se retrouve enfermé dans un carcan, bien plus dépendant que par le passé des modèles et données que lui fournissent des technologies de plus en plus performantes. Le praticien se voit également contraint de respecter un *modus operandi* et des protocoles plus ou moins rigides de soins, ce qui ne lui laisse qu'une marge réduite d'appréciation. Or, il est essentiel qu'il puisse rester le référent du malade pour l'orienter et le guider, ce qui implique qu'il soit suffisamment formé aux nouvelles technologies et qu'il suive une formation continue.

a. Vers un bouleversement de la consultation traditionnelle ?

Selon le Pr Philippe Amouyel⁽¹⁾, à la consultation du spécialiste, on obtiendra une meilleure description de chaque patient qui répond à une demande, les nouveaux examens complexes ajoutent à la précision du diagnostic, à l'amélioration de la prise en charge. On se situe alors dans une médecine de précision. Selon lui, « *on est vraiment toujours dans la même relation, avec un apport d'information supplémentaire* ». En revanche, « *pour ce qui est de la consultation du généraliste, on change complètement de modèle* », car pour un individu donné il y aura un énorme potentiel d'informations, qui fournira des probabilités plus ou moins importantes de survenue d'évènements.

i. L'impact du degré d'information du patient

La relation médecin-malade sera un colloque singulier avec une augmentation colossale du volume d'informations, essentiellement sous forme de valeurs probabilistes. « *On passe vraiment de la notion d'art « médical » comme la voyait Auguste Comte à celle de science* ». Il faudra commencer à utiliser des outils scientifiques, ce qui pose la question de l'accès aux données du patient par le médecin, du dossier numérique et des coûts générés par le stockage. Il faudra aussi que le médecin généraliste gère le patient surinformé voire parfois, mal informé qui disposera de résultats de tests génétiques obtenus par Internet dans son téléphone portable. Parallèlement comment gèrera-t-il le patient qui exerce son droit de ne pas savoir ?

ii. Des risques de dépersonnalisation de la relation médecin malade

Comment le lien entre la pratique d'une médecine personnalisée dans de grands centres souvent des canceropôles et la médecine de ville individuelle s'établira-t-il ? se demande Mme Anne-Yvonne Le Dain⁽²⁾ ; elle précise « *Ce lien me paraît compliqué et malaisé à construire. En tant que parlementaires, notre ambition est de construire un projet de société autour de cette question de la*

(1) Professeur d'épidémiologie et de santé publique au Centre hospitalier et universitaire de Lille, directeur général de la fondation Plan Alzheimer, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Députée de l'Hérault, vice-présidente de l'OPECST, audition publique du 27 mars 2013.

médecine personnalisée. Comment va-t-on le construire ? Cette question importante est centrale du point de vue du patient et nous préoccupe car on se trouve face à des attentes et des perceptions contradictoires parfaitement relevées par le Pr Anne Fagot-Largeault ⁽¹⁾, « Je me place maintenant dans la position du malade, du patient, et je fais la remarque générale suivante : il y a souvent à l'heure actuelle une expression des patients qui se plaignent d'une frustration à l'égard de la médecine, qui souffrent d'être pris pour des machines et d'être traités comme tels. Vous téléphonez à l'hôpital, c'est une machine qui répond, vous devez discuter avec une machine. Vos données personnelles, vos paramètres individuels sont numérisés. Ils sont une colonne de chiffres. La pratique des médecins est standardisée ».

Elle observe que nombre de patients demandent une médecine qui les comprendrait mieux, personnellement, avec un abord des médecins ou des services médicaux qui prendrait toutes leurs dimensions en compte. « *La publicité pour la médecine dite personnalisée tombe dans ce contexte où il y a l'aspiration à un contact personnel, à une empathie du médecin qu'on ne trouve pas, qu'on a le sentiment de ne plus rencontrer. Et l'on croit tout naturellement que la médecine personnalisée va remplir cette attente. C'est faux* ».

Derrière ce concept de médecine personnalisée assez engageant qui implique une individualisation souhaitable des traitements, se profile une forme de dépersonnalisation de médecine que le Dr Catherine Bourgain ⁽²⁾ a soulignée. La montée en puissance de toutes les technologies qui permettent ces progrès conduisent à l'introduction de tiers dans la relation médecin- malade.

b. L'intervention d'un tiers dans la relation médecin malade

L'intervention fréquente d'un tiers scientifique dans le colloque singulier médecin-malade devient déterminante au travers des analyses génétiques et biologiques, qui vont bien au-delà des analyses de sang classiques. En effet, la médecine personnalisée multiplie les données sur le patient et l'usage de technologies complexes qui exigent l'implication d'experts capables de les interpréter. Pour leur mise au point comme pour leur utilisation, un travail en équipe interdisciplinaire est nécessaire, souvent jusqu'au lit du malade.

Doivent s'allier les compétences de mathématiciens, de physiciens, d'ingénieurs en microélectronique, d'informaticiens spécialisés dans la mise au point de logiciels, le transfert et la gestion de données, afin de rendre les résultats multiples sous forme visible, lisible et interprétable pour les bio-informaticiens et les médecins. Les utilisateurs eux-mêmes doivent en fait être formés à diverses disciplines.

(1) Professeure au Collège de France, membre de l'Académie des sciences, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM, audition publique du 25 juin 2013.

« Si l'on intègre dans la médecine personnalisée la pharmaco-génomique, la thérapie cellulaire, ainsi que les traitements partant du patient avec réinjection de ses propres cellules, qui sera maître de ces technologies ? Si le laboratoire arrive au chevet du malade, les liens entre techniciens et patients deviendront très étroits à travers les équipes médicales hospitalières qui disposent de plateaux techniques médicaux » observe M. Didier Tabuteau⁽¹⁾. Le patient se trouvera face à de multiples interlocuteurs. Cette évolution, déjà largement initiée dans les cancéropoles, paraît inéluctable comme l'a confirmé le Pr Marie-Christine Favrot⁽²⁾, adjointe au directeur général de la santé, chef des politiques de santé.

Quand les traitements deviennent complexes même pour des pathologies de masse, est-ce alors le généraliste isolé qui sera le point d'entrée ? Ne va-t-on pas s'adresser d'abord à d'autres structures, comme les centres de santé ou les organismes travaillant en équipes ? Qui décidera des traitements à appliquer au malade ? Qui sera maître des technologies ? Qui en sera responsable ? Qu'exigera-t-on du patient ?

c. Vers une responsabilisation croissante du patient ?

« La notion de médecine personnalisée donne une image attractive mais fausse, d'une vérité à la fois attirante et préoccupante : nous avons été habitués à croire que notre médecine, notre système de santé, sont les mêmes pour tous. Or, l'époque de la même médecine pour tous est révolue. Elle devient personnalisée, c'est-à-dire différente pour chacun, « customised », comme on dit, et on le craint, proportionnelle aux ressources de l'individu qui sera capable ou non de se l'offrir » prévient le Pr Anne Fagault-Largeault⁽³⁾.

L'intervention de la médecine se fera plus tôt dans la vie des personnes : même en étant bien portant, sans signe clinique apparent, le patient aura noué une relation avec le médecin, car les possibilités médicales permettront d'anticiper une pathologie susceptible d'apparaître dans cinq ou dix ans. Ce n'est plus la maladie qui crée le lien avec le médecin comme aujourd'hui. La limite entre le normal et le pathologique deviendra de plus en plus délicate. Ce changement profond de la place du médecin et des centres de santé est la conséquence directe de la disparition de la frontière entre prévention et soin. Les prévisions du Dr Knock seront mises en œuvre, « l'avenir sera sombre pour les hypocondriaques ! » s'exclamait le Pr Axel Kahn⁽⁴⁾.

(1) Responsable de la Chaire santé de l'Institut d'études politiques (IEP). Audition privée du 19 décembre 2012, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Adjointe au directeur général de la santé, chef des politiques de santé, audition des rapporteurs du 7 janvier 2014

(3) Professeure au Collège de France, membre de l'académie des sciences, audition publique du 25 juin 2013.

(4) Doyen honoraire de l'Université Paris V Descartes, audition publique du 27 mars 2013.

Le médecin généraliste disposera d'informations génétiques délicates à communiquer au patient, qui le concerneront aussi bien lui-même que ses apparentés et que celui-ci n'aura pas nécessairement envie de connaître. Le praticien devra-t-il les communiquer ou non à son patient ? Devra-t-il faire appel à un généticien, plus formé que lui à l'exposé des conséquences induites par le résultat d'un test génétique ?

Comme le remarquait encore M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾ : « *sur un plan juridique ou administratif, la médecine personnalisée remet en cause des frontières traditionnelles, les distinctions prévention-soins, actes-produits, médicaments-dispositif médical. Ces distinctions vont voler en éclat vu les perspectives scientifiques et médicales ouvertes par les thérapeutiques et les pratiques qu'elles permettront. Or, ce sont ces frontières qui structurent notre organisation administrative et juridique. Les codes de la santé publique et de la sécurité sociale s'appuient sur ces concepts traditionnels pour les définitions, les processus d'autorisation, de contrôle, d'évaluation. Il faudra dépasser ces clivages, ces frontières traditionnelles. Ce ne sera pas simple car nous y sommes habitués* ».

La multiplicité des informations dont disposera le patient induit aussi une plus grande participation, une responsabilité accrue de sa part dans la prise en charge de sa propre santé. On lui explique qu'il peut encore être mieux soigné dès lors qu'on séquence son génome, qu'on cible ses modes de vie plutôt que de lui donner un médicament standard qui ne lui conviendra peut-être pas, et qu'ainsi on trouvera le dosage parfait, voire son propre médicament.

Pour Christian Byk ⁽²⁾, « *La contrepartie est qu'il devra être encore plus coopératif, il devra donner des informations sur son mode de vie et, en plus, une fois qu'on aura analysé le traitement approprié, il ne pourra pas se permettre de ne pas le suivre. On évoque parfois le caractère pervers, sinon à risque potentiel de la médecine personnalisée* ». On peut dissimuler des informations, mettre en avant la mise en place de médicaments personnalisés et, en pratique aboutir à une médecine pour une catégorie de la population, une médecine stratifiée.

Faut-il prendre en compte une demande, susceptible d'accroître les devoirs des patients envers eux-mêmes ? Certains seront demandeurs et arriveront bientôt chez leur médecin avec le séquençage de leur génome sur leur téléphone portable. D'autres ne seront pas prêts à se plier à des techniques d'analyses médicales au sens large, voire de vérifications du degré d'observance de traitements ciblés prescrits. On risque le contrôle intrusif des patients.

(1) Conseiller d'État, responsable de la Chaire de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Conseiller à la Cour d'appel de Paris, secrétaire général de l'Association internationale Droit, éthique et science, audition des rapporteurs du 28 mai 2013.

Des populations à risques connus plus faibles que d'autres, pourraient demander une tarification médicale en fonction du risque. On l'observe déjà à l'étranger avec les assurances privées qui personnalisent la tarification du risque et évoluent en fonction du risque et de l'observance du traitement par le malade.

Plus on multiplie les informations sur la connaissance du risque et les moyens d'y pallier, plus la tentation de lier l'assurance-maladie au comportement du patient sera forte : le risque de remise en cause de la médecine de solidarité entre les biens portants et les malades augmentera.

La médecine personnalisée déchire le voile d'ignorance de l'avenir pour le patient, sa famille, voire pour les tiers, ce qui n'est pas sans conséquences éthiques et juridiques. L'information génétique et identifiante, bien que personnelle par nature, touche l'ensemble des membres d'une famille, voire d'une communauté ethnique avec des particularismes locaux.

Certains traitements tout en étant utiles peuvent aussi être sources de discriminations, voire comprises ou vécues comme telles. *« La personnalisation de la médecine peut en ce sens entraîner des distinctions au sein de la population générale si des traitements et diagnostics individuels se dégagent un constat collectif. Cependant, si toute distinction entre groupes d'individus au sein d'une population générale n'implique pas nécessairement une stigmatisation des individus, il existe des risques de rupture d'égalité entre les patients, voire des risques de discrimination dans certains cas ».* soulignait Mme Audrey Aboukrat⁽¹⁾.

À l'appui de sa démonstration elle citait d'une part le cas du BiDil, un médicament destiné au traitement de l'insuffisance cardiaque au sein de la population africaine américaine exclusivement, et d'autre part, le test génétique commercialisé par l'entreprise *Myriad Genetics* pour le dépistage d'une prédisposition aux cancers du sein et des ovaires chez les femmes juives ashkénazes exclusivement. Elle rappelait aussi que ces ciblage avaient été en plus figés dans les revendications d'un brevet intensifiant à la fois le risque de discrimination et la responsabilisation des patients concernés aux États-Unis.

Ces évolutions scientifiques et technologiques provoquent et provoqueront des bouleversements considérables dans tout le secteur de santé. Ils exigeront rapidement des réformes afin de l'adapter à ces nouvelles réalités. C'est d'ailleurs le sens des recommandations du rapport de Commission « Innovation 2030 et de la « Stratégie nationale de santé ».

(1) Doctorante à l'École de droit de l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne, audition publique du 25 juin 2013.

2. Une réforme de la formation des personnels de santé à mettre en œuvre

Les avancées décrites nécessitent de repenser la formation des personnels de santé et notamment des médecins en France ; il s'agit de pallier la pénurie de généralistes dont le rôle sera de plus en plus important pour orienter les patients, d'éviter les errances diagnostiques dommageables. Partant du principe que la médecine était en transition, tous les experts rencontrés ont insisté sur la nécessité d'un décloisonnement des disciplines scientifiques entre elles, sur l'importance d'un enseignement en informatique adapté et sur la nécessité d'introduire des sciences humaines et sociales dans ce contexte évolutif.

a. L'exigence d'une réforme des études de santé

La question de la formation des futurs professionnels de santé apparaît cruciale. C'est d'ailleurs l'un des cinq piliers de la stratégie nationale de santé, lancée par le Premier ministre en 2013 ⁽¹⁾. Elle en définit les priorités dans le cadre de son axe 2 « *Mieux organiser les soins pour les patients, garantir l'égalité d'accès, en privilégiant une logique territoriale* ». La formation initiale doit mieux préparer les futurs professionnels à un exercice en équipe, en favorisant les passerelles. Si toute la formation initiale des futurs professionnels de santé doit s'adapter à cette nouvelle donne, leur mode de recrutement aussi. Les études de santé ne répondent pas à ces attentes, car l'un des écueils de la formation médicale aujourd'hui réside dans l'explosion énorme du corpus de connaissances. Selon le Doyen Patrick Berche ⁽²⁾, « *personne n'est plus capable d'appréhender l'ensemble des connaissances médicales* ». Or, on forme actuellement ceux qui exerceront dans moins d'une décennie.

i. Les fondements dépassés du dispositif actuel

Mis en place dans les années soixante-dix, ce *numerus clausus* visait à contenir la démographie médicale pour limiter les dépenses de santé. Le contrecoup de cette mesure une quarantaine d'années plus tard provoque de véritables pénuries dans certaines spécialités médicales, étend les déserts médicaux et n'a pas eu l'effet escompté, comme l'ont rappelé la plupart des experts auditionnés, les députés et les sénateurs lors des débats sur la loi n° 2013-660 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche du 22 juillet 2013. Les axes de la stratégie nationale de santé lancée par le Premier ministre procèdent eux aussi de ce constat.

Malgré le développement de déserts médicaux, le recours à des médecins formés à l'étranger, l'exil d'étudiants français en Belgique, voire en Roumanie où la première année d'étude s'effectue en français, on a maintenu un système *de*

(1) <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/strategie-nationale-de-sante-vers,16258.html>.

(2) Doyen la faculté de médecine de Paris V Descartes, audition publique du 27 mars 2013.

numerus clausus en première année en augmentant certes quelque peu le nombre de places.

Selon le Pr Georges Leonetti ⁽¹⁾, le maintien actuel de ce dispositif peu satisfaisant serait également dû, d'une part à la baisse du nombre des lits dans les CHU chargés d'accueillir les étudiants dès leur deuxième année d'études et d'autre part, à la désaffection des étudiants pour les études scientifiques, qu'un appel d'air pour les seules études de médecine pourrait accroître.

ii. Un cursus des études de médecine à réexaminer face à l'échec de la première année commune aux études de santé (PACES)

La réforme de la première année commune d'études de santé (PACES) de 2009 n'a pas produit les résultats escomptés ; d'ailleurs l'élaboration de la loi n°2013-660 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche de juillet 2013 a été l'occasion d'en débattre

La loi du 7 juillet 2009 qui a instauré la première année commune aux études de santé (PACES) en France, est née d'un constat unanime : l'organisation de ces études engendre pour les étudiants trop d'échecs, de frustration, de stress et de temps perdu. Près de 77 % des étudiants n'ont pas pu intégrer une deuxième année toutes filières confondues à l'issue de l'année universitaire 2010-2011, et 76 % étaient dans le même cas en 2011-2012.

Sur l'ensemble des étudiants inscrits pour la première fois en PACES en 2011-2012, 61 % échouent à l'issue de deux présentations aux concours, 14,1 % sont admis à poursuivre des études en vue d'un diplôme d'État de sage-femme, de docteur en pharmacie, de docteur en chirurgie dentaire ou de docteur en médecine, 52,3 % redoublent, 12,2 % sont inscrits dans une première année de licence et 0,7 % en deuxième année ; 2,5 % sont inscrits dans une première année de cursus hors système licence-master-doctorat ; enfin, 18,2 % sortent de l'université. La PACES demeure l'un des cursus les plus sélectifs en France. Le taux d'échec est beaucoup trop lourd, il entraîne une perte de temps considérable, voire un véritable « décrochage » pour certains étudiants.

La mise en place de la PACES visait à offrir aux étudiants un nombre élargi de débouchés et une orientation adaptée afin de réduire le taux d'échec en première année. Il s'agissait de décroquer les études de santé, de forger une culture scientifique commune aux professions médicales et pharmaceutiques, et de diversifier le recrutement des futurs professionnels de santé. Or les premiers bilans disponibles ont montré que la mise en place de la PACES n'a permis ni de rendre cette année d'études réellement formatrice, ni de remédier au taux d'échec massif aux épreuves de sélection organisées à son issue. Les taux de réussite n'ont pas progressé, les systèmes de réorientation fonctionnent mal. Le principal objectif de la PACES, qui est de remédier au gâchis humain, n'est pas atteint.

(1) Doyen de la faculté de médecine de l'Université d'Aix Marseille, visite des rapporteurs à Marseille le 8 octobre 2013.

Comme le note le rapport final des Assises de l'enseignement supérieur et de la recherche remis par M. Vincent Berger en décembre 2012, « *si cette première année marque un progrès par rapport à l'organisation précédente, il reste encore beaucoup à faire pour endiguer le "gâchis humain". Avec un chantier prioritaire : les réorientations en cours d'année* ».

b. Les propositions des réformes

- i. Le rapport de M. Jean-Yves Le Déaut « Refonder l'université, dynamiser la recherche, mieux coopérer pour réussir »

Dans son rapport au Premier ministre, M. Jean-Yves Le Déaut, Premier vice-président de l'OPECST, parlementaire en mission, part du constat que dans le système français rien n'est rattrapable, rien n'est fait pour ceux qui échouent, et que les études de santé sont celles qui obéissent le plus à cette logique. Selon ce rapport, le cursus actuel des études médicales en France cumule plusieurs défauts. Le concours de fin de première année, très sélectif entraîne encore pour la majorité des étudiants une perte de temps, particulièrement problématique pour ceux qui ne sont pas classés en rang utile à l'issue des épreuves terminales et qui obtiennent une moyenne inférieure à 10/20. L'organisation de la PACES engendre une sélection par l'échec d'étudiants souvent brillants et motivés.

Le rapport de M. Jean-Yves Le Déaut recommande une spécialisation plus progressive au cours des trois années de licence, en préservant au début une pluridisciplinarité compatible avec le besoin d'une éventuelle réorientation et en repoussant les concours d'accès aux formations master et doctorat d'exercice en santé de la fin de première année à la fin de la troisième année. Il demande de créer des passerelles d'entrée dans les premières années d'études en santé à partir des autres filières universitaires, comme elles existent déjà à partir des écoles d'ingénieurs, d'augmenter le nombre des missions d'enseignement contractuelles des doctorants en vue de renforcer l'encadrement des étudiants de premier cycle, de multiplier d'une façon générale les équivalences et les passerelles, offrant des possibilités de rebond dans le parcours universitaire et professionnel afin de préserver le capital humain en dépit des erreurs d'aiguillage. Il souhaite redonner à l'État la responsabilité de toutes les formations sanitaires et sociales inscrites dans le cadre du système Licence Master Doctorat (LMD).

- ii. Les propositions du Pr Patrick Berche, Doyen de l'Université de Paris-Descartes ⁽¹⁾

Rendant hommage à la qualité de la formation clinique (trois ans de formation à mi-temps pour les externes, et quatre ou cinq ans de formation à plein temps à l'hôpital) et au recours aux nouvelles techniques de communication à l'université : Internet, simulations sur mannequin, jeux électroniques, E-learning, cours en ligne, le Doyen Berche a énuméré les faiblesses des formations actuelles qui vont de l'obsolescence des programmes actuels, avec une approche mono-

(1) Doyen de l'Université de Paris-Descartes, audition publique du 27 mars 2013.

disciplinaire, à une formation scientifique confinée à la première année commune aux études de santé (PACES) souffrant de l'absence des Sciences humaines et sociales (SHS). Certains domaines de la médecine sont selon lui négligés tels la médecine préventive, la douleur, les soins palliatifs, les addictions, les maladies chroniques, le handicap et le vieillissement. Ces études encadrées par deux concours archaïques, celui de la PACES suivi du concours de l'examen commun national (ECN), ne permettent pas de sélectionner de futurs médecins capables de travailler en équipe et de faire preuve d'empathie.

S'inspirant partiellement du système américain, il propose la suppression du concours de la PACES et un nouveau cursus : trois ans de licence, avec une approche multidisciplinaire, notamment avec l'addition de SHS, mais aussi de sciences médicales et sciences fondamentales (renforçant la formation scientifique des étudiants français). À ce stade, les étudiants seraient classés par les notes cumulées pendant les trois ans de cursus ; les meilleurs d'entre eux seraient soumis à des interviews, l'admission par des jurys d'enseignants, d'étudiants et de psychologues, la France étant d'ailleurs le seul pays en Occident où il n'y a pas d'interviews des étudiants en médecine.

Après ces trois années, ils suivraient un externat de quatre ans, et un internat de quatre ans, comme c'est le cas actuellement. S'y ajouteraient des enseignements modulaires complémentaires, puisqu'en étalant l'enseignement clinique sur quatre ans, les étudiants auront plus de temps à lui consacrer. Ces enseignements modulaires complémentaires optionnels (diplômes universitaires, master, thèse d'université...) seraient validés par l'université ou le ministère et comptés sous forme de bonus.

On construirait ainsi un cursus personnalisé comme à l'École de médecine de Harvard. C'est un enseignement parallèle précoce, orientant vers les filières. La validation de modules d'enseignement selon l'orientation souhaitée aurait lieu pendant le temps libre, les modules pouvant être acquis au sein des facultés (de médecine, des sciences, de SHS, psychologie, droit, sciences po, etc.) ou d'Instituts de recherche (psychologie, sociologie, santé publique, économie, recherche...). On pourrait créer des pôles pédagogiques (virtuels) qui dépasseraient les institutions sur des problématiques particulières. Ce melting-pot améliorerait les études de médecine et donc la qualité de l'enseignement. Cet enseignement pourrait être multi-universités dans les TICE ou sous forme d'un enseignement en présentiel pendant de courtes périodes.

Ainsi pourrait-on, selon le Doyen Berche, supprimer le concours de l'internat et le remplacer par un examen régional, associé à un *numerus clausus* pour la région. Cet examen régional anonyme serait segmenté par discipline (médecine, chirurgie, psychiatrie, santé publique, biologie...), chaque discipline ayant son *numerus clausus* défini par le ministère de la santé en fonction des besoins régionaux.

Le dispositif souple adopté par la loi sur la recherche et l'enseignement supérieur ne s'inspire que très partiellement des propositions ainsi formulées sans pour autant les rejeter totalement.

iii. Le dispositif mis en œuvre à titre expérimental par la loi sur la recherche et l'enseignement supérieur

Lors des débats sur la loi recherche et enseignement supérieur, certains parlementaires ont critiqué la PACES. Ils ont mis en cause son efficacité, le mode de sélection quasi fondé sur les questionnaires à choix multiples (QCM). Cette organisation favorise le bachotage et le développement d'officines privées de préparation parallèle souvent coûteuses. La PACES est vécue comme une épreuve d'autant plus redoutable que l'étudiant n'a droit qu'à un seul échec.

Ils ont cité certains universitaires qui préconisent la sélection à l'entrée des étudiants, car dans d'autres pays les étudiants sont sélectionnés soit directement sur dossier à l'issue du baccalauréat (Allemagne), soit après un premier cycle universitaire (États-Unis). Le système instauré en 2009 pour la PACES n'a pas remis en cause la hiérarchie entre les différentes disciplines, voire même, a pu nuire à l'attractivité de certaines spécialités, comme les études pharmaceutiques. Enfin, les passerelles «entrantes» et «sortantes» sont aujourd'hui insuffisamment développées.

Tenant en partie compte de ces critiques, la loi relative à la recherche et à l'enseignement supérieur maintient le principe d'un *numerus clausus* qu'elle aménage quelque peu. En effet, la loi rappelle que « *le nombre des étudiants admis en deuxième année après la première année commune et le nombre des étudiants admis directement en deuxième ou en troisième année sont fixés, pour chaque université concernée et pour chacune des filières, par arrêté conjoint des ministres chargés de l'enseignement supérieur et de la santé* ».

Dans ses articles 39 et suivants, elle prévoit la mise en œuvre de dispositions expérimentales pendant six ans dans des formations paramédicales, dans des études médicales, odontologiques, pharmaceutiques et de maïeutique.

Ces dispositions fixées par décret, ouvrent une possibilité de réorientation, soit dès le début de la PACES (huit semaines), soit à l'issue de la PACES pour un pourcentage d'étudiants mal classés. Il est prévu que : « *l'université assure dans tous les cas la réorientation de ces étudiants en leur proposant une inscription dans une formation qui les accueille dès l'année universitaire en cours* ». Cette réorientation précoce doit permettre de diminuer le flux d'étudiants, d'augmenter le taux d'encadrement des étudiants et d'améliorer la pédagogie. Elle permettra aussi de réorienter, dès le début de l'année universitaire, dans des conditions plus efficaces, les étudiants dont les résultats aux premières épreuves montrent qu'ils n'ont pratiquement aucune chance d'intégrer des études de santé. Cependant, le droit au redoublement demeure.

La nouvelle loi prévoit un système d'admission en deuxième ou en troisième année des études médicales, odontologiques, pharmaceutiques ou de maïeutique après une à trois années d'un premier cycle universitaire adapté conduisant à un diplôme national de licence. La loi vise à diversifier le recrutement des professions médicales et pharmaceutiques en développant des sortes de passerelles entrantes. Parmi les diplômes requis, les arrêtés du 26 juillet 2010 évoquent notamment les masters scientifiques ou littéraires, les diplômes des écoles de commerce qui confèrent le grade de master et les diplômes des instituts d'études politiques. Ces nouvelles voies s'ajoutent à la procédure d'admission directe en troisième année prévue par l'arrêté du 26 mars 1993. Ces étudiants sont recrutés sur dossier et sur entretien, dans le cadre d'un *numerus clausus* spécifique fixé par arrêté.

La loi ne fige pas complètement le mode de sélection et incite à des réformes puisqu'elle stipule que « dans un délai de six mois suivant la promulgation de la présente loi, le Gouvernement remet au Parlement un rapport formulant des propositions en vue d'améliorer le mode de sélection et de formation des futurs médecins et d'élargir les origines sociales et géographiques des étudiants. Ce rapport analyse la faisabilité de l'organisation d'épreuves classantes interrégionales pour les études de médecine »⁽¹⁾.

Le Gouvernement n'a pour l'instant pas transmis ce rapport au Parlement mais des propositions de réformes en profondeur ont été faites. De nouveaux métiers exigent un décloisonnement des disciplines scientifiques. L'usage massif de technologies toujours plus performantes produisant des masses de données difficiles à interpréter exigent des connaissances en mathématiques, en informatique, en biochimie, *etc.* On voit apparaître de plus en plus de métiers liés aux systèmes d'informations : ingénieur en informatique décisionnelle de la santé, ingénieur clinique, ingénieur en systèmes embarqués et télésanté, manager data santé. Cependant le cloisonnement des disciplines, le manque de bio-informaticiens notamment, constitue un handicap. Ce constat n'est pas nouveau.

3. Assurer des formations adéquates

Déjà, en 2010, le rapport de M. Emmanuel Tunon De Lara⁽²⁾ préconisait de décloisonner les cursus et de professionnaliser les enseignements par le développement de l'apprentissage notamment, mais aussi de rassembler industriels et universités autour de plates-formes partagées de recherche et de formations en sciences du vivant et de la santé. Le modèle de ce qui a été mis en place à Grenoble ou Bordeaux fut mis en exergue.

(1) Article 41 de la loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche.

(2) Nouveaux métiers du secteur des technologies de la santé février 2010.

À Grenoble, l'école de biotechnologies, au sein de l'Université Joseph Fourier, a signé des accords de partenariats avec les PME locales permettant à ses étudiants de trouver facilement des stages correspondant à leurs attentes, et aux industriels de recruter de nouveaux talents répondant à leurs besoins. À Bordeaux, un cursus alterné en biosanté industrielle existe.

Selon M. Jean-Marc Grognet ⁽¹⁾, il faudra former à de nouveaux métiers, de vrais ingénieurs biomédicaux, à un niveau plus avancé qu'actuellement, car il faut gérer de l'apport d'énergie, du traitement de données, du stockage. Il convient d'être attentif à plusieurs secteurs. La formation est essentielle. Certaines écoles des Mines proposent déjà des doubles formations (pharmacien-ingénieur par exemple), mais c'est rare.

D'après le Dr Jean-Marc Egly ⁽²⁾, de nombreuses écoles de médecine aux États-Unis intègrent à présent, dans le cursus médical, des formations aux nouvelles technologies dans le domaine de la génomique. Le programme TRIG (*Training Residents In Genomics*), lancé il y a quatre ans au sein du Département de pathologie du *Beth Israël Deaconess Medical Center* de Boston, comprend une formation obligatoire en génomique/génétique et médecine personnalisée pour les futurs pathologistes.

À cet égard, une nouvelle infrastructure nationale de service en bio-informatique, devrait voir le jour. Il s'agit de « l'Institut français de bio-informatique » (IFB). Issue d'une réponse du réseau national des plates-formes de bio-informatique (ReNaBi) à l'appel à propositions « Infrastructures en Biologie et Santé » du programme « Investissements d'avenir » lancé par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, ce projet coordonné par le CNRS a débuté en novembre 2013.

i. Favoriser le décloisonnement entre les disciplines scientifiques

La plupart des experts et des études attachent une importance considérable au décloisonnement entre les disciplines scientifiques.

« *Le biologiste, observateur qui décrivait le monde du vivant, utilise désormais les données biologiques pour construire des modèles prédictifs* » ⁽³⁾. Ce changement conduit à l'émergence de nouveaux métiers à l'interface entre la science et l'ingénierie et entre l'ingénierie et l'innovation. Il induit un rapprochement des technologies des sciences de la vie (biotechnologies) et de la santé (médecine, pharmacie...) avec les sciences de l'ingénieur. « *De nouvelles disciplines apparaissent, à moyen terme, qui transcendent deux ou plusieurs*

(1) Membre de l'Académie de pharmacie, directeur de l'Institut de biologie et technologies (iBiTecS) du CEA, audition des rapporteurs du mercredi 6 février 2013.

(2) Directeur de recherche à l'INSERM, à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC), membre du Conseil scientifique de l'OPECST, audition publique du 17 juillet 2013.

(3) Stratégie Emploi/Formation 2015 Études Compétences/Métiers pour les Industries de Santé en Île-de-France LEEM, Medicen Genopole 2011.

disciplines existantes ou qui réalisent la fusion entre un domaine scientifique et un ensemble de technologies ».

Outre la mise en place de passerelles lors des années de formation des étudiants, il est essentiel aussi bien d'après les experts du monde académique que ceux du monde industriel d'opérer de manière interdisciplinaire.

À cet égard, les entretiens avec M. Pierre Tambourin ⁽¹⁾ et son équipe, lors de notre visite Génopole d'Évry, et particulièrement au Centre national de génotypage et au Genoscope, furent instructifs. Dans ce *biocluster* qui compte 71 entreprises innovantes, 21 laboratoires académiques de recherche et 21 plateformes technologiques connus pour leurs travaux de recherche fondamentales et appliquées, ce point focalisait l'attention. Étaient soulignés les difficultés d'attirer des mathématiciens alors que la France dispose d'une école de mathématiques de renommée mondiale, de retenir pour une durée excédant un an des bio-informaticiens rapidement happés par des laboratoires privés. Malgré le contexte pluridisciplinaire et tourné vers les sciences du vivant de ce grand centre cette problématique du cloisonnement restait prégnante.

ii. Adapter le système de formation continue

D'après M. Didier Tabuteau ⁽²⁾, *« au-delà de la formation médicale initiale, qui doit certes évoluer à certaines étapes de la carrière médicale, il est nécessaire de prévoir des cycles de formation et d'adaptation pour des professions qui sont amenées à prendre des décisions aussi essentielles. C'est sans doute plus difficile à mettre en œuvre sur des professionnels libéraux isolés, que sur des équipes hospitalières ou des professionnels organisés en groupe ».*

Le constat est général, la rapidité des évolutions à l'œuvre exige un effort de formation continue des personnels de santé, indépendant des laboratoires pharmaceutiques et à la hauteur des enjeux.

L'article L.4133-1 du code de la santé publique introduit par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires prévoit : *« le développement professionnel continu (DPC) a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Il constitue une obligation pour les médecins ».* Le décret n° 2011-2116 du 30 décembre 2011, relatif au développement professionnel continu des médecins a mis en place un cadre.

(1) Directeur général du Génopole d'Évry, visite des rapporteurs du 28 novembre 2013.

(2) Conseiller d'État, responsable de la Chaire santé de l'Institut d'études politiques de Paris (IEP), audition des rapporteurs du 19 décembre 2012 et audition publique du 25 juin 2013.

Des mesures ont été prises au sein de la Haute autorité de santé (HAS) car depuis janvier 2013, les professionnels de santé doivent satisfaire, tous les ans, à une obligation de Développement professionnel continu (DPC), et doivent s'inscrire dans un programme annuel ou pluriannuel de DPC. La HAS a validé la liste des méthodes et des modalités de DPC pour améliorer la qualité et la sécurité des soins en associant la formation continue et l'évaluation des pratiques professionnelles. Selon la HAS, pour satisfaire à l'obligation de DPC, les professionnels de santé devront s'inscrire dans un programme annuel ou pluriannuel de DPC qui comporte deux activités : l'analyse des pratiques, l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou compétences.

Cependant, ce système n'a pas encore pris sa pleine mesure alors qu'une formation continue adaptée aux besoins nouveaux est une urgence pour la médecine libérale, si l'on veut garantir un accès équitable de tous à la même qualité de soins comme le préconise la feuille de route sur la Stratégie nationale de santé (rapport de M. Alain Cordier, remis le 23 septembre 2013) ⁽¹⁾.

Vos rapporteurs soutiennent les propositions formulées dans ce rapport sur les formations qui « *seront renforcées en qualité et surtout décroisées afin de s'adapter aux évolutions des pratiques et des modes d'exercice, et répondre aux problèmes de la démographie médicale. Différentes modalités d'accès aux études médicales et paramédicales seront mises en place à la rentrée 2014 comme le prévoit la loi sur l'enseignement supérieur et la recherche du 22 juillet 2013* ».

« *Une réflexion sur la modernisation et l'évolution de l'examen classant national (ECN) débutera avant la fin de l'année afin d'assurer une meilleure adéquation de la formation aux besoins des territoires* ».

Les évolutions, voire les révolutions à l'œuvre, selon les termes mêmes de M. Pierre Tambourin ⁽²⁾, conduisent les industries concernées à s'interroger sur leur modèle de recherche et développement (R&D).

B. UN NOUVEAU MODÈLE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (R&D) POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Le Pr Axel Kahn ⁽³⁾ considère l'émergence d'un nouveau modèle de R&D comme très probable : « *La médecine personnalisée amènera dans le champ économique, l'industrie pharmaceutique à se poser la question de ses modèles, puisque, à terme, la subdivision de tout champ pathologique en un très grand nombre de sous-domaines, chacun justifiable d'un traitement particulier, marque la fin presque généralisée du modèle de blockbuster sur lequel l'industrie pharmaceutique reposait jusqu'à présent. D'un côté, cela permet de réhabiliter*

(1) www.social-sante.gouv.fr/...42/.../presentation-de-la-strategie,16141.html.

(2) Directeur général du Génomique d'Évry, visite des rapporteurs du 28 novembre 2013.

(3) Directeur de recherche à l'INSERM, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECS, - audition publique du 27 mars 2013.

des médicaments qui n'auraient pas démontré leur efficacité dans le champ pathologique qui est global, de l'autre, cela diminue le champ d'utilisation d'une drogue donnée, et par conséquent, pose des problèmes de rentabilité généralisée ».

La médecine personnalisée va à l'encontre de la logique du grand nombre, car elle procède par subdivision de la population générale de patients en groupes, en sous-groupes, de plus en plus réduits, afin de choisir les traitements, les plus adaptés à chaque profil. L'évolution vers une médecine personnalisée passe par une phase de stratification des populations. Cette médecine stratifiée multiplie les sous-groupes de pathologies abolissant dans certains cas la frontière entre maladie courante et maladie rare.

Or cette évolution se produit alors que parallèlement on observe une baisse de l'innovation et des bénéfices de l'industrie pharmaceutique. En effet, la plupart des médicaments les plus vendus tombent ou tomberont dans le domaine public à court ou moyen terme. Cette industrie se trouve confrontée à un nombre insuffisant de nouveaux médicaments de type blockbuster pour compenser cette perte, d'autant que la régulation des essais clinique et la durée des brevets évoluent lentement.

La médecine personnalisée bouleverse les conditions du transfert de technologies, les modèles de R&D de l'industrie pharmaceutique ainsi que le droit des brevets et de la propriété industrielle.

1. L'évolution des conditions du transfert de R&D

« Le premier grand mouvement auquel on assiste aujourd'hui, et qui rend le transfert de technologie particulièrement crucial dans le domaine de la santé, est une ouverture des industriels petits, moyens, et grands, vers plus petit que soi quand il s'agit de partenariat entre une grande industrie pharmaceutique et une petite société de biotechnologie, ou d'un partenariat entre tous les acteurs privés et la recherche académique. » soulignait d'emblée Mme Cécile Tharaud ⁽¹⁾.

La complexité croissante des technologies, est un grand problème de R&D dans le domaine de la santé en termes d'efficacité plutôt que de rentabilité. Ceci induit un mouvement de recherche public-privé, privé-privé, en réseau, à l'échelle nationale, internationale, européenne. Ce mouvement, qui représente pour la recherche académique et pour les offices de transfert de technologie une opportunité et un défi, nécessite que les professionnels du transfert de technologie comprennent la demande industrielle, la demande sociétale, et les contraintes réglementaires et de propriété intellectuelle.

(1) Présidente du directoire d'INSERM transfert, audition publique du 27 mars 2013.

a. L'accès au patient

« *L'industrie, de la même façon que la recherche translationnelle, redéfinit ses efforts de R&D autour du patient. L'innovation est au cœur des questions que se pose l'industrie, depuis la compréhension de la maladie, vers la compréhension de la question posée en matière de diagnostic, de prévention, d'autres thérapeutiques ou de vaccin. Cette question, est directement celle que soulève la médecine personnalisée, implique que le développement d'un produit se fasse avec accès au patient, et donc à des cohortes plus ou moins importantes* ». précisait Mme Cécile Tharaud ⁽¹⁾. Selon elle, tout au long du développement du médicament, y compris en post-inscription d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et donc en période de commercialisation, il y a un retour incessant aux populations de patients.

En écho à ce constat, le Pr Philippe Monteyne ⁽²⁾ ajoute : « *nous travaillons de plus en plus avec ce qu'on appelle la médecine translationnelle, c'est-à-dire en ayant accès à du matériel humain, en rapprochant le lit du malade de la paillasse, et inversement* ». Il considère que depuis les années quatre-vingt-dix, on a attaché beaucoup trop d'importance aux modèles animaux ; aussi, parfois, dans des essais en phase 3 on ne connaissait pas assez le mode d'action du médicament, parce qu'une trop grande partie de la connaissance était basée sur des modèles animaux. Selon lui, « *on perçoit bien qu'il faudra aller vers une médecine fortement stratifiée, avec des outils de médecine translationnelle, avec un accès à des matériels humains et avec des biomarqueurs* ».

Les industriels du médicament estiment nécessaire de comprendre plus tôt la maladie chez l'homme et de conduire des recherches en partant du traitement symptomatique vers le mode d'action des maladies, et finalement vers la génétique quand il y a une base génétique. En agissant de la sorte, on doit découper les maladies. Pour diminuer le taux d'attrition en phase 3, les industriels doivent se rapprocher bien plus du monde académique et du monde hospitalo-universitaire pour accéder au patient et à l'innovation. Aussi considèrent-ils qu'il faut effectuer des études cliniques dès la phase zéro, avant même d'avoir un médicament en développement, pour mieux comprendre le malade, pour avoir accès à des échantillons. Et il faut d'ailleurs que le patient donne son autorisation pour qu'on utilise le matériel de façon assez large.

b. La preuve de concept, un élément-clé du transfert

La preuve de concept, mécanisme général sur tous les segments thérapeutiques, est encore plus essentielle en médecine personnalisée, puisque tous les biomarqueurs ne font pas la preuve de leur utilité. Avant d'avancer dans un développement, il faut réunir nombre de preuves de concept pour valider les marqueurs. Or, en France on manque de financement de plates-formes de

(1) *Idem.*

(2) *Intervenant pour Les Entreprises du médicament (LEEM), vice-président R&D France de Sanofi, audition publique du 27 mars 2013.*

prototypage. Ce manque est encore plus important que sur les cohortes, puisque les investissements d'avenir ont financé cette dernière demande, qui venait à la fois du secteur académique et du secteur privé. Le financement de plates-formes de prototypage, sans doute moins aidé, est pourtant très nécessaire aujourd'hui. Pour Mme Cécile Tharaud ⁽¹⁾, « *contrairement à l'Allemagne, la France n'est pas un pays bien équipé pour prototyper des tests de diagnostic. Pourtant cela permet d'avancer plus rapidement dans le développement et le transfert industriel de certains tests, quand le marqueur, ou la série de marqueurs, est validée et en vaut la peine. Il faut donc encore financer les recherches amont du secteur industriel* ». Elle regrette d'ailleurs que, lorsque des biomarqueurs ont montré la preuve de leur utilité, ce soient les industriels étrangers, pour lesquels les industries de service du diagnostic sont très développées, qui se présentent les premiers.

2. Vers une réorientation de la R&D sur des médicaments de niche ?

Les progrès de la médecine expérimentale moderne ont été fondés sur la découverte de médicaments à très large spectre, les blockbusters. Ainsi, les vaccins, les antibiotiques ont été en quelque sorte les premiers blockbusters de l'industrie pharmaceutique. Ces blockbusters assuraient un certain équilibre dans le portefeuille de brevets détenus par un industriel, mais leurs prix sont en baisse en raison des génériques et de l'arrivée à leur terme des brevets. Aussi les médicaments de niche issus de la pharmaco-génomique tendent-ils à être privilégiés par les laboratoires.

Cependant, comme le rappelait le Pr Hervé Chneiweiss ⁽²⁾, « *les différents acteurs, au lieu de s'engager sur la voie royale de cette médecine de demain, ont tendance à ne pas se précipiter. L'industrie pharmaceutique est réticente à s'adapter car la médecine personnalisée réduit la taille du marché et les bénéfices liés à ses médicaments vedettes* », Il précise : « *Le système prudentiel résiste aux changements car le retour sur investissement des diagnostics et des thérapies adaptées à chaque individu n'est tout simplement pas là* ».

Selon M. Jean-Louis Touraine ⁽³⁾, « *l'exploitation des connaissances liées à la recherche sur le génome humain et les biotechnologies permettent d'espérer que des médicaments soient administrés de façon ciblée, et que des thérapies cellulaires individualisées soient développées. C'est le tournant des biotechnologies par rapport à la pharmacie chimique* ».

« *Quel sera dès lors le modèle de retour sur investissement, notamment pour les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, qui travaillent sur des traitements de niche ? Les thérapies les plus avancées coûtent des dizaines, des*

(1) Présidente du directoire d'INSERM transfert, audition publique du 27 mars 2013.

(2) Président du comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), directeur du laboratoire de neuroscience de l'institut de biologie Paris-Seine, membre du conseil scientifique de l'OPECST, audition publique du 25 juin 2013.

(3) Député du Rhône, audition publique du 27 mars 2013.

centaines de milliers d'euros par an, comment financera-t-on leur accès ? » s'interrogeait le Pr André Syrota ⁽¹⁾.

Le développement de nouveaux traitements coûte de plus en plus cher, avec un délai de mise sur le marché de plus en plus long, et une probabilité de succès de plus en plus difficile à estimer à l'avance. Pour autant, cette mutation était à l'œuvre depuis une dizaine d'années.

a. Une mutation liée à la crise de l'innovation dans l'industrie pharmaceutique

i. Les déboires de l'industrie pharmaceutique

Le Pr Laurent Degos ⁽²⁾ a rappelé que la mutation du monde pharmaceutique a commencé en 2004-2005, indépendamment de la médecine personnalisée : à la suite du scandale sur le Vioxx, Merck, l'un des premiers laboratoires pharmaceutiques a été mis en péril par les *class actions* et procès intentés contre lui.

Selon lui, cette affaire a conduit les différents laboratoires à mener des réflexions séparément et presque tous ont abouti à la même conclusion : arrêter voire limiter la recherche de traitements innovants pour de grandes populations, et s'en tenir à des traitements pour des populations de 1 000 à 2 000 personnes dans chaque pays, car si un accident survient une fois sur 20 000 patients, il faudra dix ans pour qu'il survienne et vingt ans pour la survenue de deux cas. Avec ce raisonnement, le risque d'être poursuivi pour un accident causé par un médicament est quasi nul. Dès lors l'industrie pharmaceutique a considéré que pour le moment, les vieilles molécules, souvent des génériques, étaient suffisantes pour traiter de grandes populations et des maladies fréquentes.

ii. La nécessité de développer de nouvelles molécules

Les quinze groupes mondiaux du secteur pharmaceutique affrontent depuis quelques années une période sans précédent d'expiration de brevets. Dans le même temps, le secteur pharmaceutique est confronté à une politique de maîtrise des coûts plus rigoureuse de la part des gouvernements et à une pression sur la demande. Cependant, peu de médicaments génèrent des gains suffisants pour couvrir l'ensemble des coûts de recherche et de développement engagés, d'où l'importance capitale du respect de la propriété intellectuelle que confère le brevet.

Les prochains médicaments dont les brevets vont tomber dans le domaine public sont des médicaments issus des biotechnologies, dont les génériques, et sont beaucoup plus coûteux à produire ; l'impact sur les ventes de médicaments princeps sera donc moins important que celui des génériques.

(1) *Président directeur général de l'INSERM, audition publique du 27 mars 2013.*

(2) *Ancien président de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie de médecine, et membre correspondant de l'Académie des sciences, audition publique du 25 juin 2013.*

Pour surmonter la crise de l'innovation médicamenteuse, les industries pharmaceutiques prennent le virage de la médecine personnalisée pour essayer de faire évoluer le cadre réglementaire en préconisant le modèle du médicament orphelin pour les essais cliniques. « *Le travail bibliographique mené par le LEEM montre qu'il existe plus de 400 projets pour lesquels on a un couple molécule et test prospectif pour la phase clinique 2 et à peu près 170 molécules pour des tests de phase 3. De ces innovations en développement, des avancées seront effectivement proposées dans un avenir proche* ». indiquait M. Oliver Perche⁽¹⁾.

b. L'émergence du modèle des médicaments de niche

Désormais, l'industrie du médicament cherche à développer des médicaments ultra ciblés, agissant sur une mutation ou une anomalie génétique particulière. Selon une étude du LEEM⁽²⁾, ce type de traitement présente l'avantage d'induire moins d'effets secondaires tout en ayant un meilleur taux de réponse au traitement. « *Associés aux médicaments, les biomarqueurs améliorent la qualité et l'efficacité des solutions thérapeutiques. Ils permettent non seulement d'offrir des traitements ciblés et à la carte mais sont également utilisés pour le dépistage et la collecte d'informations prédictives visant à toujours mieux soigner les patients* ».

C'est une approche différente de la R&D, explique Mme Corinne Blachier-Poisson⁽³⁾, car la cible des médicaments se restreint au fur et à mesure que la recherche avance. Au final, la population concernée ne dépasse parfois pas quelques milliers d'individus. Mais pour les industriels le potentiel d'innovation est important. Selon elle, c'est un changement pour l'industrie pharmaceutique, la médecine personnalisée oblige à la fois à mieux cibler les populations, ce qui permet de raccourcir les délais de développement. Parallèlement cela exige une recherche multifactorielle, une recherche ciblée sur un récepteur, et un essai pour identifier le bio-marqueur qui joue un rôle important. C'est une autre façon de faire de la recherche.

Pour autant, à force de restreindre et d'individualiser les traitements, on individualise les malades, mais on individualise aussi les maladies orphelines. On risque de créer très rapidement des catégories de maladies orphelines et ultra-orphelines, observe le Dr Pierre Attali⁽⁴⁾; il indique que la prévalence est de 5/10 000 sujets en Europe pour les maladies orphelines, avec une contribution majeure à la santé publique. Cependant, pour les maladies ultra-orphelines, le nombre de patients est extrêmement restreint et il n'y a pas de définition : ce serait moins de 20 000 patients dans le monde et une prévalence en Europe inférieure à

(1) *Intervenant pour les entreprise du médicament LEEM, responsable du développement Roche Diagnostics, audition publique du 27 juin 2013.*

(2) *<http://www.leem.org/les-biomarqueurs-compagnons>.*

(3) *Directrice accès au Marché et affaires publiques du laboratoire Amgen, audition des rapporteurs du 23 février 2013.*

(4) *Directeur général délégué stratégies et affaires médicales de BioalliancePharma, aAudition publique du 27 mars 2013.*

1/50 000 sujets. En Grande-Bretagne, le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* les définit à moins de 1 000 patients. Si on reporte ce chiffre à la population européenne, on obtient une prévalence inférieure à 1/50 000 sujets.

i. Le recours « aux anges déchus »

La médecine personnalisée stratifiée, constitue une opportunité pour l'industrie pharmaceutique de ressortir certains médicaments qui ne semblaient guère efficaces statistiquement, « les anges déchus ». Grâce à des biomarqueurs, on identifie les patients qui seraient les plus sensibles à ces molécules et les maladies, souvent des maladies rares, pour lesquels ils fonctionneraient. Le modèle médicament orphelin intéresse les industriels tant pour recycler d'anciennes molécules que pour en développer de nouvelles.

ii. Le modèle du médicament orphelin

Comme le rappelle le Pr Laurent Degos ⁽¹⁾, il existe une conjonction « *entre le milieu académique qui trouve des mécanismes assez restreints, et des cibles et des médicaments pour de petites populations, et une réflexion industrielle qui ne souhaite pas prendre trop de risques pour ne pas mettre toute la maison en danger. De plus, puisque la découverte est faite au niveau académique, il n'y a plus besoin de recherche fondamentale pour ces médicaments orphelins* ».

La mise sur le marché est plus simple, le remboursement est en général accepté, et il n'y a pas besoin de publicité, car il s'agit de traiter une maladie orpheline ; cela permet d'alléger le budget de R&D. En passant par la médecine personnalisée, les industriels espèrent faire évoluer les instances de régulation pour qu'elles acceptent des critères d'essais moins exigeants que les essais classiques randomisés avec des standards assez hauts, et ainsi bénéficier des législations et dérogations spécifiques accordées aux médicaments orphelins.

iii. Vers une législation sur les essais cliniques plus incitative ?

La législation sur les médicaments orphelins a pour but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à mettre au point et à commercialiser des médicaments ciblés, et donc plus efficaces, pour traiter des maladies rares.

En 1983, les États-Unis avaient créé avec *l'Orphan Drug Act*, la première loi sur les médicaments orphelins. Dans les années quatre-vingt-dix, le Japon, puis l'Australie ont adopté une législation similaire. En Europe, le Parlement européen a adopté le Règlement (CE) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 sur les médicaments orphelins, texte entré en vigueur en janvier 2000.

(1) Ancien président de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie de médecine et membre correspondant de l'Académie des sciences, audition publique du 25 juin 2013.

Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée pour un médicament orphelin, celui-ci bénéficie, avec certaines dérogations et limitations, d'un droit d'exclusivité commerciale pendant dix ans. « *Les médicaments orphelins peuvent bénéficier de mesures d'incitation prises par la Commission et les États-membres pour promouvoir leur recherche, leur développement et leur mise sur le marché. Il s'agit de mesures d'aide de nature fiscale à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises* », observe Mme Hélène Gaumont-Prat ⁽¹⁾. Une réflexion devra être menée sur le modèle de recherche si les médicaments de niche deviennent la voie normale de mise au point de traitements.

Les laboratoires pharmaceutiques, les chercheurs et agences de régulation explorent des pistes de réforme, pour les études de phase 3, de plus en plus longues et coûteuses pour les laboratoires. On envisagerait une autorisation de mise sur le marché (AMM) plus rapide des médicaments mais avec un suivi plus strict grâce à un recours massif à des bases de données transmettant les résultats du traitement. L'évaluation ne se ferait pas seulement au moment de l'enregistrement, mais tout au long de la vie du médicament. On tendrait à recourir massivement à des AMM conditionnelles, assorties de l'obligation de fournir des éléments complémentaires, comme cela existe déjà, pour certaines molécules.

Certains, comme le Pr Bruno Falissard ⁽²⁾, biostatisticien, plaide pour un système assez original : une « pré-AMM » assez précoce, après les essais de phase 2, puis une prescription limitée à des centres experts (type CHU), qui permettrait de continuer l'évaluation avec un financement public. Ce n'est que dans un troisième temps que l'usage serait étendu en médecine de ville. On éviterait selon lui que ce soit l'industrie pharmaceutique qui évalue les médicaments qu'elle développe.

Les nouvelles technologies, et les bases de données, constituent un autre moyen d'optimiser les essais cliniques, grâce à des gélules à puce RFID ou des patchs surveillant la prise des médicaments ; les données recueillies en ligne peuvent être envoyées à un *Smartphone*, ou à une interface Internet ; encore faut-il s'assurer de la protection de ces données.

En outre, des essais virtuels utilisent des principes de modélisation. On modélise un patient : un modèle mathématique permet de déterminer les facteurs influençant les résultats positifs ou négatifs d'un essai et de mieux cibler les critères d'inclusion. On peut ainsi obtenir des informations avec 1 000 patients au lieu de 10 000, avec des délais de réalisation plus courts et des coûts considérablement abaissés.

(1) *Professeur des universités directeur du Laboratoire droit de la santé - université Paris VIII Réflexions sur l'étude « les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » de l'OPECST, Les petites affiches 3 octobre 2013, n° 198.*

(2) *Le Monde des sciences et techniques, 9 décembre 2013.*

Actuellement, on attend le règlement du Parlement européen et du Conseil européen concernant les essais cliniques de médicaments à usage humain, dont le vote est prévu au printemps 2014. Il impliquera une simplification administrative en matière de délais d'autorisation en particulier en garantissant des délais d'autorisation des essais compétitifs au niveau international tout en préservant la sécurité des patients. Il assurera une plus grande transparence concernant les résultats de ces essais, qui devront être rendus publics dans un délai d'un an. La mise en place d'un portail européen, véritable guichet unique, conduira à une réduction significative des délais de mise en place des essais dans les différents pays européens, lesquels ne pourront plus dépasser 60 jours.

Pour l'instant, force est de constater que les dispositions relatives aux « recherches impliquant la personne humaine » édictées en 1988 par la loi Huriet sont destinées à évoluer avec la loi Jardé de mars 2012 qui distingue trois types de recherche selon le niveau de risque pour le patient. Cependant les décrets d'application ne sont toujours pas sortis, et devront s'accorder avec le futur règlement européen.

D'un côté les industriels souhaitent un guichet unique d'accès aux bases de données, de l'autre les patients veulent être rassurés quant à l'usage de leurs données qui sont essentielles au développement des thérapies ciblées.

Cependant, la régulation protégée pour les maladies orphelines génétiques risque d'être remise en question. D'après M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾, la médecine personnalisée remplace progressivement le terme de médicament orphelin, élargissant le spectre certes, mais occultant la philosophie du médicament orphelin. La multiplication des médicaments de niche, des tests, des marqueurs pose inévitablement la question d'un nouvel équilibre. Le financement de la recherche évoluera, cela remettra aussi en cause les conditions initiales d'évaluation des médicaments, une transition, certes difficile, devra se faire.

c. Une R&D dépendante des tests diagnostiques et des tests compagnons

Au niveau de la R&D, l'industrie s'intéresse non plus au seul médicament, mais au couple médicament-test diagnostique (le test compagnon). Ceci l'oblige à avoir une vision intégrant médicament, test diagnostique, méthodes de stockage de l'information. Cette évolution exige une diversification de compétences allant du diagnostic *in vitro* au dispositif médical. Pour un médicament donné, il s'agit par ces tests, d'identifier les sujets répondeurs et non répondeurs ainsi que ceux qui pourraient provoquer un effet indésirable afin d'adapter la dose à chaque individu. Cependant, d'après Mme Christine Guillen ⁽²⁾, les taux d'attrition concernant les

(1) Conseiller d'État, responsable de la Chaire santé de l'Institut d'études politiques de Paris (IEP), audition des rapporteurs du 19 décembre 2012.

(2) Directrice du programme ADNA « Avancées diagnostiques pour de nouvelles approches thérapeutiques », Institut Mérieux, audition publique du 27 mars 2013.

biomarqueurs sont élevés ; « *la recherche et la validation de biomarqueurs ayant une vraie valeur médicale ajoutée sont extrêmement longues et difficiles* ».

i. Identifier les groupes cibles par des tests compagnons

Ces biomarqueurs compagnons permettent de mesurer l'efficacité d'un nouveau médicament, de sélectionner les patients auxquels la thérapie sera la plus adaptée et de surveiller le développement de la maladie et les effets du traitement. Ils constituent des outils d'orientation thérapeutique.

Les entreprises du médicaments (le LEEM)⁽¹⁾ considèrent que la découverte et la validation de biomarqueurs visant à identifier et sélectionner des groupes de patients homogènes, éligibles à des médicaments adaptés très précisément à leur maladie, constitue un nouvel enjeu pour les industriels engagés dans la mise au point de traitements de plus en plus personnalisés. L'association médicament/biomarqueur s'inscrit dans une dimension stratégique et économique.

Le biomarqueur compagnon a la capacité de transformer le développement et la mise à disposition d'un nouveau médicament en un processus plus rapide et moins coûteux. À l'appui de leur démonstration, les industriels citent le Glivec qui a permis le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec 88 % des patients traités encore en vie six ans après le diagnostic contre 20 % avant l'arrivée de cette molécule.

ii. Le biomarqueur compagnon : un marché d'avenir ?

Les industriels qui développent un médicament, cherchent le test compagnon, car ce qu'ils perdront en vente du médicament, ils espèrent le regagner en vente du test compagnon qui sera fait, *a priori*, sur une population, beaucoup plus large.

Selon eux, la médecine personnalisée implique le développement simultané d'un test compagnon, un deuxième produit qui permet de déterminer si le médicament sera efficace ou non sur tel ou tel patient. Le marché du diagnostic compagnon pourrait largement s'accroître dans les cinq prochaines années. Cependant, si pour le médicament, à la Haute autorité de santé (HAS), le processus est bien banalisé, et répond aux questions posées pour mettre des molécules sur le marché, pour le test diagnostique *in vitro*, des paramètres restent bloquants dans le processus d'instruction des dossiers.

Contrairement à l'évaluation d'un médicament, un industriel ne peut pas demander la mise sur le marché d'un test diagnostique et des synchronisations s'en suivent. L'évaluation technique et médicale du médicament est séparée et désynchronisée du test. Pour le test, ces critères ne sont pas publics, ni connus des industriels eux-mêmes et il en est de même pour les délais de mise sur le marché.

(1) <http://www.leem.org/les-biomarqueurs-compagnons>.

Il n'y a pas à ce jour d'évaluation économique du couple médicament-test diagnostique, et les acteurs sont différents.

Selon Mme Corinne Blachier-Poisson ⁽¹⁾, pour les laboratoires qui comme Amgen, ne développent que des médicaments avec pour les diagnostics des partenariats avec des sociétés extérieures, ou des centres universitaires, il faut s'assurer que les médicaments soient développés au même rythme que les biomarqueurs et tests. Or ceux-ci sont souvent développés plus rapidement que les médicaments, dont l'enregistrement exige des procédures plus lourdes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) que celles d'un test. Ce ne sont pas les mêmes structures qui décident des deux.

M. Olivier Perche ⁽²⁾ a suggéré une harmonisation du processus d'assemblage test et molécule en demandant que l'évaluation technique et économique du test et de la molécule associée, soit réalisée conjointement, ce qui représenterait une nouveauté en particulier pour les industriels du diagnostic. Il souhaite en outre « *un encadrement des délais, l'obligation d'utiliser des produits marqués CE, une autorisation temporaire d'utilisation avec un financement associé en attente du remboursement. L'objectif étant de construire un nouvel acte comprenant une partie test et une partie activité médicale* ».

La Haute autorité de santé (HAS) est consciente du problème, selon le Pr Gilles Bouvenot ⁽³⁾, deux évaluations conjointes devront être effectuées : celle du médicament par la Commission de transparence et celle du test compagnon par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), ce qui selon lui ne pose pas de problème particulier, « *la HAS étant déjà coutumière de ce type d'évaluation transversale* ». *La CT va devoir réfléchir à l'évaluation spécifique de ces thérapies ciblées qui ne pourra plus être la simple déclinaison de l'évaluation standard des produits « traditionnels ».*

S'agissant de l'évaluation concernant le cancer, il précise « *Nos évaluations et les critères pris en compte pour la réaliser dépendront du type de cancer et de sa rareté, du type de cible et, même dans certains cas, la survie en fonction de l'évolution spontanée de la maladie ou sous traitement habituel pourra être retenue. Pour autant, nos critères de jugement devront toujours répondre aux deux exigences actuelles retenues par la Commission Européenne : être objectifs et vérifiables* ».

(1) Directrice de l'accès au marché et des affaires publiques d'Amgen, audition publique du 2 mars 2013.

(2) Intervenant pour les entreprises du médicament pour (LEEM,) responsable du développement chez Roche Diagnostics, audition publique du 25 juin 2013.

(3) Président de la Commission de la transparence de la HAS, membre du collège de la HAS et de l'académie nationale de médecine, audition publique du 25 juin 2013.

Il s'agira de mieux discriminer les types d'essais cliniques considérés comme pertinents pour démontrer l'efficacité du type de médicament et accepter des essais d'effectifs limités. Pour la HAS il faut, dans l'intérêt des malades, arriver à un compromis entre le désir d'une mise à disposition rapide des nouveaux produits supposant parfois des dossiers insuffisamment étayés et le désir d'une mise à disposition la plus sécuritaire possible, sans transiger sur la sécurité des patients face à des autorisation de mise sur le marché (AMM) un trop précipitées.

En revanche, selon le Pr Gilles Bouvenot, la HAS s'efforcera de raccourcir les délais d'évaluation, au-dessous des 90 jours imposés par la directive européenne. Encore faut-il que la durée de la négociation pour la fixation du prix par le comité économique des produits de santé (CEPS) n'allonge pas trop, du fait des revendications des industriels, cette mise à disposition.

Pour le Pr Thomas Tursz ⁽¹⁾, les combinaisons de drogues dans le cancer, offrent des possibilités de traitement en raison du nombre d'anomalies, de résistances, car actuellement on donne à près de 90 % de la population des médicaments qui ne marchent pas, coûtent chers, et sont toxiques pour tout le monde. Il observe que *« le schéma actuel de mise sur le marché, comme le schéma que proposent les industriels, vise à mettre un médicament sur le marché tout seul, avant de permettre de faire des associations, en particulier avec des médicaments issus de firmes concurrentes. Ceci est une catastrophe scientifique et économique et amène à de gros problèmes industriels : sur dix substances qui entrent en phase 1, une seule deviendra réellement un médicament. Les industriels jettent donc à la poubelle neuf médicaments sur dix, sur lesquels ils ont déjà énormément investi sur les plans recherche et essais précliniques »*.

Il préconise un système permettant très précocement de tester sur un financement européen des combinaisons de médicaments en fonction des anomalies du génome.

La régulation à appliquer pour le développement de traitements ciblés reste un enjeu, car ces médicaments feront sans doute l'objet de brevets, destinés à assurer le retour sur investissement de la R&D et poseront les questionnements liés à la brevetabilité du vivant. La question de la propriété intellectuelle du test diagnostique développé par un industriel pour son médicament se pose avec une acuité de plus en plus forte.

3. L'impact sur la brevetabilité

« La médecine personnalisée est essentiellement comprise comme une méthode de traitement. Donc il faudra à nouveau que la jurisprudence évolue, de façon à ce que la médecine personnalisée prenne une forme concrète que les

(1) Oncologue, directeur honoraire de l'IGR, audition publique du 25 juin 2013.

spécialistes du droit de la propriété intellectuelle arrivent à décrire selon leur arsenal juridique » rappelait Mme Cécile Tharaud ⁽¹⁾.

L'Office européen des brevets (OEB) contrairement à celui des États-Unis, ne permet pas aujourd'hui de breveter des méthodes de traitement. Or, en médecine personnalisée, *a priori* le recours au test compagnon relève de la décision de prescrire un médicament basé sur un test de diagnostic. Au sens de la propriété intellectuelle européenne, on est encore face à une interrogation.

Les questions de brevetabilité, complexes mais cruciales, se posent avec une acuité particulière dès lors que l'on souhaite développer des traitements ciblés impliquant des dispositifs médicaux, notamment des tests qui sont le pendant de la médecine personnalisée. L'incitation à la recherche et au développement de tests génétiques prédictifs ou diagnostiques assortis à une thérapie ciblée dépend en grande partie des solutions qui seront trouvées pour résoudre les questions de brevetabilité et de propriété industrielle.

Cette problématique induit une tension que M. Maurice Cassier, décrit ainsi ⁽²⁾ : « *je rappellerai que l'application du droit des brevets dans le champ de la médecine, dans le champ médical, a toujours été problématique et difficile* ». Il observe que depuis vingt ans, on se trouve face à une continuité de ces interrogations et contestations. « *La particularité est que des discussions juridiques ont lieu à la fois à l'intérieur de l'Office européen des brevets et aujourd'hui aux États-Unis. Ce qui est intéressant, c'est aussi l'engagement, que ce soit en Europe ou aux États-Unis, des associations médicales, des médecins, dans la discussion de ces brevets et de leurs effets. Toutes les sociétés de médecine moléculaire, alliées aux associations de patients, puisqu'il s'agit de brevets sur les gènes de prédisposition au cancer du sein, se sont portées plaignantes contre ces brevets pour demander leur annulation* ».

a. Les procédures judiciaires aux États-Unis

Deux affaires emblématiques : le cas *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories*, et le cas *Association for Molecular Pathology* et autres contre *Myriad Genetics* instruites par la Cour Suprême des États-Unis portent sur la brevetabilité du vivant et notamment sur celle des gènes.

i. L'affaire Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories

L'affaire *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories* a initié les débats. Le laboratoire *Prometheus*, a mis au point une méthode de dosage à la suite de la prise du médicament pour le traitement de la maladie de Crohn, ce qui a permis le développement d'un test déterminant la dose à administrer au patient pour qu'une réponse positive soit observée sans effets secondaires. *Mayo*

(1) Présidente du directoire d'INSERM transfert, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES), audition publique du 27 mars 2013.

Collaborative Services qui achetait et utilisait les kits de tests de la société *Prometheus Laboratories*, a décidé de vendre et de commercialiser son propre test. Le laboratoire *Prometheus*, en juin 2004, a alors poursuivi Mayo pour violation de brevet devant un tribunal de district qui a conclu que les tests de Mayo portaient effectivement atteinte aux brevets de *Prometheus*.

Après une procédure en appel, l'affaire a été portée devant la Cour Suprême qui a rendu son verdict le 19 mars 2012, concluant à la non-brevetabilité de ce test comme reposant sur les lois de la nature. L'affaire suivante est encore plus emblématique. Elle met aux prises d'un côté, des représentants de la communauté scientifique et des associations de citoyens, notamment *l'Association of Molecular Pathology*, *l'American Civil Liberties Union* et de l'autre, *Myriad Genetics*.

ii. L'affaire *Myriad Genetics* contre *l'Association of Molecular Pathology* et *l'American Civil Liberties Union*

Elle a commencé en 2009 par le dépôt d'une plainte auprès de la Cour fédérale du district sud de New York contre *l'United States Patent and Trademark, (USPTO)*, l'Office américain des brevets, à qui les plaignants reprochaient d'avoir accordé à *Myriad Genetics* une quinzaine de brevets qui auraient dû être invalidés.

Les différents brevets délivrés à cette société sur les gènes BRCA1 et BRCA2 à des fins d'applications diagnostiques pour les cancers du sein et de l'ovaire s'étendaient à toute méthode utilisant une comparaison de la séquence d'une personne à risque avec la séquence de référence décrite par le brevet. Ainsi, tout laboratoire contrevenant aux termes de ce brevet s'exposait à un procès pour contrefaçon, quelle que soit la technique de détection utilisée. Les intervenants contre *Myriad Genetics* considéraient que ces brevets contribuaient à étouffer la recherche menée dans ce domaine et limitaient les options offertes aux patients quant à leurs soins médicaux.

En première instance en 2010, les brevets de *Myriad Genetics* ont été invalidés, au motif que la séquence d'ADN isolée couverte par les brevets est très proche de l'ADN tel qu'il est présent dans le corps humain et n'est donc pas brevetable. Cette décision a été infirmée une première fois en appel. La Cour Suprême, saisie de l'affaire, a décidé de renvoyer cette affaire à la Cour d'appel en se référant explicitement à la jurisprudence de l'affaire *Prometheus Laboratories* contre *Mayo Collaborative Services*. Cependant, la Cour d'appel fédérale a tranché en faveur de l'acceptation de la brevetabilité du test dans une décision du 16 août 2012 ⁽¹⁾.

De nouveau saisie de ce litige, la Cour Suprême a rendu sa décision le 13 juin 2013. Le résumé communiqué par le rapporteur de la décision a été commenté par Mme Elisabeth Thouret-Lemaitre ⁽²⁾. Il s'agissait, pour la Cour

(1) *United States Federal Circuit, Aff. Association for Molecular Pathology contre Myriad Genetics.*

(2) *Consultante spécialiste de propriété industrielle, audition publique du 25 juin 2013.*

suprême, de répondre à deux interrogations concernant la brevetabilité de séquence d'ADN. Un segment d'ADN existant dans la nature, dès lors que ce segment est isolé du reste du génome humain, est-il brevetable ? L'ADN synthétique ou complémentaire contenant la même information codante pour la protéine que celle du segment d'ADN naturel, mais sans contenir la portion d'ADN ne codant pas pour les protéines, peut-il être lui aussi brevetable ? « *Nous considérons que le segment d'ADN existant dans la nature, est un produit de la nature et n'est pas brevetable simplement parce qu'il a été isolé. En revanche l'ADN complémentaire est brevetable car il n'existe pas dans la nature* » répond la Cour suprême. La décision de la Cour d'appel est donc en partie confirmée et en partie annulée.

Selon Mme Elisabeth Thouret Lemaitre ⁽¹⁾, la décision n'a examiné ni les revendications concernant la méthode, ni les brevets relatifs aux nouvelles applications de la connaissance des gènes BRCA 1 et 2. Elle n'a pas non plus évalué la brevetabilité d'un ADN dans lequel l'ordre des nucléotides naturels aurait été modifié. D'ailleurs elle a mentionné ce qui n'avait pas été traité. Il s'agit d'une décision limitée aux gènes existant dans la nature.

Ces deux affaires soulèvent la question de l'avenir de la médecine personnalisée et témoignent de la difficulté inhérente à la définition de la brevetabilité du vivant. Dans le cadre de la médecine personnalisée, dont le principe même est de développer un médicament adapté à un type de patient, des tests similaires à ceux de *Myriad Genetics* sont fréquemment développés. En rappelant au travers de l'affaire *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories* la non-brevetabilité des lois de la nature, la Cour Suprême entend protéger le développement de la recherche vis-à-vis de brevets qui offriraient une protection trop étendue à leurs bénéficiaires en leur conférant une situation quasi monopolistique.

Ces décisions ont entraîné une réaction de l'USPTO qui a diffusé un mémorandum à l'attention des examinateurs américains visant à guider les parties prenantes du secteur lors de leurs demandes de brevet : ce Mémorandum annonce que la décision « *Myriad genetics* » change désormais la politique d'examen de l'USPTO relève Mme Hélène Gaumont-Prat ⁽²⁾.

Le monopole d'exploitation dont pouvait se prévaloir *Myriad Genetics* entraînait une perte d'expertise et d'information pour les médecins et les chercheurs européens qui n'étaient plus en mesure d'améliorer les techniques et les méthodes diagnostiques, et donc de poursuivre leurs recherches dans des conditions acceptables.

(1) Consultante spécialiste de propriété industrielle- Audition publique du 25 juin 2013.

(2) Hélène Gaumont-Prat, professeur des universités, directeur du laboratoire de droit médical, Université de Paris VII, *Réflexions sur l'étude « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » de l'OPECST, Les petites affiches, 3 octobre 2013, n 198.*

En outre, grâce à l'envoi obligatoire chez *Myriad Genetics* d'échantillons d'ADN provenant de personnes à haut risque, cette firme américaine constituait à son profit l'unique banque de données génétiques au monde. Elle disposait alors d'une maîtrise totale des principaux matériaux de recherche sur les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, et avait ainsi une avance conséquente pour réaliser d'autres découvertes et déposer éventuellement d'autres brevets sur leurs applications. Ceci aura des effets en Europe et en France.

Le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet ⁽¹⁾ considère que la décision est assez claire concernant l'identification de gènes car la séquence de gènes, qu'ils soient mutés ou pas, ne peut plus entrer dans le domaine privé et être brevetée. Elle s'interroge « *ne peut-on pas considérer que cela ouvre l'ensemble du marché des tests génétiques, que ce soit en génétique constitutionnelle ou somatique ? D'ailleurs, il ne faut pas se leurrer, cette décision arrive à point nommé en même temps que le séquençage très haut débit. Il y a eu, j'imagine, une pression extrêmement forte des sociétés de biotechnologies qui développent le séquençage très haut débit, devenu impossible si plus de 20 % des gènes sont brevetés* ».

Ces affaires révèlent une évolution aux États-Unis : s'il y a vingt ou trente ans, la croissance de l'industrie biotechnologique s'est fondée sur les brevets, le Département d'État et la justice américaine aujourd'hui commencent à penser qu'il faudrait que cette régulation évolue. Cette réflexion porte, sur les brevets et la connaissance. Elle se base sur des articles de la constitution, sur les progrès de la science, sur la liberté de la recherche, elle est soutenue par des associations de patients et une partie de la communauté scientifique aux États-Unis et dans le monde.

La situation de monopole de *Myriad Genetics* a fait émerger aux États-Unis un marché de la génétique qui tend à dissocier la réalisation proprement dite des tests, de la consultation génétique et du suivi des personnes à risque. Cette logique se heurte à la conception de la santé publique, en France et plus généralement en Europe. Les pratiques des cliniciens européens se font, en général, sur un modèle intégrant recherche biologique, exploration clinique et prise en charge des personnes. En outre, on tient compte des aspects médicaux et psychologiques du diagnostic ainsi que des trajectoires cliniques des personnes à risque et de leur famille.

b. Les pratiques européennes et l'Office européen des brevets (OEB)

La bataille autour de la brevetabilité du vivant s'est étendue à l'Europe. Après avoir longtemps résisté à l'extension des principes de brevetabilité aux gènes, la directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques a transposé la conception issue de l'Office américain des brevets dans le droit européen. Cette directive dispose que « *tout élément isolé du corps humain ou*

(1) *Chef du service de génétique à l'Institut Curie, professeur de génétique, audition publique du 25 juin 2013.*

produit par un procédé technique, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable ». La décision de la Cour Suprême américaine a donc une incidence.

En Europe, les brevets sont délivrés pour des inventions nouvelles, impliquant une activité inventive, et susceptibles d'applications industrielles. La protection conférée par un brevet à une séquence de gènes est limitée à la fonction technique de cette séquence, telle que décrite dans la demande de brevet.

Dans la nouvelle convention européenne sur les brevets, il y a un article important concernant les exceptions à la brevetabilité. Il est bien précisé que les brevets ne sont pas délivrés pour les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal, cette disposition ne s'appliquant pas au produit pour la mise en œuvre d'une de ces méthodes. En revanche, les produits pour la mise en œuvre des méthodes peuvent être brevetés à condition bien sûr, d'être nouveaux et d'avoir une activité inventive.

Selon Mme Elisabeth Touret-Lemaitre ⁽¹⁾, la question principale pour les déposants et les offices de brevets est la nouveauté de l'invention ; ceci se pose pour le traitement du groupe de patients possédant un biomarqueur spécifique, une nouvelle revendication et représente une limitation par rapport au traitement déjà connu antérieurement pour tous les patients, ceux qui possèdent ledit biomarqueur et ceux qui ne le possèdent pas. L'OEB a décidé que, dans un test en deux étapes, s'il y a recouvrement en partie des groupes de patients, et que le nouveau groupe est arbitraire, la brevetabilité n'est pas possible, car la revendication n'est pas nouvelle. Il faut démontrer que le groupe de patients nouvellement déterminé par ce biomarqueur n'est pas compris dans ce groupe ou ne recoupe pas le groupe précédent.

Une décision de 1986 T19/86 appelée « Cochons 2 » portait sur un traitement prophylactique des animaux ; la brevetabilité a été reconnue car la population traitée était différente sur le plan immunologique. La décision essentielle est la décision T 233/96. Elle a conclu que le groupe de patients n'était pas distinctif, et donc de ce fait, la revendication n'était pas acceptable. Le groupe de patients ne peut pas être arbitraire.

La brevetabilité est acceptée par l'OEB si les groupes de patients ne se recouvrent pas et s'il existe une relation fonctionnelle entre le biomarqueur et le traitement thérapeutique. Trois décisions de chambres de recours techniques de 2001, 2004 et 2006 : T83/01, T1399/04 et T1642/06 concluent à la brevetabilité de ces traitements pour certains groupes de patients, parce qu'il y a une relation fonctionnelle entre le biomarqueur et le traitement thérapeutique.

(1) Consultante spécialiste de propriété industrielle, audition publique du 27 mars 2013.

Des incertitudes subsistent pour Mme Thouret-Lemaitre qui fait un parallèle avec les décisions relatives au régime de dosage. « *Il a été accepté au niveau de l'OEB, dans une décision de la Grande chambre de recours, qu'une posologie particulière, avec une administration particulière, était brevetable. Malheureusement, les tribunaux nationaux en France, en Allemagne et en Grande-Bretagne qui ont eu à traiter de brevets relatifs à telles posologies, n'ont pas tous pris les mêmes décisions. La France n'a malheureusement pas accepté ce brevet* ».

Pour ce qui est de la médecine personnalisée, il y a peu de décisions. Selon Mme Hélène Gaumont-Prat⁽¹⁾, ces affaires judiciaires américaines récentes reflètent une réalité : celle de législation qui peine à suivre le rythme imposé par les avancées de la biotechnologie.

En France, la question de la brevetabilité se pose essentiellement pour les tests *in vitro*. Le droit américain requiert des exigences similaires de nouveauté et d'activité inventive pour l'obtention d'un brevet. En revanche, si le droit français exige que l'application de l'invention soit industrielle (article L.611-15 du Code de la propriété intellectuelle), le droit américain reconnaît, en principe, la brevetabilité des inventions dès lors qu'elles sont utiles à la société. Les exclusions, déterminées par les cours de justice américaines, concernent les lois naturelles, les phénomènes physiques et les idées abstraites.

Il reste que pour l'instant l'OEB délivre toujours des brevets de gènes ; aucun renversement n'a eu lieu, malgré plusieurs oppositions ponctuelles ; aussi la pratique de la prise de brevets n'a-t-elle pas changé.

Cependant comme l'a souligné M. Maurice Cassier⁽²⁾, la question de la brevetabilité est donc à la fois une question juridique, mais aussi de politique de santé. Dès le début des années 2000, elle a été évoquée à plusieurs reprises à l'Assemblée nationale, en 2002, en 2003, dans des questions écrites. Lors de la révision de la loi de bioéthique, elle a même fait l'objet d'un amendement particulier. L'OPECST s'en est saisi et l'un de vos rapporteurs a présenté un rapport à ce sujet dès 2004 sur « *Les conséquences des modes d'appropriation du vivant sur les plans économique, juridique et éthique* »⁽³⁾.

C'est la conjonction de la mobilisation des médecins en France et en Europe à cette époque, de plusieurs États qui se sont portés opposants contre ces brevets, et de la discussion sur la transposition qui a conduit à cet amendement.

Le développement des traitements ciblés, base de la médecine personnalisée exigera sans doute le recours à des systèmes de régulation des brevets qui favorisent la R&D et l'accès aux soins.

(1) Hélène Gaumont-Prat, professeur des universités, directeur du laboratoire de droit médical, Université de Paris VII, contribution écrite à l'audition publique du 27 mars 2013.

(2) Sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES, audition publique du 27 mars 2013.

(3) Alain Claeys, rapport de l'OPECST, AN n° 1487 – Sénat n° 235.

c. Les solutions envisageables

i. Les procédés limitant les effets nocifs des brevets

- *Les procédures d'opposition*

En Europe, les procédures d'opposition ont été fréquemment utilisées dans le domaine de la biologie. Des médecins, parfois des ministères de la santé inquiets des conséquences à la fois sur le prix et sur la disponibilité de ces technologies, se portent opposants pour demander l'annulation de brevets. Ces procédures d'opposition ont été utilisées par les généticiens, par les médecins. Mais ces actions sont limitées car on formule une opposition contre un brevet particulier, sur une technologie particulière. Il faudrait multiplier les actes d'opposition pour arriver à des régulations plus stables et plus durables.

Il arrive aussi qu'une fondation médicale prenne un brevet sur un des gènes et distribue gratuitement des licences à tous les laboratoires médicaux susceptibles de pratiquer des tests génétiques. Dans ce cas, les institutions médicales utilisent le brevet, en quelque sorte pour contrarier et empêcher ses effets nocifs.

- *Les licences d'office pour raison de santé publique*

Pour surmonter les blocages dus à l'existence de brevets trop larges ou qui sont exploités au détriment de la santé publique, les procédures de licences obligatoires permettent d'utiliser l'invention sans l'autorisation de son propriétaire dès lors que le prix, la qualité s'avèrent contraire à l'intérêt de la santé publique. Cette procédure existe en France depuis 1953 dans le domaine du médicament mais cet outil est rarement utilisé car il constitue un frein à l'innovation. Ce sont des mesures ponctuelles visant un brevet spécifique.

- *La construction de communs*

Le malaise suscité par la possession de brevets de gènes très large par des laboratoires en situation de monopole aux États-Unis permet l'émergence de nouveaux systèmes comme le système des communs décrit par M. Maurice Cassier⁽¹⁾. Les communs sont des entités juridiques qui proposent de nouveaux usages des ressources qu'offre le droit de la propriété intellectuelle, en fractionnant les différents attributs de cette propriété pour les partager entre les différentes parties prenantes, d'après M. Benjamin Cariat⁽²⁾.

(1) Sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES), audition publique du 27 mars 2013.

(2) *La construction de communs comme alternative à la privatisation de la connaissance in Médecine-Sciences hors-série n° 2, juin-juillet 2012.*

Il s'agit en pratique de licences très larges, voire de licences libres qui partent du principe que si la connaissance est générée par un très grand nombre de personnes, la redistribution de royalties sur tous ces consortiums devient pratiquement impossible. Cela permet de gérer les brevets existants et de choisir de mettre en œuvre d'autres politiques : soit on publie, soit on organise la circulation avec des licences ouvertes comme l'ont fait plusieurs consortiums.

ii. Les possibilités offertes par les regroupements de brevets dans des *patents pools*

Des regroupements volontaires de brevets dans des *patents pools* ont l'avantage d'offrir un guichet unique pour négocier les licences de brevet, l'accessibilité des gènes et des nouvelles technologies en serait facilitée ⁽¹⁾. Ceci répondrait aux problèmes des tests multi-marqueurs qui pourraient bouleverser les systèmes de brevetabilité : « *Comment fait-on sur un test multi-marqueurs pour lever les droits de propriété ?* » s'est demandé M. Maurice Cassier ⁽²⁾. Si divers propriétaires disposent de plusieurs marqueurs, il apparaîtra nécessaire de négocier un regroupement de brevets. En matière de biotechnologies, on a souvent recours à des *pools* de brevets. Des entreprises s'associent pour mettre en commun leurs brevets essentiels et en délivrer des licences d'exploitation, afin de faciliter l'adoption de la technologie et de permettre aux utilisateurs de signer une licence globale.

Selon Mme Hélène Gaumont-Prat ⁽³⁾, ces *pools* de brevets présentent un réel intérêt économique car ils induisent une baisse du coût des transactions et limitent des litiges potentiels malgré les risques d'effets anticoncurrentiels qu'ils soulèvent et les difficultés que pose leur mise en place. Il convient de s'assurer que les *pools* n'incluent pas plus de brevets que ceux qui sont nécessaires à l'exploitation du standard, et que ces brevets sont bien complémentaires.

Pour une pathologie, une autorité médicale définit un test standard, comprenant la liste des marqueurs ou des gènes nécessaires pour le réaliser. Cela constitue la base d'un *pool* de brevets à partir duquel on peut attribuer des licences. En septembre 2012, les *National Institutes of Health* (NIH), l'Université de Pennsylvanie, l'Université de Californie ont créé un *pool* de brevets commun (400 brevets), pour la médecine personnalisée. Les NIH ont confié la gestion de ce *pool* à l'institution déjà en charge de *pools* de brevets dans d'autres domaines comme l'électronique. Le regroupement de brevets peut être attaqué ; il faut donc prendre en compte les lois anti-trust aux États-Unis et les textes sur la concurrence en Europe.

(1) M. Cassier D. Stoppa-Lyonnet in *Médecine-Sciences hors-série* n° 2, juin-juillet 2012.

(2) Sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES), audition publique du 27 mars 2013.

(3) Professeur de droit privé, Université Paris VIII, directeur du Master Propriété industrielle et industries de santé, Intervention écrite pour l'audition publique du 27 mars 2013.

En effet, on assiste aux États-Unis à une prise de conscience assez large des risques de blocage, par les brevets sur les gènes humains, de la recherche en médecine personnalisée même si les avis les plus divers se côtoient à propos de cette question. « *Certains considèrent qu'il existe un risque réel de blocage de la recherche par les brevets... Si des brevets couvrent en effet l'ensemble des fonctions d'un gène humain, l'analyse et l'exploitation des variations du gène risquent de constituer un acte de contrefaçon* » relève Mme Audrey Aboukrat ⁽¹⁾.

Les alliances de recherche comme l'AVIESAN pourraient s'intéresser à ce système qui permet de trouver des structures souples de gestion, car de nombreux brevets ne sont pas utilisés et coûtent plus chers qu'ils ne rapportent, si l'on souhaite les valoriser. On pourrait alors constituer des paniers de brevets si ceux-ci contiennent des bases de connaissances qu'il est possible de rassembler. On effectuerait ensuite un tri des brevets réellement intéressants et novateurs.

iii. La durée de protection conférée par le brevet

Certains industriels s'interrogent sur la durée de protection des brevets eu égard à la lenteur du processus de développement. Limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande, dans la plupart des secteurs industriels, l'invention brevetée sera disponible sur le marché deux ou trois ans après le dépôt de brevet, parfois moins. Le détenteur du brevet dispose donc de 17 ou 18 ans d'exclusivité commerciale.

Cependant, une nouvelle molécule, dont le brevet vient d'être déposé, fera encore l'objet de recherches, de mises au point et d'essais pendant une dizaine d'années avant que les autorités sanitaires n'autorisent sa mise à disposition pour les malades. Le médicament ne serait donc en réalité protégé par le brevet qu'une dizaine d'année. Afin de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche, le médicament bénéficie d'un « certificat complémentaire de protection » (CCP) qui prolonge la durée du brevet, au maximum pour cinq ans complémentaires.

En pratique, le médicament est en moyenne protégé commercialement pendant environ une quinzaine d'année (durée de validité du brevet au moment de la mise sur le marché prolongée du CCP). Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expiré, l'invention tombe dans le domaine public. Dans le cas du médicament le prix diminue en conséquence.

On assistera donc à des évolutions que commande la tension entre d'une part le coût et la protection de la R&D et d'autre part la nécessité d'innover et de permettre un accès équitable à l'innovation. Des pratiques nouvelles permettant de sauvegarder la recherche et le développement de traitements innovants sont mises en œuvre, et il convient de les encourager.

(1) Doctorante à l'école de droit de l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne, audition publique du 27 mars 2013.

4. Les possibilités offertes par l'Union européenne

L'Union européenne est impliquée dans le développement de la médecine personnalisée grâce au programme européen Horizon 2020 et à l'Initiative médicament innovants (IMI) ⁽¹⁾.

a. Le programme européen Horizon 2020

Le programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne est doté de 79 milliards d'euros pour la période de 2014-2020. Il est entré en vigueur le 1^{er} janvier 2014 et recentre les financements sur trois priorités : l'excellence scientifique, la primauté industrielle et les défis sociétaux. Il regroupe l'actuel programme-cadre de recherche et développement technologique (PCRDT), Euratom, le programme-cadre pour la compétitivité et l'innovation (CIP), ainsi que l'Institut européen d'innovation et de technologie (IET).

Il vise notamment à doter l'Europe d'infrastructures de recherche d'envergure mondiale accessibles à tous les chercheurs d'Europe et d'ailleurs et à soutenir la mobilité des chercheurs européens et originaires des pays tiers vers et hors d'Europe. C'est un programme unique regroupant les financements en matière de recherche et d'innovation. Il met en œuvre un accès simplifié aux financements européens par un système d'attribution accélérée, et un modèle de coûts simplifié. L'initiative médicaments innovants (IMI) s'inscrit dans cette perspective.

b. L'initiative médicaments innovants (IMI)

L'IMI est un partenariat public-privé entre l'Union européenne et l'Association de l'industrie pharmaceutique (EFPIA) qui vise à accélérer le développement de médicaments plus sûrs et de meilleure qualité et pour les patients. Son objectif est d'améliorer le processus de développement de médicaments plus efficaces, de meilleure qualité et plus sûrs. L'IMI soutient des projets de recherche et anime des réseaux d'experts industriels et universitaires afin de stimuler l'innovation pharmaceutique en Europe.

L'IMI dispose d'un budget de 2 milliards d'euros pour soutenir des projets de recherche. Agissant en tant que tierce partie dans la création de partenariats novateurs, l'IMI encourage les collaborations pour la recherche et développement (R&D) pharmaceutique. L'IMI a pour but de renforcer la compétitivité de l'Europe dans le monde et de rendre l'Europe plus attractive pour la R&D pharmaceutique.

Les consortiums de recherche participant aux projets IMI se composent de grandes sociétés biopharmaceutiques et d'autres partenaires tels que de petites PME, les associations de patients, les universités et les autres organismes de recherche, les hôpitaux, *etc.*

(1) Visite des rapporteurs à la Commission européenne à Bruxelles, le 1^{er} octobre 2013.

C. UN BOULEVERSEMENT DU SYSTÈME SOLIDAIRE DE SANTÉ PUBLIQUE

On estime que la demande mondiale pour les produits et services de santé serait à l'heure actuelle de 5 500 milliards de dollars, et qu'elle devrait atteindre 12 000 milliards de dollars à l'horizon 2030. Comment assurer la durabilité des assurances-maladies solidaires face aux coûts représentés par les technologies nouvelles, les dépenses accrues dues à des médicaments destinés à de petites populations ?

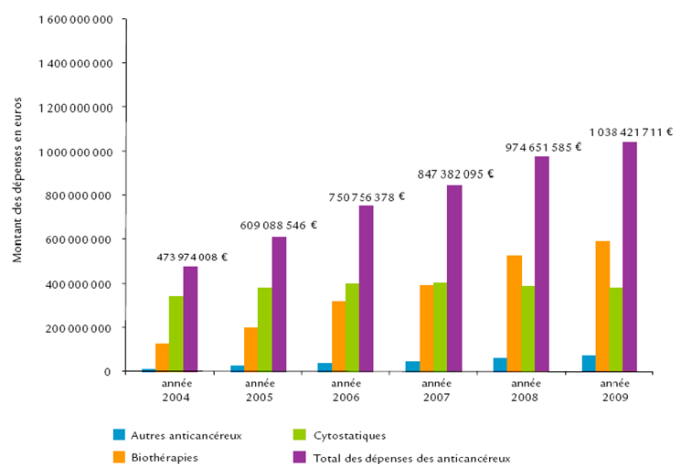
L'assurance-maladie devrait-elle se cantonner à prendre en charge les risques importants qui impliquent des traitements très coûteux pour certains malades, laissant le patient payer pour les petits risques liés aux maladies fréquentes et chroniques traitées par des médicaments génériques peu coûteux ? L'assurance-maladie solidaire ne prend déjà en charge qu'environ 50 % des dépenses de ville. Que serait une assurance pour une minorité délaissant la majorité, d'autant que les tests génétiques permettront dans certains cas de définir cette minorité dès la naissance ? Les « autres » paieront-ils pour un risque qui ne les concerne pas ? Chaque sous-population mutualisera-t-elle alors son risque ?

Au sein de l'Europe les pays ayant peu de moyens n'auront accès à ces médicaments très coûteux que grâce à la participation des pays plus riches au nom de l'égalité de l'accès aux technologies. Cela alourdit d'autant la charge des assurances solvables des pays riches de l'Europe, alors que la Commission européenne s'intéresse à la médecine personnalisée (voir *supra*).

1. L'impact sur les coûts

Le passage dans le domaine public des médicaments à large spectre qui faisaient la fortune des laboratoires et le développement de nouvelles molécules ciblées pèseront sur les systèmes de santé qui devront s'adapter dans un contexte caractérisé par une croissance forte des dépenses de santé. Comme le relève Mme Valérie Seror ⁽¹⁾, le cas du cancer par exemple est exemplaire, puisqu'entre 2005 et 2009, l'histogramme montre une augmentation des dépenses en médicaments de 220 % environ.

(1) *Économiste, chargée de recherche INSEM-IRD Université d'Aix-Marseille, audition publique du 25 juin 2013.*



a. Des traitements ciblés coûteux

Le retour sur investissement des coûts de développement de la molécule et du test compagnon pour un nombre réduit de patients risque d'être limité, une cible étroite, signifiant moins de ventes. Pour rentrer dans ses frais, le laboratoire réclame donc des prix très élevés.

i. Des prix très élevés

D'après le Pr Laurent Degos ⁽¹⁾, les prix de ces médicaments de petite population montrent une constante. « *Si l'on traite 300 personnes, cela revient à 350 000 euros par an par personne en France pour le Soliris. Si l'on traite 3 000 personnes, comme pour le Glivec, c'est 30 000 euros par an par personne. Si l'on traite 30 000 personnes, ce sera 3 000 euros, etc. Quand on multiplie le prix et le volume, on obtient le même nombre* ». En Allemagne et au Royaume-Uni, les autorités ont refusé le remboursement de certains de ces médicaments. Aux États-Unis, les assurances privées sont moins regardantes, mais pour les patients non couverts ces médicaments sont tout simplement inabordables.

Les laboratoires, eux, affirment au contraire que la médecine personnalisée peut faire économiser de l'argent. Les traitements habituels sont inefficaces sur 38 à 75 % des patients, fait valoir la *Personalized Medicine Coalition*, une association américaine qui rassemble chercheurs académiques, entreprises, assurances et associations de patients. Grâce aux pré-diagnostic et à un meilleur ciblage, il serait possible d'éviter les prescriptions inutiles et les hospitalisations dues aux effets néfastes des médicaments mal administrés. « *Les autorités sanitaires sont de plus en plus sensibles au rapport coût-efficacité* », assure Corinne Blachier-Poisson. Dans certains cas, elles ont mis en place un paiement « à la performance », où seuls les traitements des patients ayant répondu positivement sont remboursés au laboratoire.

(1) Ancien président de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie de médecine et membre correspondant de l'Académie des sciences, audition publique du 25 juin 2013.

ii. Le surcoût des tests est-il compensé par un meilleur ratio cout/efficacité ?

D'après le Pr Jean-Paul Moatti ⁽¹⁾, on émet l'hypothèse que le surcoût induit par les tests sera compensé par des économies sur le traitement. Or, selon lui, ces progrès thérapeutiques, qu'il faut saluer, obéissent généralement à la loi des rendements décroissants car on tend et c'est éthiquement nécessaire à les étendre à des cas de plus en plus difficiles et complexes.

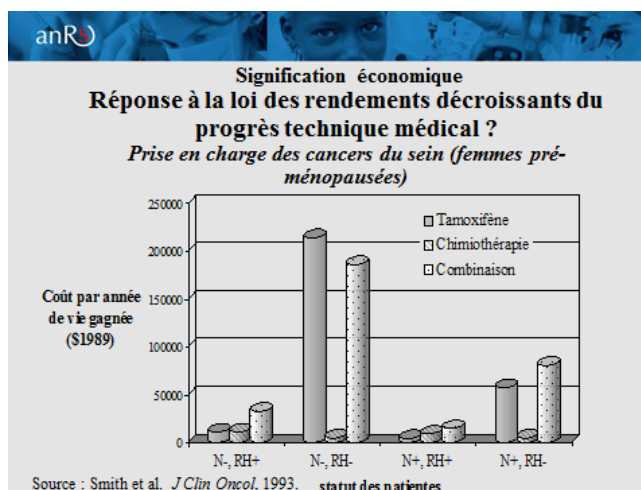
S'agissant par exemple des thérapies ciblées, on reste encore frustré dans la détermination précise des patients à traiter. Des patients bons, moins bons, voire mauvais répondeurs, les reçoivent ; il est clair que si certains tests ciblent mieux les bons répondeurs, leur surcoût sera compensé mais ce n'est pas toujours aussi évident même si dans certains cas le surcoût fonctionne de manière vertueuse. Il a pris comme exemple le cas de cancer du poumon (non à petites cellules) : le traitement coûte 1 million d'euros par année de vie gagnée rapporté au PNB par tête d'habitants en France qui est de 27 000 euros par an par habitant. Prenant lui aussi l'exemple du cancer avancé du poumon, le Pr Thomas Tursz ⁽²⁾, a indiqué qu'en quarante ans, on a augmenté la survie moyenne des malades de huit mois. Pendant le même temps, le coût moyen du traitement a augmenté entre 100 et 1 000 fois. Sans cynisme, on peut se poser la question de savoir si ces huit mois de vie supplémentaires valent vraiment de tels surcoûts.

Il explique que la façon dont se font les essais thérapeutiques est une addition ; on montre qu' $A + B$ est mieux qu' A , qu' $A+B+C$ est mieux qu' $A+B$, *etc.* L'on cherche à ajouter des médicaments, qui sont en général coûteux, à des thérapeutiques qui existent déjà. Cela ne fait qu'alourdir le traitement, le rendre plus toxique, plus coûteux, et pas beaucoup plus efficace.

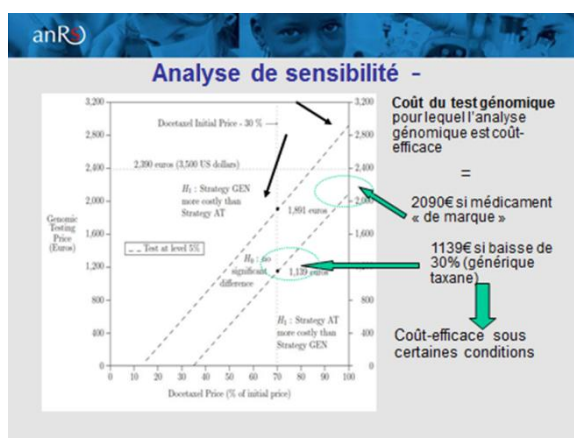
Il serait beaucoup plus rationnel et avantageux de réserver le médicament A aux malades susceptibles de répondre à A, le médicament B aux seuls malades potentiellement répondeurs à B, *etc.* Ceci pose la question du modèle de régulation des dépenses dans le système de santé, car le progrès thérapeutique en grande partie obéit à la loi des rendements décroissants, comme le montre le schéma ci-dessous transmis par le Pr Jean-Paul Moatti.

(1) Professeur d'économie de la santé Université d'Aix-Marseille UMR 912 SESTIM AMU/INSERM/IRD directeur de l'ITM0 Santé publique de l'AVIESAN, audition des rapporteurs du 25 novembre 2012.

(2) Oncologue, directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy6, audition publique du 25 juin 2013.



Le schéma ci-dessous, transmis par le Pr Jean- Paul Moatti ⁽¹⁾, indique le niveau de prix pour lequel le test génomique est coût-efficace. Il distingue selon que le médicament est générique ou pas.



Selon Mme Valérie Seror ⁽²⁾, « il y a une interdépendance entre la cotation des tests et le prix des médicaments, une complémentarité entre tests et thérapies ciblées, puisque l'utilisation conjointe du test et du médicament conduit à un bénéfice clinique supérieur à leur utilisation séparée. Il en ressort que les enjeux de cotation dépassent la question de l'équilibre des comptes de l'assurance maladie. Celle-ci est soumise à des arbitrages entre faciliter l'adoption d'une amélioration thérapeutique, et avoir les moyens de l'offrir à ses patients ».

Les décisions de cotation ont un impact direct sur le marché des médicaments et des tests. Une cotation d'un test trop basse peut être comprise comme une désincitation au développement d'autres tests, alors que trop élevée, elle pourrait conduire à des rentes de situation payées par les adhérents de

(1) Professeur d'économie de la santé Université d'Aix-Marseille UMR 912 SESTIM AMU/INSERM/IRD directeur de l'ITM0 Santé Publique de l'AVIESAN audition des rapporteurs du 25 novembre 2012.

(2) Économiste, chargée de recherche INSEM- IRD Université d'Aix-Marseille, audition publique du 25 juin 2013, audition publique du 25 juin 2013

l'assurance maladie. Par ailleurs, la complémentarité entre les tests et les thérapies met en lumière des barrières organisationnelles, qui ne sont pas propres à la France.

Plusieurs travaux publiés en Europe et aux États Unis montrent qu'il faut davantage de coopération dans l'évaluation de la valeur ajoutée des tests et dans les décisions de prix et de cotation, dans la mesure où cette complémentarité clinique de ces deux éléments, devrait se traduire dans une évaluation conjointe de leur valeur ajoutée, ou du prix. Cependant ces travaux militent dans le sens d'analyses coût-efficacité systématiquement intégrés aux essais cliniques, et non pas effectués après.

iii. Des interrogations sur l'évaluation des thérapies ciblées : quelle rationalisation ?

En France il existe, un pacte de solidarité nationale qui fonctionne et permet un accès des patients à l'innovation assez facile, sinon systématique, même en cas de médicaments particulièrement onéreux. Comme l'a souligné le Pr Gilles Bouvenot ⁽¹⁾, la Commission de transparence (CT) de la HAS est chargée de se prononcer sur le service médical rendu des médicaments, c'est-à-dire sur le bien-fondé de leur prise en charge ou non par la solidarité nationale. Ses avis, consultatifs, constituent une aide à la décision pour le ministre.

« La CT se prononce sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par les nouveaux médicaments, c'est-à-dire sur le degré de progrès que leur utilisation est susceptible d'induire. En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis : ASMR I, majeure, ASMR II, importante, ASMR III, modérée, ASMR IV, mineure, ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ». Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable de 1 à 5 et concourt à la fixation de leur prix, la commission de transparence de la HAS n'effectuant qu'une l'évaluation médicotechnique.

Le Pr Gilles Bouvenot ⁽²⁾ précise : *« D'une certaine manière, il faut se réjouir de l'indépendance dans notre pays, entre l'évaluation médicotechnique pure, que je représente aujourd'hui, et l'évaluation médico-économique. Ce n'est pas le cas dans d'autres pays. Il ajoute : « Le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), pour ce qui concerne l'Angleterre et le Pays de Galles, a par exemple refusé le Xalkori au motif qu'il n'est pas coût-efficace. Ce n'est pas encore le cas dans notre pays où il n'y a pas de rationnement, mais seulement des efforts, pas toujours efficaces, de rationalisation ».*

(1) Président de la Commission de la transparence, membre du collège de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie nationale de médecine, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Président de la Commission de la transparence, membre du collège de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie nationale de médecine, audition publique du 27 mars 2013.

Mme Hélène Gaumont-Prat ⁽¹⁾ observe que, d'ores et déjà, en France, « *on ne rembourse plus que les médicaments qui apportent un réel avantage par rapport aux traitements déjà en place ; leur prix est encadré. Pour les spécialités remboursables, le critère actuel est le service médical rendu (SMR), ce qui suppose pour un dossier à monter, une procédure à respecter, l'avis du comité économique des produits de santé* ».

Selon l'article R.163-3 du Code de la sécurité sociale, les médicaments sont inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L.162-17 « *au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication* ». Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste.

Chaque pays cherche à endiguer la montée en charge des nouveaux médicaments. En France, on joue le jeu du volume, avec les plates-formes de l'INCa notamment, on cherche l'indication précise en ne donnant le médicament qu'à ceux qui en ont besoin. Au Royaume-Uni, on cherche l'utilité et les médicaments anticancéreux sont très peu mis sur le marché, car cela apporte assez peu de survie, ou de vie augmentée, pour le patient. Les Allemands travaillent sur le prix lui-même et mettent un plafond de prix.

b. Des économies possibles sur les traitements inutiles

Le développement des tests et des thérapies ciblées pourraient permettre de prescrire certains traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, d'éviter des traitements inutiles, coûteux, toxiques, notamment en oncologie dans un contexte d'augmentation très rapide des dépenses de santé et de médicament. Cela pourrait freiner ou atténuer l'escalade thérapeutique et les coûts associés.

Le Pr Gilles Bouvenot ⁽²⁾ indique : « *à la Haute autorité de santé comme à l'Académie de médecine, nous partageons l'idée que les traitements ciblés ont beaucoup plus de chance d'être efficaces que les traitements standards et sont même susceptibles d'être source d'économie pour l'assurance maladie dès lors qu'on ne les prescrit qu'à des patients qui, a priori, ont toutes les chances d'y être répondeurs* ».

(1) Professeur de droit privé, Université Paris VIII, directeur du Master Propriété industrielle et industries de santé, *Réflexions sur l'étude « les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » de l'OPECST Petites Affiches*, 3 Octobre 2013, n° 198.

(2) Président de la Commission de la transparence, membre du collège de la Haute autorité de santé (HAS), membre de l'Académie nationale de médecine, audition publique du 25 juin 2013.

Néanmoins des questions doivent être posées : est-ce le traitement fonctionne ? Et pour combien de temps marche-t-il ? Car si les traitements ciblés peuvent être source d'économies dès lors que leur emploi rationnel évite tout gaspillage, encore faut-il disposer à leur endroit de règles d'arrêt, afin de ne pas prolonger inutilement leur utilisation une fois que le patient leur est devenu résistant.

Il s'agira, selon la HAS, d'estimer les performances d'un nouveau produit dans le cadre d'un parcours séquentiel ou en association à d'autres produits et pour une durée de temps limitée, au vu des résistances qui ne manqueront pas de survenir et de l'arrivée de produits encore plus nouveaux à lui associer ou à lui substituer. La connaissance des règles d'arrêt de ces traitements est indispensable.

D'après le Pr Thomas Tursz ⁽¹⁾, on sur-traite certainement un bon nombre de malades, dont le cancer n'évoluerait pas, avec trop de radio et de chimiothérapie, mais on ignore lesquels à l'avance. Or l'une des principales conséquences attendues de la nouvelle médecine sera d'éviter les traitements inutiles ou inefficaces. *« Même si nous sommes encore loin des traitements réellement individualisés pour chaque malade, de la haute couture ou du sur-mesure, il nous faut quitter l'ère du prêt-à-porter et de la taille unique pour tous et toutes ».*

2. L'impact sur l'organisation de l'assurance-maladie

L'évolution de l'assurance-maladie inquiète certains experts comme M. Didier Tabuteau ⁽²⁾ : *« philosophiquement, le modèle actuel repose sur un voile d'ignorance : tout le monde cotise au cas où. On ignore ce qui va nous arriver, on entre dans la plupart des pays d'Europe dans une assurance maladie obligatoire et solidaire et l'on cotise à proportion de ses revenus. La médecine personnalisée déchire ce voile d'ignorance et change considérablement la donne. La multiplication des informations réduit la zone d'ignorance et peut induire des effets terribles sur l'organisation de l'assurance-maladie. Des populations à risques connus plus faibles que d'autres, pourraient demander une tarification en fonction du risque ».*

L'assurance maladie est concernée par ces médicaments de niche si coûteux. Ils sont pour l'instant peu nombreux et concernent très peu de patients, mais la montée en charge est grande. L'assurance-maladie doit-elle continuer à tarifier systématiquement des produits, ou doit-elle entrer dans une réflexion sur des tarifications de protocoles, ou même de résultats thérapeutiques ? Certes, selon le Pr Laurent Degos ⁽³⁾, *« il faut promouvoir cette médecine personnalisée, mais aussi s'interroger sur le prix qu'elle représente, et essayer de conforter les*

(1) Oncologue, directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Conseiller d'État, responsable de la chaire de politique de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

(3) Ancien président de la HAS, membre de l'Académie des Sciences, audition publique du 25 juin 2013.

laboratoires pharmaceutiques à ne pas abandonner les traitements des grandes populations ».

Pour M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾, « *Si ces thérapeutiques restent à la marge, très spécialisées, localisées, elles ne modifieront pas le fonctionnement du système quand elles s'y intégreront. En revanche, si cette approche de la médecine concerne progressivement de 5, 10, 30 % du système de santé, elle produira des bouleversements considérables ».*

La médecine préventive incluse dans la médecine personnalisée apparaît comme une solution à long terme contre l'explosion des dépenses de santé car il est beaucoup moins cher de dépister et de prévenir une maladie que de la traiter lorsqu'elle s'est déclarée. « *Cela aurait aussi un impact sur le remboursement des médicaments, car il est probable qu'à l'avenir, les systèmes de la santé ne paieront plus pour des médicaments, mais pour des résultats.* », relève Mme Hélène Gaumont-Prat ⁽²⁾.

a. La restructuration de l'offre de soins

La médecine personnalisée se traduit inévitablement par une hyperspécialisation de l'offre de soins et incite à la création de grands centres nationaux, ou de centres très spécialisés. Elle pose la question de l'évolution des plateaux techniques et du système hospitalier dans son ensemble. Si elle devient une part significative de l'activité médicale, elle peut conduire à une restructuration considérable du système hospitalier et même du système de soins.

Le parcours de soins sera plus complexe dans une médecine hyperspécialisée du fait de la personnalisation des thérapeutiques ou des processus de prise en charge. On assistera sans doute à l'émergence de pôles de compétences, sur le modèle des cancéropôles avec des centres d'analyses de génétique et d'autres systèmes. « *Pour les thérapeutiques les plus complexes et les plus liées à la personne, on peut s'interroger sur la façon dont la séquence prise en charge-soins-élaboration des produits- administration au patient, s'organisera. Respectera-t-on toujours une séparation franche entre les entreprises pharmaceutiques, celles de dispositifs médicaux, et les prestataires de soins ?* », se demande M. Didier Tabuteau ⁽³⁾.

Ces évolutions se traduiront par l'émergence d'un besoin accru d'orientation médicale et d'accompagnement performant, difficile à organiser dans un système peu régulé comme le système français. Il faudra se prémunir contre la tentation d'acteurs plus ou moins bien intentionnés de tenir ce rôle

(1) *Conseiller d'État, responsable de la chaire de politique de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.*

(2) *Professeur de droit privé, Université Paris VIII, directeur du Master Propriété industrielle et industries de santé, Réflexions sur l'étude « les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » de l'OPECST Petites Affiches, 3 Octobre 2013, n° 198.*

(3) *Conseiller d'État, responsable de la chaire de politique de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.*

d'accompagnement par le coaching ou le conseil à des fins purement économiques. Qui sera à l'origine de l'orientation du patient ? Le médecin généraliste et/ou le médecin référent ? Sera-t-il chargé du suivi du patient qui consultera dans de grands centres spécialisés ?

La médecine personnalisée remet en cause des frontières traditionnelles, les distinctions prévention-soins, actes-produits, médicaments-dispositif médical. Ces frontières, ces concepts structurent l'organisation administrative et juridique du système de santé en France et fonde les définitions, les processus d'autorisation, de contrôle, d'évaluation figurant dans le code de la santé publique ou de la sécurité sociale. « *Il faudra donner un statut juridique ou administratif à des pratiques beaucoup plus complexes que celles auxquelles nous étions habitués, et c'est toujours difficile* », souligne M. Didier Tabuteau.

b. Résister à la tentation d'une assurance-maladie conditionnelle.

Plus on multiplie les informations sur la connaissance du risque et les moyens d'y pallier, plus la tentation de lier l'assurance-maladie au comportement du patient sera forte : le risque de remise en cause de la médecine de solidarité entre les biens portants et les malades risque d'augmenter, dans une période de contraintes fortes sur l'assurance-maladie. Plus le comportement individuel, le suivi personnel en temps réel de la prévention sera possible, étayé scientifiquement, diffusé publiquement, plus pourra exister la tentation de lier la prise en charge aux risques connus et aux comportements des patients.

Cette assurance maladie conditionnelle était jusqu'à présent extrêmement restreinte en France. Le droit des affections de longue durée (ALD) permet depuis longtemps de subordonner la prise en charge à 100 % à des conditions d'observance et de comportement et de la supprimer si elles ne sont pas respectées. Mais en pratique ce n'est pas utilisé.

Cependant on observe déjà à l'étranger des assurances privées qui personnalisent la tarification du risque et évoluent en fonction du risque et de l'observance du traitement par le malade. Certains systèmes introduisent un lien entre le comportement et la prise en charge, ce qui est porteur de très profondes inégalités sociales et socioculturelles. Si elles ne sont pas prohibées, ces pratiques se développeront. Cela est d'autant plus inquiétant que ces processus conduisent à la banalisation et la dissémination des centres utilisateurs et détenteurs de données sensibles. Les transferts d'informations multiplieront les risques d'atteinte au secret des données médicales.

Il faudra donc mesurer ce qui est supportable par l'assurance-maladie, s'orientant vers une approche bénéfice/risque raisonnable, ce qui est le plus utile en termes de santé publique explique M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾.

(1) Conseiller d'État, responsable de la chaire de politique de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

III. GARANTIR L'ÉQUITÉ ET L'INFORMATION DES CITOYENS FACE AUX ENJEUX ETHIQUES DE LA MEDECINE PERSONNALISEE

Le potentiel de la médecine personnalisée et notamment de la pharmacogénomique ne pourra se réaliser que si les chercheurs peuvent avoir accès à l'information génétique de nombreux individus dans des essais cliniques de grande envergure, ciblés sur tel ou tel type de maladie.

Quand on disposera de tests prédictifs ou de marqueurs biologiques suffisamment convaincants au niveau scientifique, nombre de questions devront être soulevées souligne M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾. Quand effectuer les tests ? À quel âge ? Avec quelle périodicité ? Pour quelle partie de la population et avec quelle prise en charge ? Quel sera l'accès à la prévention pour quel coût, sachant que la prévention précoce pourrait être efficace, mais qu'il ne faudrait pas pour autant inquiéter les patients inutilement ? Or, d'ores et déjà une partie de ces questions se pose, car le rôle des tests génétiques à valeur prédictive s'accroît. La médecine prédictive passe d'abord par un calcul de surplus de risque d'avoir une maladie par rapport à la population générale.

Le déclenchement d'une pathologie n'est pas systématique : elle est conditionnée par l'exposition à des facteurs environnementaux et/ou comportementaux spécifiques.

A. L'IMPACT DU RECOURS AUX TESTS GENETIQUES

Toute médecine diagnostique comporte une dimension prédictive car elle s'intéresse à l'évolution d'une maladie. Le concept de médecine prédictive qualifie la médecine ayant pour but de détecter une prédisposition biologique à une maladie, afin de retarder, d'atténuer, voire d'empêcher son apparition. Cette médecine préventive personnalisée repose le plus souvent sur l'identification de variations génétiques, qui signalent une susceptibilité individuelle à déclencher une maladie dans un environnement donné. En 1997, le film « Bienvenue à Gattaca » décrivait une société où les choix de vie sont orientés, voire conditionnés par les facteurs de risques génétiques déterminés à la naissance. Quinze ans plus tard, même si la réalité n'a pas rejoint la fiction, les progrès considérables accomplis en matière de connaissance du génome ont rendu plus crédibles les projets d'une médecine dite prédictive.

Elle s'applique aux maladies polygéniques (dues à plusieurs gènes) et poly-factorielles (certains facteurs du milieu ambiant influencent leur développement). Il s'agit d'affections relativement communes comme le diabète, l'hypertension, les maladies cardio-vasculaires ou encore la maladie d'Alzheimer. La médecine personnalisée inclut largement la médecine prédictive ou de prévision dans son champ. Largement fondée sur l'analyse génétique, elle conduit

(1) Conseiller d'État, responsable de la Chaire de politique de santé de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

à un recours large aux tests génétiques, ce qui induit des interrogations d'ordre éthique et sociétal que vos rapporteurs ont abordées en 2008 dans le cadre de l'OPECST lors de l'évaluation de la loi relative à la bioéthique ⁽¹⁾ et au cours de l'audition publique organisée en 2011 par MM. Claude Birraux et Jean-Louis Touraine dans le cadre de l'OPECST sur les maladies monogéniques ⁽²⁾. Les interrogations, observations et recommandations faites alors restent encore d'actualité alors même que l'usage des tests s'étend.

1. Les tests génétiques, outils d'une médecine prédictive

À mesure que l'accès au séquençage à haut débit, voire à très haut débit se développe, le recours aux tests génétiques tendra à s'accroître. Qu'on vise à prédire l'apparition d'une pathologie, à personnaliser la prescription d'un traitement, ou encore à favoriser la prévention de la pathologie anticipée, le développement de ces analyses génétiques conduit à une individualisation croissante des soins et de la prévention des maladies ; mais ces analyses suscitent un questionnement éthique et exigent une vigilance quant à leurs impacts sur l'individu et la société.

En effet, comme le rappelle le Pr Axel Kahn ⁽³⁾ : « *L'idée selon laquelle un gène code un destin est une idée fautive, qui procède d'une méconnaissance du gène. Un gène code des propriétés d'une cellule, ou, si l'on connaît parfaitement le jeu des gènes travaillant ensemble, les propriétés d'un organisme. Aussi le destin est-il la résultante d'un être vivant qui dispose de propriétés données, confrontées à un environnement qui lui, n'est pas génétiquement déterminé* ». Pour autant, on constate un recours accru aux tests génétiques dans le cadre de la prévision.

a. Le recours accru aux tests génétiques

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave ⁽⁴⁾ a insisté sur l'augmentation du nombre de tests génétiques pratiqués en France : « *On compte en 2012 en France 82 756 tests de cytogénétique et 416 767 tests de génétique moléculaire, qui couvrent aujourd'hui plus de 1 500 maladies. Il est intéressant de se reporter en 2009, car ces tests couvraient simplement à peu près 1000 maladies. Il s'en est rajouté un peu plus de 500, et surtout les tests de génétique moléculaire étaient seulement 271 330* ». Elle constate une augmentation vertigineuse du nombre de tests entre 2009 et 2012. 228 laboratoires réalisent ces tests, et adressent régulièrement leurs rapports d'activité à l'Agence de la biomédecine. Ces chiffres

(1) Rapport d'évaluation de MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, AN n° 1325 et Sénat n° 37, janvier 2008.

(2) Rapport de MM. Claude Birraux et Jean-Louis Touraine, députés, AN n° 4484 et Sénat n° 490, Les maladies monogéniques : état des lieux, compte-rendu de l'audition publique du 7 juin 2011 et de la présentation des conclusions le 25 janvier 2012

(3) Directeur de recherche à l'INSERM, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST, audition publique du 25 mars 2013

(4) Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, audition publique du 25 juin 2013.

éloquents montrent clairement un engouement nouveau du public pour la connaissance des déterminants de santé, qu'ils soient génétiques ou autres.

Dans de nombreux cas, l'apport de ces examens est selon Mme Prada-Bordenave, considérable et l'avantage individuel précieux, car il permet de proposer des traitements préventifs et une hygiène de vie limitant le risque. Ainsi dès qu'un test est inscrit à la nomenclature, cela se traduit par une augmentation au décuple du nombre de prescriptions. Cependant, l'interprétation d'une mutation pathogène par rapport à une simple variation du génome reste complexe car cette notion évolue au fur et à mesure de l'avancée des connaissances.

i. L'accès à des tests génétique des personnes asymptomatiques

Pour des personnes malades, une analyse génétique conduit à un diagnostic. Cependant, certaines personnes considérées comme patients, ne sont pas vraiment malades ou n'ont aucun signe pathologique, tels les membres de la famille de la personne qui se présente spontanément pour une maladie.

Certaines personnes sont asymptomatiques, mais une analyse génétique révélera un risque de transmission à la descendance pouvant conduire à un conseil génétique, si un projet parental existe. Parmi les personnes asymptomatiques, certaines sont pré-symptomatiques car elles ont dans leur génome la trace d'une maladie déjà présente qui se révélera plus tardivement, mais avec certitude dans le futur. Les tests pré-symptomatiques sont réalisés au sein d'une équipe pluridisciplinaire, dans le cadre d'un protocole. En France, l'équipe est déclarée, et le médecin délivre une attestation certifiant qu'il a délivré des informations à la personne concernée et a recueilli son consentement.

Des tests de prédisposition peuvent être prescrits à une personne totalement asymptomatique pour déterminer un facteur de risque de développer une maladie avec une forte probabilité. On identifie un risque élevé mais inférieur à 100 %, de développer la maladie dans le futur car l'anomalie génétique identifiée est nécessaire mais pas suffisante pour avoir cette pathologie. Pour être légitimes, les tests de prédisposition doivent révéler un risque supérieur aux influences environnementales, et face auquel une action préventive ou curative est possible. C'est le cas par exemple des gènes de prédisposition aux cancers du sein familiaux (BRCA1 et BRCA2).

Des tests de susceptibilité sont proposés à des personnes asymptomatiques qui se portent bien pour déterminer leur facteur de risque d'être malades. Pour elles, le risque est faible, parfois très faible. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire, ni suffisante pour avoir la maladie. L'utilité médicale des tests n'est alors pas établie.

Selon le Pr Florent Soubrier⁽¹⁾, « *on peut réaliser des tests de confirmation de la maladie, chez une personne qui a déjà des symptômes, et chez qui on va découvrir une maladie héréditaire et l'identifier, on peut réaliser des tests prédictifs chez un apparenté, ou des tests prénataux, pour une maladie génétique de l'enfant avec des symptômes particulièrement sévères et des dépistages néonataux* ».

La prescription de test dans un cadre médical est faite pour une personne qui veut savoir si elle est porteuse d'une anomalie génétique, et ceci s'effectue en France il existe dans un cadre juridique bien précis.

ii. L'encadrement des tests en France : le rôle de l'Agence de la biomédecine (ABM) et de la Haute autorité de santé (HAS)

La loi règlemente le recours aux examens génétiques, leur prescription, le rendu des résultats ; on notera que le terme « test » n'est pas utilisé dans la loi. Ces dispositions introduites pour la plupart d'entre elles par la loi relative à la bioéthique de 2004 ont été peu modifiées par la loi de 2011, sauf en ce qui concerne l'information de la parentèle. Elles figurent aux articles 16-10 à 16-13 du code civil et L. 1131-1 et suivants du code de la santé publique. Des sanctions pénales sont édictées dans les cas de recours à ces techniques, hors du cadre légal (articles 225-25 et suivants du code pénal). L'article 16-13 du code civil pose le principe que « *Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques* ». L'article 16-10 du code civil précise les finalités auxquels doivent répondre de tels examens et les modalités de consentement exigé.

Les articles L.1131-1 et suivants du code de la santé publique, après avoir renvoyé aux dispositions du code civil, pour rappeler les modalités de recueil du consentement (préalable, exprès et écrit), et de l'information de la personne concernée par l'examen, consacre la compétence de l'Agence de la biomédecine pour délivrer l'agrément aux praticiens habilités à procéder aux examens des caractéristiques génétiques.

L'article L.2131-1 du même code précise les conditions du recours au diagnostic prénatal (DPN) dont le but est de détecter, in utero chez l'embryon ou le fœtus une « *affection d'une particulière gravité* ». Il s'effectue dans des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN).

Dès 2008⁽²⁾ nous constatons que la législation ne pouvait pas être la même si l'usage des tests génétiques devient commun ou s'il ne concerne qu'un très faible pourcentage de la population. Nous observions que le Comité consultatif national d'éthique, CCNE comme l'Agence de la biomédecine,

(1) Responsable du département de génétique du groupe hospitalier de la Pitié- Salpêtrière- Charles Foix, audition publique du 25 juin 2013.

(2) MM Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés, rapport d'évaluation de la loi relative à la bioéthique, AN n° 1325 - Sénat n° 407.

s'inquiétaient du développement très rapide de l'analyse du génome humain et de la multiplication de tests génétiques en libre accès sur Internet qualifié de « génétique récréative », et dont on ne peut pas garantir la fiabilité.

La loi relative à la bioéthique a confié à l'Agence de la biomédecine un une mission générale en matière de génétique (article L.1418-1 du code de la santé publique), et un rôle particulier sur la réflexion en amont et l'élaboration d'un arrêté de « *bonnes pratiques applicables à la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales* » (article L.1131-2 du même code). Cependant, d'autres autorités publiques interviennent : la Haute autorité de santé (HAS), l'Institut national du cancer (INCa) pour le cancer, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le contrôle de la qualité des dispositifs médicaux car les tests génétiques sont des dispositifs médicaux de diagnostic in-vitro au sens des textes.

Le champ de compétence de l'Agence de la biomédecine se concentre sur la mise en œuvre de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle, ce qui couvre tout un champ de l'histoire d'un individu, parfois avant même son commencement, puisque le diagnostic préimplantatoire est pratiqué avant la grossesse, et le diagnostic prénatal en cours de grossesse. L'article R. 1131-4 du code de la santé publique prévoit que : « *Préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille* ». Ce code fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

L'Agence de la biomédecine a élaboré, en liaison avec la Haute autorité de santé, un arrêté en mai 2013 ⁽¹⁾ définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Ce texte rappelle que l'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs, qu'une importance particulière doit être accordée à l'information, au consentement, aux modalités de rendu d'un résultat notamment pour toutes les découvertes incidentes, et tous les variants qui n'ont pas de portée, ou dont on ignore l'impact. L'arrêté insiste sur le fait que les caractéristiques de génétique constitutionnelle sont définitives, et que les résultats ont des conséquences non seulement pour le patient mais aussi pour sa famille.

Ainsi les examens génétiques ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et sont souhaités par le patient. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni sa prescription, ni sa réalisation. Cependant, la prescription n'est pas soumise à des restrictions, elle doit être effectuée par

(1) Arrêté du 27 mai 2013, Journal officiel du 7 juin 2013 - JORF n° 0130 du 7 juin 2013, page 9469.

quelqu'un qui connaît la maladie et ses aspects génétiques, éventuellement un médecin spécialiste, car l'apport d'un test de susceptibilité est variable, souvent mineur, et contribue assez peu, à la prise en charge de la personne. On a attiré l'attention des prescripteurs sur la retenue dont ils doivent faire preuve.

iii. La transmission des résultats et le conseil génétique

La loi française encadre particulièrement la prescription, la réalisation et le rendu des résultats de tests génétiques. Cet encadrement vise à protéger les patients et à leur assurer l'information nécessaire, notamment par la mise en place de consultations pluridisciplinaires pour les patients asymptomatiques.

La transmission du résultat est très importante, elle doit être faite par le prescripteur et non pas être envoyée par courrier et l'on doit toujours prévoir un accompagnement psychologique, à la différence de ce qui se passe pour les tests en libre accès par Internet pour lesquels le résultat n'est ni rendu par un médecin, ni accompagné d'une explication, ou d'un suivi psychologique, alors que cela peut être souhaité et s'avérer nécessaire.

En effet point 4 de l'arrêté précité définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales intitulé « Communication du résultat » définit avec précision les modalités de communication du résultat au patient : *« Le résultat d'un examen génétique ne doit pas être directement communiqué au patient par le laboratoire de biologie médicale mais par le prescripteur. Il s'agit d'une dérogation à l'article L.6211-2 du code de la santé publique – issu de l'ordonnance Ballereau – . Les modalités de communication de ce résultat doivent être préalablement définies, notamment au cours de la consultation qui a donné lieu à la prescription. La personne peut exprimer, par écrit, sa volonté d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic conformément à l'article L.1131-1-2 du code de la santé publique ».*

« La communication du résultat par le prescripteur est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée. Elle doit s'accompagner d'information sur les conséquences pour l'individu ; les conséquences familiales du résultat de l'examen (complète les informations données en amont) ; les modalités d'information de la parentèle (complète les informations données en amont) ; le cas échéant, la transmission du résultat au responsable du centre d'assistance médicale à la procréation si la personne a fait don de ses gamètes ou appartient à un couple dont les embryons ont été destinés à être accueillis ; une copie du résultat du laboratoire de biologie médicale doit être donnée au patient ».

Le point 7.2 sur intitulé « le compte rendu » précise que *« Le laboratoire qui réalise l'examen de génétique doit transmettre le résultat et le compte rendu au prescripteur. Dans la situation où plusieurs laboratoires interviennent pour la réalisation des examens génétiques (travail en réseau), le laboratoire qui rédige le*

compte rendu et rend le résultat au prescripteur en transmet une copie aux autres laboratoires impliqués (laboratoire ayant reçu initialement le prélèvement ainsi que les laboratoires ayant participé au diagnostic). C'est le LBM (laboratoire de biologie médicale) qui a réalisé le prélèvement qui demeure responsable de l'examen et doit communiquer le compte rendu au prescripteur ».

Le conseil génétique, implique une information du patient précise et comprise par lui-même et toute la famille. Il faut également recueillir correctement les consentements des membres concernés de la famille, mettre en place un suivi, voire une prise en charge, éventuellement proposer des diagnostics préimplantatoires (DPI), et des diagnostics prénataux (DPN), et enfin protéger les données de santé.

Ainsi l'évolution rapide des technologies doit s'accompagner de la volonté d'assurer aux patients une information fiable sur les bénéfices attendus des examens génétique pour leur permettre de faire la différence entre des examens génétique prescrits dans un contexte médical et cette sorte de génétique récréative que suscite les tests en libre accès sur Internet.

b. Des tests génétiques en libre accès sur Internet : une tendance à la biologisation ?

« Le phénomène de la mise à disposition sur Internet d'une génomique dite personnalisée fait écho semble-t-il à une autre pratique déjà bien installée celle de la promotion de produits pharmaceutiques directement auprès du consommateur plutôt qu'auprès des professionnels de santé », observent P. Ducournau, A. Cambon-Thomsen et E. Rial-Sebag⁽¹⁾. Dans un article intitulé *« Tests génétiques en accès libre sur Internet - Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux »*, ils recensent, en 2011, 42 sites proposant des analyses génétiques avec des sociétés comme *23andMe*, *DecodeMe*, *Navigenics* très présentes en Europe sur le marché des tests génétiques individuels sur Internet.

Ces entreprises étudient le génome pour en déduire les risques de développer une vingtaine de maladies courantes pour lesquelles des facteurs génétiques ont été identifiés. *23andMe* et *DecodeMe* proposent également à leur client de retracer leur généalogie, de comparer son information génétique à celle de proches, d'amis, de vedettes, pour une mise en réseau sur Internet par le biais de réseaux sociaux encore inédits. Rappelons que *23andMe* est une filiale de *Google* qui s'est lancé en septembre 2013 avec la création de *Calico* dans la lutte contre le vieillissement à l'aide de l'usage des biotechnologies et du séquençage à très haut débit. Il est ainsi à la source de données personnelles de santé et peut-être en mesure de les domestiquer certes pour lutter de façon personnalisée contre la maladie, mais aussi pour créer des banques de données.

(1) *Tests génétiques en accès libre sur Internet - Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux*, Pascal Ducournau, Pierre-Antoine Gourraud, Emmanuelle Rial-Sebbag, Alexandre Bulle et Anne Cambon-Thomsen, *médecine/sciences* 27 (1) 95 (2011).

i. Le mode de fonctionnement

Les trois sociétés fonctionnent de la même façon. Le Dr Catherine Bourgrain ⁽¹⁾ a expliqué que pour trois ou quatre génomes par 24 heures, si on cible une certaine catégorie de mutations pour un panel de 90 maladies par exemple, il existe des tests disponibles sur Internet. Ces tests proposent pour 100 ou 200 dollars de rechercher les mutations les plus fréquentes, ce qui est finalement assez rapide, les machines existant à l'étranger pour traiter l'information en quantité.

En pratique, le client reçoit un kit pour racler quelques cellules de sa paroi buccale. Les sites ne sont pas en mesure de vérifier si le prélèvement appartient à celui qui l'envoie ou s'il l'a effectué pour un tiers avec ou non son accord. Le client effectue lui-même la démarche sans intermédiaire médical. « *Pour devenir de véritables acteurs de notre propre santé* ». Il s'agit de responsabiliser la personne dans la prise en charge de sa santé. On part du postulat que des informations personnalisées ne peuvent qu'influencer positivement le comportement sanitaire de ces personnes et les inciter à utiliser au mieux les « *potentialités de leur génome* ». On ignore si ces sites offrent des garanties de confidentialité sur les données sensibles qu'ils engrangent sur les caractéristiques génétiques de leur client.

ii. Des résultats transmis sans encadrement

Une fois le l'examen réalisé, l'information est engrangée dans une base de données sécurisée par la société. Au bout d'un mois, le client accède par Internet à ses informations personnalisées, qui seront mises à jour au gré des nouvelles découvertes scientifiques. Ces tests qui sont généralement des tests de susceptibilité peuvent être dangereux, car en dehors de tout cadre, on tend à faire croire aux personnes qui les utilisent qu'elles ne risquent pas de développer telle ou telle maladie ou, à l'inverse, on les angoisse à tort sur d'autres pathologies dont elles ne seront pas atteintes.

Certains sites rendent en plus des résultats de prédisposition ou de diagnostic (cancer du sein, mucoviscidose) sans l'encadrement médical et psychologique indispensable pour ce type d'annonce. Le plus souvent, les résultats sont fournis sous forme brute, sans aucun moyen d'en décoder le véritable sens pour chaque individu. Or, la majorité des pathologies évoquées mettent en jeu plusieurs gènes et de nombreux facteurs, notamment environnementaux. La valeur prédictive de ces tests n'est donc que relative. La révélation brutale d'un pronostic défavorable peut modifier la perception que l'individu se fait de son existence, indépendamment de l'imprécision et du caractère aléatoire du pronostic, ensuite elle pourrait modifier la perception que la société ou les autres individus se feront de lui si cela est connu. Les généticiens français de la société de génétique humaine ont dénoncé vigoureusement ces démarches.

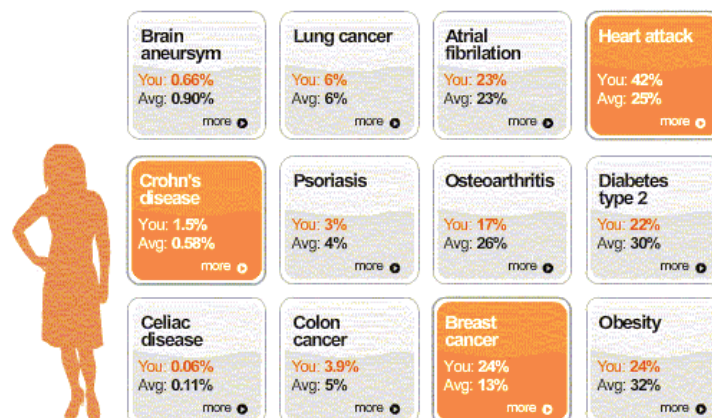
(1) *Chargée de recherche en génétique humaine et statistique à l'INSERM, audition publique du 25 juin 2013.*

Selon eux, ces pratiques sont mensongères car, d'une part, les calculs de risques que l'on peut faire en utilisant uniquement l'information génétique sont totalement faussés à cause du manque de prise en compte de tous les facteurs environnementaux, et d'autre part, les résultats bruts communiqués en pourcentages de prédispositions à une collection de maladies ne sauraient avoir de sens sans être accompagnés du commentaire éclairé d'un médecin généticien.

Ainsi que le constate M. Didier Tabuteau ⁽¹⁾, « ces sociétés ne peuvent qu'alimenter les perspectives fantasmées ou réelles de la génétique et générer une espèce d'hypocondrie collective dangereuse pour le bien être de l'individu, mais également pour le fonctionnement de la société, le fonctionnement du système d'assurance-maladie et du système de santé ». Ces dérives anxieuses justifient pleinement la mise en place du site de références sur la génétique suggéré par le Pr Axel Kahn ⁽²⁾ sur le modèle de celui annoncé par l'Agence de la biomédecine, auprès duquel le public pourrait vérifier la pertinence des informations obtenues avec des pratiques mercantiles et être mis en garde contre les risques d'atteinte à la vie privée.

L'article précité paru dans Médecine/Sciences en janvier 2011 essaie de cerner les motivations de ceux qui y recourent. Les auteurs constatent une tendance de nos sociétés à placer la santé et la longévité au panthéon des valeurs ; ces démarches répondent à une anxiété et un désir de maîtrise. Selon eux se développerait une volonté d'être acteurs et auteurs de décisions de santé

La figure ci-dessous donne un exemple de résultat de test en libre accès. En orange, les pathologies pour lesquelles l'individu (« you ») a un surplus de risque par rapport à la population générale (« avg ») ⁽³⁾.



(1) Conseiller d'État, responsable de la chair de santé publique de l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Ancien président de l'Université Paris-Descartes, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST, audition publique du 27 mars 2013

(3) Sources Médecine prédictive : les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables : note n° 289 du centre d'analyse stratégique, octobre 2012.

Mme Simone Bateman ⁽¹⁾ s'interroge également sur l'impact des tests « *direct to consumer* » dont le bien-fondé est remis en cause « *Doit-on restreindre l'accès aux tests au seul contexte médical ? Quelles raisons avons-nous de le restreindre ou non ? Quelle est la qualité du conseil qui est donné aux personnes qui vont faire ces tests ?* ». La soif d'information biologique sur soi est sans limite. L'enjeu est de savoir sur quoi l'on fonde la limitation et à qui laisse-t-on le soin de donner l'information accompagnant des tests éventuellement disponibles.

Les tests génétiques produisent de l'information génétique : ils renforcent en quelque sorte des tendances lourdes de nos sociétés à revendiquer un droit individuel à l'information que favorisent Internet et le développement des réseaux sociaux. À partir du moment où la possibilité de connaître l'information existe, l'accès à cette dernière fait l'objet d'une revendication, malgré la nécessité d'accompagnement de l'information génétique. Mais les choses ne se passent pas toujours ainsi et l'on voit poindre une « automédication génétique », les patients disposant d'un droit à l'information sur leur santé et pouvant aussi exiger que des tests soient disponibles. Nous sommes dans la société de l'Internet ; ce qui est interdit ou indisponible en France n'est guère difficile à obtenir dans les pays voisins où des possibilités d'accès supplémentaires existent.

iii. Une régulation difficile à mettre en œuvre : la réforme de la directive européenne sur les dispositifs médicaux

Il suffit d'utiliser Internet, voire de lire la presse quotidienne pour apprendre l'existence de laboratoires étrangers qui proposent des tests : tests de paternité, analyses génétiques destinées à satisfaire la curiosité de chacun sur ses origines familiales, les diverses migrations de sa famille afin de construire sa lointaine généalogie, tests de susceptibilité à telle ou telle maladie (cancers, maladies neurodégénératives, *etc.*). On constate une attirance à l'égard de cette information génétique, toujours considérée comme solide, parce que basée sur des structures scientifiques.

Corollaire de cette évolution, une attention croissante au niveau national et européen s'est portée sur l'encadrement de l'ensemble des « activités » de génétique. Les préoccupations essentielles se situent à trois niveaux : la qualité des tests génétiques, les conditions d'utilisation des tests génétiques, l'utilisation des résultats de ces tests.

● *En Europe*

Or la situation est très hétérogène dans les pays d'Europe. Peu de pays disposent d'une législation spécifique, comme l'Autriche, ou plus récemment la Suisse et le Portugal. On trouve parfois des dispositions concernant les tests génétiques dans des lois couvrant le champ général de la bioéthique, comme en

(1) Sociologue, directrice de recherche au CNRS, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (CERMES3) CNRS UMR8211/Université Paris-Descartes/EHESS/Inserm U988, audition publique du 25 juin 2013.

France, ou relatives aux droits des patients, comme au Danemark, ou encore à la protection des données, comme en Allemagne. Toutefois, ces dispositions ne définissent pas toujours un cadre juridique complet pour les tests génétiques.

Cependant, dans la plupart des pays, des lignes directrices ont été développées par différents secteurs, notamment les sociétés de génétique humaine ou de cliniciens généticiens. Quelques pays ont, par ailleurs, mis en place des instances consultatives chargées de conseiller le gouvernement sur les questions ayant trait à la génétique tels le Royaume Uni, l'Autriche, et l'Espagne. Aucun des instruments juridiques en vigueur dans les différents pays d'Europe ne s'applique en dehors des frontières nationales, et notamment ne couvre les offres commerciales accessibles sur Internet qui sont proposées par des laboratoires situés en dehors de ces pays, majoritairement aux États-Unis.

Les tests génétiques sont considérés couverts par la Directive 98/79/CE, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. La Directive porte essentiellement sur les aspects de sécurité et de qualité et ne traite pas des conditions d'utilisation des tests génétiques, ni de celles de leurs résultats. Les exigences définies par la Directive varient selon le niveau de risque présenté par les dispositifs concernés. Or, les tests génétiques y sont généralement considérés comme présentant un niveau de risque peu élevé, pour lesquels les procédures d'évaluation de la conformité peuvent, en règle générale, rester sous la responsabilité du fabricant.

Toutefois le 26 septembre 2012, la Commission européenne a publié deux textes de révision des directives européennes sur les dispositifs médicaux qu'elle a soumis au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne. Ces deux propositions de règlements européens viendront remplacer les directives actuellement en vigueur (90/385/CEE – 93/42/CEE – 98/79/CE). Elles pourraient être adoptées en 2014 et mises en application entre 2015 et 2019. La Commission souhaite accroître le niveau de la protection de la santé humaine et de sécurité et renforcer les exigences relatives à la preuve clinique en fonction du risque. Elle prévoit un chapitre sur les exigences des évaluations cliniques, et le renforcement de la surveillance post-commercialisation ainsi qu'un chapitre sur la traçabilité de tous les dispositifs.

D'autres initiatives ont été prises au niveau européen, comme celle d'*Eurogentest* qui est un réseau européen d'excellence dans le domaine des tests génétiques, dans le but d'harmoniser et d'améliorer la qualité générale des services génétiques en Europe.

- *Aux États-Unis,*

Selon Mme Mathilde Reynaudi⁽¹⁾, ces questions sont débattues en témoignent les débats induits par les propositions de certaines universités américaines comme Berkeley et Stanford, à leurs étudiants de bénéficier d'un test génétique pour moins de 50 dollars au cours l'année scolaire 2011-2012. À cette offre était associée un module de cours « *Genomics and personalized medicine* » dont l'objectif était de débattre des enjeux éthiques, de l'encadrement juridique, des limites et des bénéfices potentiels des tests. Ce cours était destiné aux étudiants médecins, aux doctorants chercheurs en génétique humaine et plus généralement à toute personne intéressée par la médecine prédictive.

Des professeurs et plusieurs groupes de recherche et de réflexion ont alerté les universités des potentielles retombées négatives d'un tel programme, qui semblaient cautionner l'achat de tests en vente directe. Cependant dans certaines universités américaines, il est proposé aux étudiants en médecine et en génétique de séquencer eux-mêmes leur propre génome. En fait, la loi varie d'un État à l'autre, la loi californienne sur les tests biologiques interdit que ceux-ci soient réalisés en dehors d'une prescription médicale.

- *Des normes internationales*

Sur les aspects éthiques relatifs aux tests génétiques, le seul texte juridique international contraignant est la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe, dite Convention d'Oviedo (STE n°164, 4 avril 1997) qui établit un certain nombre de principes fondamentaux s'appliquant aux conditions d'utilisation des tests génétiques et de leurs résultats. Elle limite notamment l'utilisation des tests génétiques prédictifs de maladie aux seules fins médicales ou de recherches médicales et interdit toute forme de discrimination à l'encontre d'une personne sur la base de son patrimoine génétique.

Sur la base de ces principes, le comité directeur pour la bioéthique (CDBI) du Conseil de l'Europe a élaboré un nouvel instrument juridique, complétant les dispositions de la Convention dans le domaine spécifique des tests génétiques à des fins médicales : le Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif aux tests génétiques à des fins médicales Strasbourg, du 27 novembre 2008 (STCE n° 203)⁽²⁾.

Ce protocole porte notamment sur l'information et le consentement préalable, le conseil génétique ; il établit des règles générales pour la conduite des tests génétiques, des règles de protection de la vie privée, et assure le droit à l'information recueillie au moyen de tests génétiques. La France qui fut très active

(1) *Chargée de mission au Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP), audition des rapporteurs du 20 décembre 2013.*

(2) <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/html/203.htm>

lors de son élaboration, l'a signé le 13 décembre 2011 quand elle a enfin ratifié la convention d'Oviedo, mais elle ne l'a pas encore ratifié. Ce Protocole n'est pas encore en vigueur car sur sept États qui l'ont signé, trois seulement l'ont ratifié et son entrée en vigueur est soumise à cinq ratifications. La France s'honorerait à le ratifier ce serait un signal fort.

Le recours à des tests de susceptibilité sur Internet est difficile à réguler, les personnes qui les effectuent n'ont aucune garantie de qualité et de confidentialité ; elles s'obtiennent des résultats difficiles à interpréter parfois inutilement anxiogènes. Le développement de ces examens engage d'importants intérêts financiers, alors que les conséquences individuelles de l'annonce d'une susceptibilité génétique soulèvent de nombreuses questions.

Selon la HAS et l'ABM, il faut déployer un effort de formation et d'information pour porter à la connaissance des professionnels et du public les conséquences délétères du recours à des tests sans encadrement, hors de toute utilité clinique avérée et de contrôle de qualité bien documenté. C'est aussi l'avis de vos rapporteurs.

c. La problématique de la prédiction

La valeur prédictive des tests et son impact est débattue de manière récurrente.

i. La précision et la fiabilité des technologies

Pour le Dr Catherine Bourgain⁽¹⁾, le développement des tests pose des questions sur la précision technologique et la fiabilité des analyses. Dans quelle mesure les outils disponibles permettent-ils de détecter avec une bonne fiabilité la présence de mutations ? Est-on sûr de ce que l'on détecte ? Ne risque-t-on pas des erreurs de technique ? On sait effectivement que celles-ci sont assez nombreuses. Les valeurs de pénétrance employées jusqu'ici, c'est-à-dire la probabilité de tomber malade pour les personnes porteuses de ces mutations, sont-elles fiables ? Elle constate : « *En analysant un nombre croissant de personnes qui ne sont pas malades, on se rend compte que, dans certains cas, des individus porteurs de mutations, parfois en double dose, auraient dû être considérés comme malades alors qu'ils n'ont pas développé la maladie* ». L'essor de ces technologies interroge aussi notre capacité à bien mesurer les risques, même dans le cas de maladies censées avoir un très fort déterminisme du point de vue génétique.

Quant aux maladies multifactorielles qui résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement, au sens le plus large de ce terme, c'est-à-dire couvrant à la fois la vie fœtale et tous les facteurs non génétiques, des mesures de composante génétique sont souvent mises en avant dans les débats pour justifier les mesures de risque basées sur la seule génétique.

(1) *Chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM, audition publique du 25 juin 2013,*

Quand on mesure l'héritabilité, on estime que, pour telle maladie, cela vaut la peine de rechercher des facteurs de risque génétique, car l'héritabilité de cette maladie atteint 30 % ou 40 %.

ii. Les débats autour de l'héritabilité

La notion d'héritabilité est extrêmement discutée dans la communauté scientifique, parce qu'elle présuppose l'absence d'interaction entre les effets génétiques et les effets environnementaux ; or on sait pertinemment que c'est faux. Le génome d'un individu, selon l'environnement dans lequel celui-ci sera plongé tout au long de sa vie, aura un risque très différent d'induire telle ou telle pathologie.

Face à un génome entier en séquence, ou bien un exome, on dispose de capacités très variées d'interprétation des différents points de ce génome ou exome. On sait générer toute une série d'informations sans savoir les interpréter.

À propos de cette prédictivité, le Dr Anne Cambon-Thomsen ⁽¹⁾ citait une phrase du Pr Didier Sicard, ancien président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) : « *La médecine s'engouffre dans cette prédiction en pensant que plus on prédira un risque, moins il aura de chances de survenir. Il existe une confusion permanente entre l'usage que l'on fera de cette prédiction et la prédiction elle-même* ».

Elle s'interroge : « *peut-on considérer, réguler, expliquer tout type de test génétique, de biomarqueur, de la même façon ? La réponse est négative* ». Selon elle, l'information génétique peut être classée dans une catégorie un jour donné et puis se retrouver le lendemain dans une autre catégorie car on disposera d'un peu plus d'informations sur l'environnement, sur les interactions, ou bien parce qu'on aura progressé dans la capacité à interpréter certains domaines du génome. Aussi l'information génétique est-elle à prendre en considération avec d'autres biomarqueurs, en tenant compte notamment de la dimension familiale de cette information, ainsi que de la dimension de catégorie ou de groupe.

Le Pr Jean-Claude Ameisen ⁽²⁾ présente ainsi la prédiction : « *Elle n'est jamais qu'une extrapolation du passé. Si les conditions changent, les mêmes relations de causalité n'induiront pas les mêmes conséquences. Encore une fois, la prédiction consiste à inclure le patient dans un groupe, sans prendre spécifiquement en considération son avenir. On écrase l'avenir, dans la mesure où on donne un poids démesuré à une forme de prévision, par rapport à l'ensemble des autres événements imprévisibles* ». Il s'interroge « *Dès lors, libère-t-on, augmente-t-on le degré de liberté de la personne, ou risquons-nous de*

(1) Directrice de recherche au CNRS UMR U 1027 « Épidémiologie et analyses en santé publique » de l'INSERM, et de l'Université de Toulouse 3 Paul Sabatier, responsable de l'équipe Génomique, biotechnologies et santé publique, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Président du CCNE, audition publique du 25 juin 2013.

l'enfermer ? Que fait-on d'une information quand la prédiction ne peut pas se traduire en prévention, et qu'elle est simplement un dire de l'avenir ? ».

2. Un recours croissant à des tests prénataux et néonataux : l'impact sur la procréation.

Aujourd'hui, les diagnostics prénataux (DPN) et préimplantatoires (DPI) sont strictement encadrés en France. L'article L.2131-4 du code précité détermine les conditions du diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, diagnostic préimplantatoire (DPI) autorisé à titre exceptionnel quand le couple a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint « *d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic* ». Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic. Le DPI, qui consiste à rechercher sur un embryon *in vitro* une maladie monogénique, n'est pratiqué que si le couple est reconnu comme risquant de transmettre une maladie grave. Cette technique est alors restreinte à la recherche d'anomalies génétiques d'une particulière gravité, c'est-à-dire reconnues comme menant à une maladie incurable au moment du diagnostic. Or le séquençage à très haut débit et les possibilités nouvelles de prélever l'ADN du fœtus dans le sang maternel change la donne.

a. L'état des lieux

i. Les tests pré-conceptionnels

Il s'agit de proposer aux membres d'un couple, avant la procréation, de se soumettre à ce type d'analyses pour voir si, par hasard, ils seraient tous les deux porteurs d'une mutation impliquée dans une même maladie. Le cas échéant, des analyses de diagnostic prénatal, voire préimplantatoire, pourraient leur être proposées. Du fait du développement des analyses génomiques, le nombre de personnes potentiellement concernées par des tests pré-conceptionnels peut être considérablement élargi, puisque le public auquel on s'adresserait serait, non plus uniquement des enfants malades ou des couples ayant déjà eu un enfant atteint, mais potentiellement tous les couples désireux de procréer. L'appariement, certes minimal, existe déjà dans les banques du sperme en France, afin que l'enfant ait quelques caractéristiques physiques du père pour faciliter son intégration dans la famille.

Selon l'analyse du centre d'analyse stratégiques ⁽¹⁾. À l'étranger, l'usage de tests visant à établir si les couples désireux de fonder une famille sont « biologiquement compatibles » ou s'ils risquent de transmettre une maladie à leur descendance se répand, soit sous l'impulsion des ministères de la santé, soit par décision individuelle.

(1) Note n° 289, octobre 2012, *Médecine prédictives les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables.*

Ces sortes de tests génétiques prénuptiaux visent principalement à lutter contre la transmission de maladies génétiques à forte prévalence dans certaines populations, comme la thalassémie à Chypre ou la maladie de Tay-Sachs dans la population juive ashkénaze. En 2004, l'Arabie saoudite a par exemple rendu obligatoire le test pour la drépanocytose et la thalassémie.

Progressivement, ces tests se diversifient et couvrent de plus en plus de pathologies génétiques. Ils se diffusent notamment aux États-Unis, en Israël en Asie et dans les pays du Golfe.

ii. Les tests prénataux

La notion de risque d'apparition d'une maladie commence à être prise en compte dans le cadre du diagnostic préimplantatoire (DPI), bien que ne soient pour l'instant concernées que les maladies monogéniques à pénétrance incomplète. Ainsi, des cas de cancers familiaux précoces ont déjà justifié la sélection d'embryons lors d'une fécondation *in vitro* en France. Cependant, il n'est pas à exclure qu'un tel usage puisse se développer quand le DPI sera moins risqué en terme de survie de l'embryon, car la recherche de facteurs de risques génétiques sur le fœtus commence à être facilitée grâce au développement des analyses effectuées à partir du sang maternel.

En effet, la présence de fragments d'ADN du fœtus dans le sang de la femme enceinte est connue depuis plusieurs années, or il est désormais possible d'isoler l'ADN du fœtus dans le sang de la mère pour l'analyser. Pour disposer de fragments d'ADN fœtal bien identifié, il est possible de rechercher des cellules fœtales dans le sang des femmes enceintes. Plusieurs obstacles avaient reporté leur utilisation : leur caractérisation, leur qualité, le fait qu'elles peuvent persister d'une grossesse à l'autre, la durée d'obtention d'un résultat incompatible avec le diagnostic prénatal, *etc.*

Or les évolutions techniques récentes, reposant sur la généralisation des méthodes de séquençage à haut débit (NGS, New Generation Sequencing), élargissent considérablement les options offertes aux parents désireux de s'assurer une descendance de la meilleure « qualité » possible. Ces avancées, dont certaines sont déjà largement utilisées aux États-Unis tandis que d'autres n'en sont qu'à la démonstration de faisabilité, vont sans nul doute poser des questions éthiques inédites, ou tout au moins rendre bien plus aigus des problèmes jusque-là plutôt théoriques » précise le Pr Bertrand Jordan dans une chronique de génomique intitulée « en route vers l'enfant parfait ⁽¹⁾ ».

Actuellement, selon l'Agence de la biomédecine ⁽²⁾, deux diagnostics sont proposés « en routine » en France : la détermination du sexe fœtal dans le cadre du diagnostic prénatal de maladies associées au chromosome X et la détermination du rhésus fœtal lorsque la femme enceinte est rhésus négatif (dans l'objectif de

(1) *In Médecine/Sciences Volume 29, Numéro 6-7, juin-juillet 2013.*

(2) *Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement, septembre 2013.*

prévenir les allo-immunisations fœto-maternelles ou de surveiller la grossesse de femmes déjà allo-immunisées). La recherche du chromosome supplémentaire fœtal intervient vers la 10^{ème} semaine, avec une réponse dans la semaine, soit dans le délai légal autorisant une interruption volontaire de grossesse.

Cette nouvelle technique permet d'éviter l'amniocentèse qui reste un examen diagnostique invasif, à l'origine de pertes fœtales et d'anxiétés importantes. Son extension au dépistage de la trisomie 21 a fait l'objet de travaux sur des populations à risque identifiées sur la base du dépistage du premier trimestre.

iii. Les tests néonataux

Le séquençage du génome de tous les nouveau-nés pourrait devenir un test de routine aux États-Unis. Un projet de recherche est lancé pour en évaluer les enjeux médicaux et éthiques. Quatre projets de recherche ont été lancés sur cinq ans par le *National Institute of Health* pour analyser les bénéfices et les risques du séquençage du génome de tous les nouveau-nés du point de vue technique, médical et éthique, et savoir s'il serait pertinent de séquencer le génome de tous les bébés à leur naissance. Le dépistage précoce de certaines anomalies génétiques qui prédisposent à certaines maladies peut-il changer le destin des enfants ? Telle est l'une des questions majeures qui se pose. Faudra-t-il réactualiser ces données ?

Début 2014, les nouveau-nés et leurs familles qui feront partie de ce programme de recherche, seront recrutés, leur génome sera séquencé, pour quelques centaines de dollars. Mais, comment ces données seront-elles utilisées et interprétées car à l'heure actuelle, il y a certaines mutations génétiques dont on ne connaît pas les conséquences ? Par ailleurs, dépister une maladie à la naissance ne signifie pas qu'on l'on est capable de la soigner, et encore moins de la guérir. Dans ces conditions, faut-il annoncer aux parents que leur enfant développera une maladie ? Et les médecins doivent-ils faire le tri dans les informations recueillies ? Ces tests posent la question d'une possible dérive eugéniste ou du désir d'enfant parfait que nous évoquions dans notre rapport précité concernant l'évaluation de la loi relative à la bioéthique de 2004 ⁽¹⁾.

b. Le questionnement éthique

« On peut facilement imaginer que, dans un futur proche, à l'échelle de quelques années, il soit techniquement possible de procéder au « contrôle de qualité » d'embryons obtenus par fécondation in vitro. Contrôle de qualité qui serait fondé sur l'examen de leur séquence intégrale, et permettrait non seulement d'éviter certaines anomalies mais aussi de choisir le « meilleur » embryon en fonction des desiderata des parents : sexe bien sûr, mais aussi taille à l'âge adulte, autres caractéristiques physiques et, peut-être, tendances comportementales. Certes, comme je ne cesse de le souligner dans ces chroniques,

(1) Rapport d'évaluation de MM. Alain Claeys et Jean- Sébastien Vialatte, députés, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, AN n° 1325 et Sénat n° 37, janvier 2008.

notre capacité à définir le phénotype à partir de l'ADN est encore assez imparfaite, bien plus que ne l'imagine le public en général » observe le Pr Bertrand Jordan ⁽¹⁾ dans la chronique précitée.

i. Les avis successifs du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)

Depuis une dizaine d'années le CCNE a rendu plusieurs avis sur les diagnostics anténatals : avis n° 72 : réflexion sur l'extension du diagnostic préimplantatoire (juillet 2002), avis n° 83 sur le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose (mars 2004), avis n° 97 : questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (janvier 2007), avis n° 107 sur les problèmes éthiques liés au diagnostic prénatal et au diagnostic préimplantatoire (novembre 2009).

Dans l'avis n° 107, le CCNE considérait qu'en l'état actuel du droit et des pratiques, le système utilisé, limité à des maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic, était globalement satisfaisant car il reposait sur le choix personnel libre et informé des personnes, c'est-à-dire la décision de la femme enceinte ou du couple dans le cadre d'un accompagnement médical. Le Comité s'est interrogé sur l'acceptabilité de tests génétiques réalisés en l'absence de signes d'appel, notamment la naissance d'un premier enfant atteint d'une maladie grave et incurable, et sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics ultra-précoces effectués sur sang maternel. Le CCNE avait d'ailleurs rappelé que l'interrogation sur la valeur prédictive des mutations en termes de gravité et d'incurabilité doit rester centrale et qu'elle limite la généralisation rapide des tests.

Le CCNE s'inquiétait également de « *l'ouverture des tests anténatals de diagnostic génétique sur prélèvement de sang maternel à une exploitation commerciale, notamment sur Internet, qui serait alors difficilement contrôlable et pourrait conduire à la mise en place d'un véritable tourisme prédictif laissant les couples seuls et désemparés face à des tests non validés* » ; mais il constatait qu'une harmonisation des législations à l'échelle internationale était un objectif aléatoire, du fait des spécificités culturelles. « *En effet, les préférences individuelles sont liées aux normes sociétales, à l'image construite d'une personne saine et à l'acceptation du handicap* ».

ii. L'avis n°120 du CCNE : questions éthiques associées au développement des tests génétiques fœtaux sur sang maternel

Dans cet avis d'avril 2013, le CCNE constate qu'une technique non invasive existe qu'elle sera probablement utilisés dans un contexte de baisse des coûts. Il souligne le caractère probabiliste du savoir que les tests délivrent. « *Ce que nous pouvons déduire de la séquence de l'ADN est, notamment, qu'existent, dans la séquence d'un gène, certaines mutations qui, héritées de chacun des deux parents, conduiront, avec une forte probabilité, à une maladie, la mucoviscidose*

(1) In *Médecine/Sciences* Volume 29, numéro 6-7, juin-juillet 2013.

par exemple. Mais nous ne pouvons pas déduire, la gravité clinique de l'affection à laquelle conduira l'anomalie génétique constatée ».

Il insiste sur le caractère complexe de ces données qui nécessitent une information rigoureuse et scientifiquement pertinente. Le conseil génétique a donc un rôle crucial « *dans les choix et décisions libres des femmes et des couples en attente d'enfant* ». Cette problématique de l'information tient donc une place centrale dans la réflexion du CCNE, et la nécessité de sa mise en œuvre figure au rang de recommandations premières.

Le dépistage de la trisomie 21 à partir du séquençage de l'ADN fœtal sur sang maternel constitue un progrès car il correspond à une amélioration technique du dépistage qui limite largement les effets secondaires, et diminue le nombre de prélèvements invasifs et potentiellement dangereux. Le CCNE estime que « *cette simple amélioration devrait être accompagnée d'une prise en charge du test par la solidarité nationale à supposer que le coût en soit devenu acceptable* ». Néanmoins si les problèmes techniques, organisationnels et de coût sont résolus, l'extension de ce test nécessiterait « *qu'un ensemble de conditions en assure la pertinence, la sécurité, l'égalité d'accès sans conditions de ressources, ainsi que la qualité de l'information et de l'accompagnement* ».

Selon le CCNE l'extension des prescriptions de tests génétiques fœtaux sur sang maternel sera à terme inéluctable ; il faudra accompagner cette extension : « *Les sciences et les techniques nous placent dans une situation où un test donné, correspondant à un handicap ou une maladie d'origine génétique particulière, ne peut plus être considéré indépendamment de tout un ensemble d'autres tests, voire du déchiffrement de l'ensemble de notre patrimoine génétique* ». La dimension emblématique et exceptionnelle de la trisomie 21 s'estompera devant un nombre croissant d'altérations chromosomiques et de mutations associées aux maladies et handicaps génétiques, parfois gravissimes, qui seront identifiées. Le CCNE préconise de « *pouvoir effectuer soit une lecture sélective des séquences d'ADN alors que les évolutions techniques nous entraînent à en effectuer une lecture globale, soit une lecture totale mais une communication sélective et adaptée* ».

La lecture de l'ADN fœtal entier, lorsqu'elle pourra être réalisée dans des conditions économiques, et de qualité clinique reconnue, devrait être restituée de manière sélective sur des critères pertinents et rigoureux telle la particulière gravité et l'incurabilité de la maladie au moment du diagnostic.

Cependant devant un risque de handicap ou de maladie « *d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic* », mais de probabilité de survenue faible, comment faire la part entre gravité et probabilité de survenue ? Quand considérer qu'elle serait trop faible pour devoir être prise en considération dans le cadre d'une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG), et donc comment fixer un seuil ?

Le CCNE s'interroge sur le devenir de la séquence dont « *l'interprétation s'affinera au cours du temps, laissant ouverte, après la naissance, la question de l'actualisation de l'information auprès des futurs parents, puis de l'enfant lui-même et de l'adulte qu'il pourra devenir. Convendra-t-il de conserver les données brutes ? Sous quelle forme ? Sous la responsabilité de qui ? Et quand, comment, et à qui les communiquer le cas échéant ?* ». Cette problématique de la conservation et de l'utilisation *ex post* des données nous interroge.

Face à ces développements, le CCNE souhaite que « *soit valorisé ce que la génomique apporte(ra) à la thérapeutique* » et insiste sur la dimension humaine de la prise en charge des personnes porteuses d'un handicap ou atteintes d'une maladie, notamment chronique et/ou évolutive,

Il constate que les futurs parents souhaitent « *non pas l'enfant parfait, mais un enfant en bonne santé, et, pour beaucoup de parents, un enfant qui ne soit pas obligatoirement condamné, dès la naissance, à un handicap ou une maladie incurable et d'une particulière gravité* ». Il rappelle que la convention de l'ONU de décembre 2006 sur les droits des personnes handicapées, ratifiée par la France, considère que le handicap ne résulte pas uniquement des problèmes physiologiques que présente une personne, mais aussi des obstacles que la société met à l'exercice de ses droits, de ses capacités et de son autonomie.

iii. Comment informer sur les découvertes fortuites ?

Mme Simone Bateman ⁽¹⁾ observe que si on applique ces nouvelles techniques génomiques aux DPI et DPN, à la naissance, on aura accès à bien plus de données que ce que l'on veut savoir dans l'immédiat. Or même si on cible l'individu, la famille sera immédiatement au courant en cas de maladie génétiquement transmissible, les secrets de famille apparaîtront au grand jour. Des découvertes fortuites risquent d'indiquer des risques d'être atteint d'autres maladies et entraîner d'autres types d'examen.

Elle précise : « *De nombreuses études portent sur le cancer héréditaire du sein et des ovaires car c'est un sujet très conversé. Des études sur des personnes ayant effectué un test montrent que si on peut faire ces tests pour pouvoir éventuellement mieux traiter la personne potentiellement malade ou en vue d'une prévention, cela entraîne nécessairement un souci de prévention pour la descendance* ».

Le Pr Jean-Claude Ameisen ⁽²⁾, commentant l'avis n° 120 du CCNE, observe : « *Ce serait peut-être la première fois dans la médecine que des médecins s'interdiraient d'acquiescer à une information par peur de ne pas savoir quoi en faire. Cette masse d'informations et la difficulté de l'interpréter engendrent des problèmes nouveaux particulièrement en matière d'organisation et de réflexion sur le conseil génétique. On se trouve face à un décalage de plus en plus grand entre ce à quoi*

(1) Sociologue, directrice de recherche au CNRS, audition des rapporteurs du 15 janvier 2013.

(2) Président du CCNE, audition publique du 25 juin 2013.

la technique donne accès, les règles mises en place sur le choix libre et informé, et ce que la personne peut faire de l'information ».

3. L'impact sur les assurances et l'embauche

La médecine prédictive pourrait être détournée de sa fonction sanitaire et être exploitée à des fins non médicales, dans le domaine des assurances et du travail.

a. L'impact sur les assurances

L'individualisation des risques, pourrait avoir un impact important sur les mécanismes d'assurance, car la prédiction lèverait le « voile d'ignorance » sur lequel repose le principe de la mutualisation du risque dans le domaine de la santé⁽¹⁾. *« Le développement des capacités prédictives de la médecine pourraient inciter les assureurs à faire une sélection génétique des assurés. Ces informations nouvelles seraient susceptibles de diminuer l'assurabilité des uns et de réduire les primes des autres ».*

Certes actuellement, l'état de santé est déjà pris en compte dans les contrats d'assurance. Contrevenir au principe de bonne foi en cachant une pathologie, des antécédents médicaux et familiaux à un assureur peut provoquer une annulation du contrat. Ce point, mal connu des usagers, entraîne des contentieux très lourds au détriment des assurés. En France, afin de permettre au plus grand nombre de s'assurer, différents mécanismes ont été mis en place pour que la santé n'obère pas les possibilités d'assurance, telle la convention Aeras qui vise à permettre aux personnes à risque aggravé de santé de pouvoir s'assurer et emprunter.

Face aux calculs de risque encore peu fiables découlant des tests prédictifs, de nombreux États en ont limité, voire interdit, l'utilisation par les assureurs. Pour l'instant, la majorité des assureurs mondiaux ne s'est pas opposée à l'interdiction de l'utilisation de la génétique dans leur secteur. En effet, les questionnaires sur l'état de santé suffisent pour l'instant à établir un profil de risque proche, en général, de la réalité.

Comme en Espagne et en Belgique, en France les assureurs français ne peuvent faire payer une surprime en fonction de résultats génétiques. De la même manière, nul ne peut se prévaloir d'un profil peu risqué pour bénéficier de primes moins élevées.

Certains pays ont quant à eux fixé un seuil de couverture au-delà duquel les assurances peuvent avoir accès aux résultats d'un test génétique. C'est le cas de la Suisse ou encore au Royaume-Uni. Ce type de législation risque toutefois

(1) Note du centre d'analyses stratégiques n° 289 d'octobre 2012 : « Médecine prédictive : les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables ».

d'être contre-productive en matière de santé publique car elle peut décourager les personnes de se faire tester.

Au Royaume-Uni, l'utilisation des tests génétiques prédictifs dans le cadre de l'assurance est très limitée : en vertu d'un moratoire, signé en 2001 et reconduit depuis jusqu'en 2017, entre le ministère de la santé et l'Association des assureurs britanniques (ABI), les résultats de tests génétiques prédictifs et pré-symptomatiques ne peuvent affecter la capacité d'un individu à s'assurer, en dehors des assurances-vie excédant les 500 000 Livres (3 % des contrats). En outre, au-delà de ce seuil, seuls les tests approuvés par le ministère peuvent être utilisés, ce qui a été le cas en 2012 pour le test de la maladie de Huntington.

Même si les compagnies d'assurances ne peuvent pour l'instant pas exiger de leurs clients qu'ils subissent un test génétique, l'assureur cherchera à obtenir l'information au même titre que les autres antécédents médicaux de son client si celui-ci a déjà subi un tel test.

C'est la raison pour laquelle le Conseil de l'Europe s'est penché sur le problème, son Comité de bioéthique (DH-BIO) a effectué une consultation publique sur le document de consultation sur la prédictivité, les tests génétiques et l'assurance élaboré par son Comité directeur pour la bioéthique (CDBI)⁽¹⁾. L'objectif de cette consultation était de solliciter les réponses et commentaires, notamment des associations et organismes représentatifs des différents secteurs concernés (patients, consommateurs, assureurs et réassureurs, médecins, généticiens et médiateurs), au niveau national et international, sur des questions et propositions concernant l'utilisation des données prédictives liées à la santé, en particulier, les données génétiques, dans le domaine des assurances.

Ce travail s'inscrit dans une activité plus large entreprise par le Conseil de l'Europe en vue d'élaboration un cadre juridique pour la protection des droits fondamentaux à l'égard de l'utilisation des tests génétiques, dans le domaine médical comme en dehors de celui-ci, dont la première étape fut l'adoption du Protocole additionnel précité à la Convention sur les Droits de l'Homme et le Biomédecine, relative aux tests génétiques à des fins médicales.

b. L'impact sur l'embauche

La détermination de risques de santé pourrait aussi intéresser les employeurs, soit pour introduire une sélection à l'embauche, soit pour gérer leurs ressources humaines. Cela pourrait conduire à une sélection à l'embauche des personnes à « bon profil génétique », afin, par exemple, de limiter les jours d'absence des salariés ou de privilégier des capacités physiques ou intellectuelles utiles à l'entreprise.

(1) <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/Final%20F%20consult%20doc.pdf>.

De nombreux pays ont donc adopté des réglementations afin de se prémunir contre ce type de discriminations. En France, cette protection relève du Code pénal qui sanctionne les discriminations, quelles qu'elles soient. L'Allemagne et les États-Unis ont, quant à eux, adopté une réglementation plus spécifique.

Entrée en vigueur en 2009 aux États-Unis, la loi Gina (*Genetic Information Non-Discrimination Act*) protège les usagers contre la discrimination génétique dans le domaine de l'assurance santé et de l'emploi. Certains États fédérés ont par ailleurs étendu cette protection. La Californie, par exemple, a voté la loi CalGINA, qui, à partir de 2012, empêchera toute utilisation de tests génétiques préalable à l'accès aux soins, à l'assurance dépendance, aux prêts immobiliers, au logement ou à tout type de services et commerces.

B. LA PROTECTION ET LA GESTION DES DONNÉES PERSONNELLES

Les données génétiques sont personnelles, identifiantes, et pour partie invariantes tout au long de la vie. Elles constituent un dossier qui portera sur les possibilités d'évolution de l'état de santé d'une personne pendant toute sa vie. En outre, même si la médecine personnalisée cible l'individu, la famille sera informée en cas de maladie génétiquement transmissible. Le secret médical prend donc une dimension encore plus importante que par le passé, mais ses contours sont moins nets dès lors que l'information de la parentèle est obligatoire dans certaines circonstances.

Les risques d'obtention indue de données s'accroissent d'autant plus qu'il ne s'agit plus des fiches cartonnées du généraliste, mais d'un système informatisé, donc fragile, consultable à distance, intégrant durablement des données personnelles. Cela est préoccupant, car l'anonymisation de ces données doit pouvoir être garantie pour assurer une protection rigoureuse du secret médical, éviter des discriminations préjudiciables aux personnes ou aux familles. En avons-nous les capacités techniques à l'heure actuelle, surtout à un moment où l'on découvre que la surveillance numérique s'effectue à notre insu dans de très nombreuses circonstances et que l'anonymisation n'est peut-être pas absolue ? Nos concitoyens sont-ils informés de ces risques ? Se posent-ils suffisamment la question de la sécurité de leur intimité numérique ? Un dossier médical personnel sur clé USB serait-il plus sûr ?

1. Un cadre juridique protecteur des données génétiques

Le droit français a cherché à offrir une protection particulière garantissant la confidentialité des données de santé, lesquelles touchent à l'intimité de la vie privée. Pour autant la circulation des données de santé ne se limite pas au seul territoire de la France. Des tentatives de protections à l'échelon international sont en cours d'élaboration.

a. Un cadre français protecteur des données personnelles

La loi du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés reconnaît aux données personnelles, un caractère de données sensibles. À ce titre elles sont soumises à un principe d'interdiction de traitement, assorti cependant d'un certain nombre d'exceptions prévues par la loi, moyennant des garanties que la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est chargée de faire respecter.

L'article 8 de la loi stipule : « *Il est interdit de collecter ou de traiter des données à caractère personnel qui font apparaître, directement ou indirectement, les origines raciales ou ethniques, les opinions politiques, philosophiques ou religieuses ou l'appartenance syndicale des personnes, ou qui sont relatives à la santé ou à la vie sexuelle de celles-ci* ».

Les exceptions prévues concernent le consentement de la personne elle-même, les traitements à des fins de suivi médical individuel, à des fins d'intérêt public, de recherche médicale et d'évaluation de pratiques de soin, ou encore l'anonymisation des données prévue à bref délai. À l'intérieur de ces exceptions, les caractéristiques particulières des données génétiques, leur caractère prédictif notamment, justifie que le droit français leur confère un statut très protecteur.

Les « collections d'échantillons biologiques humains » et la constitution d'ensembles de collections, dites biothèques, sont encadrées par les articles L.1131-4, L. 1243-3 et 4 du code de la santé publique. Elles sont soumises, soit à un système de déclaration à la CNIL dans le cadre de soins, soit à un régime lourd de double autorisation par un comité scientifique et par la CNIL pour les programmes de recherches. La CNIL vérifie notamment la pertinence des données collectées et leur proportionnalité au regard du but de la recherche, la durée limitée de conservation des données compte tenu de la finalité de la recherche. Elle effectue régulièrement des contrôles sur dossiers et sur place.

Les droits des personnes doivent être respectés (article L.1122-1-1 du code de la santé publique, article 56 modifié de la loi Informatique et libertés). Une note d'information doit leur expliquer clairement à qui et à quoi sont destinées les recherches, comment elles vont être mises en œuvre, quels sont leurs droits, de rectification notamment, et comment elles peuvent les exercer. C'est ce que l'on appelle le consentement libre et éclairé, mais la question de ses limites dans le temps se pose, car la technologie évolue très vite et nécessitera de plus en plus des consentements larges et homogènes.

b. Des mesures de protection au niveau européen

Au niveau européen, un projet de règlement sur la protection des données, actuellement devant le Parlement européen prévoit de mentionner, pour la première fois au nombre des données sensibles, les données génétiques. La Commission des libertés civiles, de la justice et des affaires intérieures (LIBE) du Parlement européen a adopté le 21 octobre 2013 à une forte majorité la

proposition de règlement de l'Union européenne sur la protection des données personnelles, ainsi que la proposition de directive présentée en parallèle en matière de police et de justice.

Ce vote de la Commission LIBE renforce les principes de la protection des données et les droits des citoyens, ainsi que les obligations des responsables de traitement et des sous-traitants, avec des sanctions plus dissuasives. Le texte introduit un contrôle des autorités de protection sur les demandes d'autorités administratives et judiciaires de pays tiers d'accéder aux données relatives à des citoyens européens.

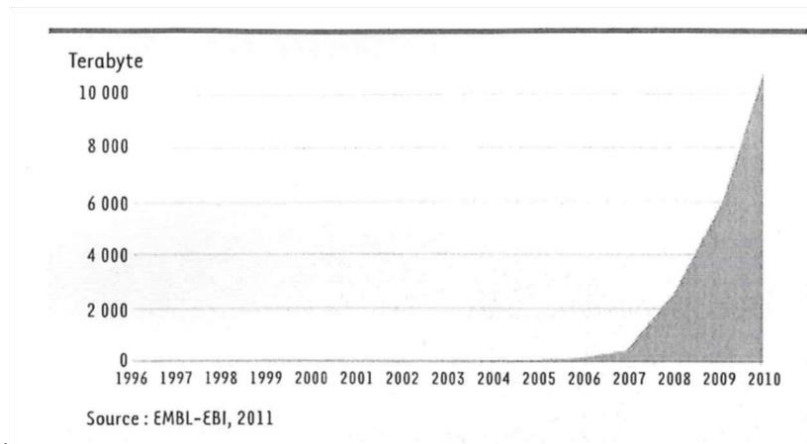
Mais, le plus important à vérifier reste la sécurité des données génétiques : il faut veiller à ce que les données soient conservées et traitées par le responsable du traitement dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité, mais aussi leur intégrité.

c. Le changement d'échelle du respect de la confidentialité

La CNIL contrôle scrupuleusement le respect des règles de confidentialité qui sont très précises et portent sur le codage, la dissociation de données, les habilitations spéciales d'accès, l'anonymisation. Cependant, cet ensemble de contraintes est aujourd'hui mis à mal par un changement considérable d'échelle dans le temps et l'espace avec des projets internationaux de recherche médiatisés et avec le comportement des personnes elles-mêmes qui souhaitent disposer de leurs données personnelles et les faire figurer sur des supports, voire les diffuser sur Internet.

Selon M. Ashween Peerbaye ⁽¹⁾ : « *on se trouve face à un « déluge des données » dans les sciences du vivant. Ce déluge de données peut être lu comme la conséquence d'une technologie de rupture. Il s'agit en effet d'une rupture dans les pratiques et dans les significations accordées aux données produites. Les chercheurs qui se sont intéressés à ces questions semblent faire état d'une certaine « paralysie » des scientifiques, parfois, face à l'incapacité de traiter des données, et à un sentiment de gaspillage* ».

(1) *Biologie à haut débit et organisation de la recherche, une économie des données ? Médecine/Sciences, décembre 2012, Hors-Série n° 2 Volume 28.*



Le graphique ci-dessus illustre les besoins de stockage nécessaires compte tenu des volumes de données biologiques produits et souligne l'importance des moyens à mettre en place pour faire face à l'augmentation massive de ces données.

i. La capacité de protection des grandes bases de données

La constitution de vastes bases de données génétiques de populations, à la dimension d'un pays, afin de mutualiser les moyens et de les mettre à disposition des chercheurs, des autorités sanitaires pour effectuer une surveillance sanitaire de population, est utile. Mais cela conduit à s'interroger sur la capacité à protéger les masses de données ainsi produites. Comment en effet sécuriser la masse extraordinaire de données ainsi recueillies, d'autant que des travaux récents indiquent que l'idée de garantir l'anonymat des données génétiques est sans doute illusoire ?

Vis-à-vis de ces vastes bases de données qui se constituent aujourd'hui grâce aux outils technologiques puissants dont on dispose, de nombreuses règles de notre législation informatique et libertés sont remises en cause, telle la durée de conservation des données limitée à la finalité de la recherche ; il faudra mettre les données à disposition de tous les chercheurs si la recherche devient une recherche fondamentale dont on ne peut appréhender toutes les finalités. Tous les principes sont mis à l'épreuve. Comment assurer le respect du droit des personnes, quand la recherche est appelée à durer longtemps et à évoluer ? On ne pourra pas redemander un consentement à chaque étape et les personnes disparaîtront.

ii. Les limites de l'anonymisation des données

Des exemples de ré-identification, à partir de données minimales anonymisées contenues dans des bases à accès ouvert ont été récemment décrits. Un article, qui commence à être célèbre, paru dans le magazine *Science*⁽¹⁾ en janvier 2013, expose qu'il a été possible, en croisant plusieurs éléments, d'identifier une personne à partir de son patrimoine génétique et de données

(1) Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science*. 2013 Jan 18 ; 339(6117):321-4.

généalogiques et de géolocalisation. L'article de *Science* a été fait à partir de séquences répétées du chromosome Y, c'est peu. On n'a donc pas besoin de tout le génome pour rompre la protection de l'identité.

Un autre exemple de difficulté concerne l'anonymisation des données transférées qui ne devra pas être faite de façon non irréversible, car d'une part celles relatives à l'évolution clinique du patient sont essentielles à la recherche elle-même, et d'autre part, les résultats de la recherche tendent à être restitués au patient, si celui-ci le souhaite. On devra alors informer les personnes de cette possibilité de réutilisation de leurs données, mais aussi de l'éventualité de ré-identification à partir de données de séquences croisées avec d'autres types de données accessibles publiquement.

Il faudra certainement compléter les règles actuelles, faire peser sur les titulaires de vastes bases de données d'autres types d'obligations de sécurité. Il existe heureusement en matière de santé des hébergeurs de données agréés présentant un haut niveau de sécurité. Pourquoi ne pas avoir recours aussi, dans les liens entre les laboratoires et les personnes, à des tiers de confiance indépendants qui détiendraient les données d'identification permettant de faire le lien entre l'identité et la donnée médicale ? suggère Mme Frédérique Lesaulnier⁽¹⁾.

Au surplus, il est impératif que ces données ne tombent pas entre des mains non autorisées, sur Internet par exemple. Or, ces processus vont conduire à la banalisation et à la dissémination des centres utilisateurs et détenteurs de données sensibles. Les transferts d'informations multiplieront forcément les risques d'atteinte au secret des données médicales.

Il faudra donc trouver un système qui garantisse à la fois une qualité de la recherche, une certaine réactivité de la recherche, et en même temps la confidentialité des données du patient. Par ailleurs, on ne fera pas l'économie d'une nouvelle réflexion sur l'anonymat des dons de gamètes qui sera difficile à assurer et à justifier.

iii Le dossier médical personnel : une solution possible

- *En France*

Toutes les données personnelles du dossier médical doivent être sauvegardées, protégées de la même façon. Le « serpent de mer » du dossier médical personnel (DMP)⁽²⁾, en cours d'informatisation, devra en plus inclure les données génétiques. Il semble d'ailleurs qu'un dossier médical personnalisé n° 2 soit en cours d'élaboration. Cependant le fait que ces informations médicales

(1) *Coordonnatrice du pôle santé de la CNIL, audition des rapporteurs du 12 mars 2013.*

(2) *Voir l'audition publique organisée au nom de l'OPECST par M. Pierre Lasbordes, député, le 30 avril 2009 : « Le DMP : quel bilan d'étape pour quelles perspectives ? » http://www.assemblee-nationale.fr/13/dossiers/dmp_bilan.asp.*

durables n'apparaissent pas forcément en routine et que l'informatisation des dossiers médicaux ne soit pas encore généralisée constitue un risque considérable et un frein à la prévention comme à la médecine personnalisée.

Interrogée à ce sujet, Mme Marie-Christine Favrot ⁽¹⁾ a convenu que la mise en œuvre du DMP n'avait guère progressé. La mise en place du DMP a selon elle, dès le départ été mal engagée au plan informatique car on n'a pas su sensibiliser correctement les généralistes ; or bien sécurisé et sous la responsabilité du patient, le DMP pourrait contenir les données de santé indispensables aux traitements, permettre de soigner mieux en renforçant la prévention, en favorisant l'adaptation des traitements au métabolisme du patient, en évitant des examens inutiles.

- *Aux États-Unis*

D'après le Dr Jean-Marc Egly ⁽²⁾, la mise en place du Dossier médical électronique, ou DME, (en anglais *EMR, Electronic Medical Record ou EHR, Electronic Health Record*) au sein des services hospitaliers se fait progressivement depuis une vingtaine d'année à la suite des recommandations de *l'Institute of Medicine*. Les instances fédérales ont débloquent jusqu'à 27 milliards de dollars pour développer la mise en place des DME et démontrer leur efficacité au niveau clinique et hospitalier. Les incitations financières sont conditionnées par la qualité de la mise en place, l'utilisation des données concernant le patient ainsi que les prestations cliniques subies. On peut imaginer y trouver le quotidien clinique de chaque patient, vu par l'entourage médical dans son ensemble. En 2014, les hôpitaux ayant mis en place les DME devront y enregistrer les données de chaque patient, et en 2015, en cas de retard dans l'établissement et l'utilisation de ce système électronique, ils s'exposeront à des pénalités financières.

En dépit de ces incitations financières, la mise en place de ce système reste encore très coûteuse pour les établissements. Deux milliards de dollars ont également été débloquentés, le pourcentage des hôpitaux qui utilisent le dossier médical électronique étant passé de moins de 10 % en 2006-2007 à près de 40 % en 2011-2012 aux États-Unis. Cela requiert des accords inter-hospitaliers préalables.

La mise en place des DME a pour but de permettre de rassembler toutes les informations d'un patient, des résultats du dernier examen médical de routine aux analyses les plus poussées, effectuées à la suite d'une hospitalisation. Leur accès tant pour les patients que pour le personnel médical pose la question du contrôle des informations, de leur harmonisation et classification.

(1) () Adjointe au directeur général de la santé, et chef des politiques de santé, audition des rapporteurs du 7 janvier 2014.

(2) Directeur de recherche à l'INSERM à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC), membre du Conseil scientifique de l'OPECST - Audition des rapporteurs du 17 juillet 2013.

Sous les pressions exercées par les instances fédérales pour le développement du DME, l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins délivrés au patient et la réduction des coûts associés aux soins de santé, les hôpitaux américains se regroupent au sein de réseaux le plus souvent régionaux mais parfois nationaux. C'est le cas du réseau *eMERGE*, pour *Electronic Medical Records and Genomics*, consortium national lancé par le *National Human Genomic Research Institute (NHGRI)* du *NIH (National Institutes of Health)* sur l'ensemble des États-Unis. Il met en réseau des institutions qui disposent de banques d'ADN et possèdent des dossiers médicaux électroniques (DME).

Cette opération permet le développement de recherches génétiques à grande échelle et à haut débit à partir de prélèvements opérés sur des patients (après signature d'un consentement éclairé) dont les bénéficiaires seront, outre le patient lui-même, les établissements de soins qui collecteront les données génomiques et analytiques. Ainsi, d'après le Dr Jean-Marc Egly⁽¹⁾, aux États-Unis les programmes de médecine personnalisée se développent, dans un contexte de généralisation de l'utilisation des dossiers médicaux électroniques par les hôpitaux.

2. Les défis du stockage et du partage d'énormes banques de données

Le Dr Jean-Marc Egly⁽²⁾ a insisté d'emblée sur le rôle des banques de données « *la biobanque ne peut être utile que dans la mesure où elle est constituée dans l'intérêt du patient et non pour la recherche scientifique. Cela signifie qu'il faut impliquer les cliniciens dans les biobanques. Une biobanque, n'est pas uniquement une collection d'échantillons. Elle est constituée de trois éléments : le dossier médical du patient, les analyses du patient, toutes les actions du clinicien pour insérer dans la biobanque le suivi du malade* ».

Le Dr Anne Cambon-Thomsen⁽³⁾ a expliqué qu' « *étant donné la rapidité de ces nouvelles découvertes, il est important que des bio-banques et des bases de données soient créées, avec des informations à jour sur les génotypes et de l'information phénotypique sur les variants et les patients. Il ne faut pas oublier cette notion : on constitue des bases en même temps que l'on traite des patients. Les ressources nécessaires pour ces bases doivent évidemment être trouvées quelque part, d'autant que ces bio-banques devront être alimentées par toutes les découvertes récentes en recherche. Comment parvenir à ce résultat ?*

(1) Directeur de recherche à l'INSERM à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC), membre du Conseil scientifique de l'OPECST-Audition des rapporteurs du 17 juillet 2013.

(2) Directeur de recherche à l'Inserm à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC) et membre du conseil scientifique de l'OPECST- Audition des rapporteurs du 17 juillet 2013.

(3) Audition publique du 25 juin 2013

a. Des outils de stockage d'une dimension nouvelle, difficiles à contrôler

Le traitement numérique des données du séquençage à haut débit du génome est une opération complexe qui repose en grande partie sur la comparaison avec des données similaires récoltées auprès d'autres patients ou d'individus non malades. Son coût risque de devenir supérieur à celui du séquençage proprement dit.

Ainsi, loin d'être un aboutissement, la démocratisation du séquençage apparaît de plus en plus comme un point de départ. Désormais, pouvoir obtenir, pour un coût relativement modique, le génome de vastes populations impliquera des analyses à grande échelle qui, seules, permettront de comprendre le comportement et le rôle des gènes, à condition toutefois de disposer des ressources informatiques adéquates. Dès lors, la gestion, le stockage, le contrôle, la protection des bases de données, deviennent un enjeu crucial et des efforts importants doivent être fournis en matière de stockage et de capacité de calcul.

Comment collecter, rassembler et archiver les informations ? Qui aura obligation de stocker les données, alors que celles susceptibles de circuler exigent des espaces considérables ? Pour être utiles, interprétables, ces données transitent, ce qui suppose une fiabilité extrême des circuits, donc des accès sécurisés et surtout des systèmes d'anonymisation fiables. Est-on suffisamment avancé dans ces techniques pour pouvoir les garantir ?

Manipulant des quantités phénoménales de données, des algorithmes extrêmement spécifiques et des informations personnelles sensibles, la génomique et la biochimie requièrent des supercalculateurs hautement performants et adaptés aux tâches qu'ils auront à accomplir. En génomique, par exemple, de nombreux programmes de recherche s'intéressent à la comparaison de deux populations, l'une malade et l'autre saine, pour confronter leurs génomes et tenter d'isoler le ou les points qui les différencient.

Seuls des supercalculateurs de dernière génération couplés à d'énormes capacités mémoire sont en mesure d'accomplir ces calculs dans des délais acceptables. Modéliser les molécules, découvrir les règles qui déterminent leur géométrie, évaluer le jeu des influences croisées, tels sont les objectifs d'un domaine d'une complexité extrême, dont les progrès sont directement tributaires des capacités de calcul disponibles, de la maîtrise et de la fiabilité des outils informatiques.

De nombreux problèmes techniques se posent en pratique. En France on constate un déficit de biostatisticiens et bio-informaticiens. Or, la demande des chercheurs est très forte pour mobiliser des capacités par thème, par type de maladie, assortie d'une interopérabilité. Cette vision des choses implique la création d'organismes spécialisés, d'un répertoire mondial fiable de toute

l'information trouvée, car aujourd'hui une bonne partie de l'information est perdue.

Cela requiert aussi une normalisation, une standardisation des conditions de prélèvement et d'analyse, une nouvelle conception des banques de données. Il faudra également créer des fichiers d'interopérabilité, ce qui entre dans le domaine de compétence de la CNIL, mais on s'interroge alors à juste titre sur l'insuffisance de ses moyens financiers et humains pour accomplir ces missions. Qui va gérer l'organisation du stockage des données : une ou plusieurs institutions ? « *Une sorte de CNIL de la santé ? Une institution unique n'acquerrait-elle pas trop de puissance ? À l'inverse, une pluralité d'institutions ne se ferait-elle pas au détriment de l'interopérabilité ?* » s'interroge Christian Byk⁽¹⁾, magistrat.

La dimension européenne s'impose pour trouver des solutions. Au sein de l'Union européenne, on constate une prise de conscience sur ces questions et une nécessité de renforcer les textes actuels, d'aller vers plus de transversalité et d'articuler les différents niveaux, nationaux, européens et internationaux. La directive 95/46 relative à la protection des données à caractère personnel est en phase de réécriture. Il existe aussi une réflexion avancée sur le « *cloud* », sur la création éventuelle d'un « *cloud* » européen souverain pour limiter la dépendance à l'égard des stockages nord-américains.

a. L'accès aux bio-banques et la propriété des données

i. L'accès aux biobanques : un enjeu d'importance

La question de la gestion et de l'accès aux bio-banques constitue aussi un enjeu considérable, eu égard à leur importance pour la recherche. « *Les personnes ayant participé à une cohorte demandent à être informées sur ce que devient la cohorte. Elles ont signé un consentement, elles savent qu'elles font partie d'un échantillon, qu'elles sont dans une étude avec une puissance statistique sans forcément de valeur pour elles-mêmes. On peut discuter dans certains cas qu'il puisse y avoir un retour, mais la première demande des personnes est : qu'est devenue cette cohorte ? Surtout quand elle dure des années. Elles ont participé à quelque chose et voudraient savoir si elles ont rendu service à la recherche, à la société* » remarque le Pr Hervé Chneiweiss⁽²⁾.

Plus crucial encore sera de déterminer « *qui aura obligation de fournir au patient les données dans quinze ou vingt ans, quand il pourra en avoir besoin pour une pathologie qui se déclarera ? À partir d'un génome entier, qui donnera des informations gigantesques et pourra offrir une liste de pathologies auxquelles le patient serait exposé, qui va décider du choix des informations à lui donner ? L'industriel qui aura fait le travail ? En outre, lorsque des progrès scientifiques*

(1) Conseiller à la cour d'appel de Paris, secrétaire général de l'Association internationale droit, éthique et science, audition des rapporteurs du 28 mai 2013.

(2) Président du comité d'éthique de l'INSERM, audition publique du 25 juin 2013 précitée.

interviendront, de nouveaux facteurs de risque auront été déterminés, qui aura obligation de prévenir le patient ? » s'interroge M. Jean-Marc Grognet⁽¹⁾.

C'est toute la question de la durée de l'archivage des données et de la propriété de ces données. Il faudra bien retraiter périodiquement l'information, si un nouveau traitement existe. Qui informera le patient et quand ? Dès lors qui paiera pour obtenir la donnée, pour la confirmer ? Qui en est propriétaire ? Le patient, celui qui a réalisé l'examen, la collectivité qui a payé l'examen ? Il existe en principe une règle aujourd'hui en vertu de laquelle chacun est propriétaire de ses propres données médicales, mais l'Islande a vendu les données génétiques de sa population à une firme privée

ii. Les risques d'appropriation des données

Ce type de projet, vise à séquencer une population entière et ainsi alimenter une banque de données biologiques nationale ou internationale.

● *Le cas de l'Islande*

Un projet de séquençage de la population avait été initié en Islande à la fin des années quatre-vingt-dix ; et en décembre 1998, les parlementaires, après des débats assez houleux, ont confié la gestion et l'exploitation exclusive de la banque de données génétiques à une société privée *DeCode genetics* au terme d'une loi intitulée *Health Sector Database (HSD)*. *DeCode Genetics*, société qui avait été fondée en 1996 par un Islandais, le neurologue Kari Stefansson, avait son siège aux États-Unis et était cotée en bourse.

Le Pr Kari Stefanson était convaincu qu'il y avait là un gisement connaissances et aussi des possibilités commerciales. Il en allait de même du gouvernement islandais qui avait autorisé cette société, à exploiter commercialement le génome collectif des Islandais, l'État islandais obtenant une participation sur les bénéfices éventuels futurs de la société. Certains s'étaient indignés à l'époque que l'on puisse de la sorte exploiter commercialement le patrimoine génétique d'une population. Au sein de la classe politique islandaise, la question avait fait débat.

Cependant ce projet de cession a été abandonné à la suite d'une décision de la Cour suprême islandaise en 2003 fondée sur des lacunes dans la protection des données et de la vie privée. *DeCode* a déposé son bilan en 2009, et a été rachetée en 2010 par *Saga Investments*, un groupe dirigé par deux sociétés de capital-risque. *DeCode* n'a jamais vraiment eu les moyens financiers de développer des médicaments.

(1) Directeur de l'Institut de Biologie et technologies du CEA (iBiTec-S), audition des rapporteurs du 6 février 2013.

Amgen, une des plus grandes sociétés mondiales de biotechnologie, aurait versé 415 millions de dollars pour acquérir *DeCode Genetics*, en décembre 2012. Interrogée par les rapporteurs, Mme Corinne Blachier-Poisson⁽¹⁾ est restée évasive sur la teneur de l'accord *Amgen/DeCode*. Amgen espère capitaliser sur les découvertes futures de *DeCode*.

Vos rapporteurs avaient formé le projet de se rendre en Islande et de rencontrer le Pr Kari Stefanson, mais la mission n'a pu avoir lieu et, en tout état de cause, le Pr Kari Stefanson ne souhaitait pas, semble-t-il, s'entretenir avec des parlementaires, quels qu'ils soient. À cette occasion et grâce à l'aide de notre ambassade en Islande, on a appris que *Icelandic Heart Association* avait collaboré avec *DeCode* durant plusieurs années. Leurs différentes approches de la recherche génomique sur le fond ont mis un terme à cette collaboration car les deux centres de recherches n'avaient pas les mêmes conceptions quant à l'utilisation de la base de données.

DeCode, essentiellement financé par des fonds privés, visait surtout à constituer une carte génétique islandaise alors que *Icelandic Heart Association*, financée par des fonds publics, souhaitait mettre en place des calculateurs de risques avec des systèmes de contrôle des données par les patients eux-mêmes. Le facteur de l'indépendance dans la recherche génomique est donc au cœur de la comparaison entre ces deux centres.

- *Le projet FarGen aux Iles Féroé*

D'après Mme Mathilde Reynaudi⁽²⁾, les Iles Féroé souhaitent entreprendre un séquençage génétique complet de tous leurs habitants et créer un précédent en offrant à tous les habitants de l'archipel (environ 50 000 personnes) un séquençage complet de leur génome dans les cinq prochaines années. Selon ce projet, les données génétiques seraient ensuite ajoutées au dossier médical informatisé dont dispose d'ores et déjà chaque habitant. Ces données seraient accessibles à l'utilisateur s'il le souhaite et à son médecin, si celui-ci considérait ces données utiles dans la prise en charge de son patient. Les ADN séquencés seraient également mis à profit par la recherche.

c. Le partage scientifique des grandes banques de données

L'avenir de la médecine personnalisée implique un partage public de larges collections de données et donc de résoudre le défi de la gestion de ces énormes banques de données et du risque de leur mésusage. Une fois rendues publiques afin de permettre à d'autres chercheurs de réaliser des analyses complémentaires dans le même cadre, ou dans un cadre non prévu au départ, ces informations sont censées pouvoir circuler librement pour nourrir la recherche. Or,

(1) Directrice de l'accès au marché et des affaires publique Amgen - Audition des rapporteurs du 20 février 2013.

(2) Chargée de mission au Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP), audition des rapporteurs du 20 novembre 2013.

les usages qui pourront être faits par d'autres, des données mises en commun dans ces grandes banques, peuvent rarement être prévus à l'avance. Il est probable, et même espéré que les usages effectifs de ces données dépasseront ceux initialement présentés aux personnes qui ont accepté d'y participer. On ne peut non plus écarter un risque de détournement d'usage, qui reste particulièrement préoccupant, s'agissant d'informations médicales personnelles touchant à la vie privée de la personne et de sa famille comme le montre l'article de la revue *Science* précité.

Le Dr Catherine Bourgain⁽¹⁾ a constaté au sein de la littérature scientifique internationale, une tendance, notamment américaine, à penser que la notion de vie privée serait en train de changer, que les individus auraient de moins en moins peur de la transparence sur leurs données personnelles, compte tenu des bénéfices sociaux susceptibles d'être obtenus grâce au large partage des données. En juin 2013 a été lancée, sur une base de volontariat, une *Alliance globale pour le partage des données génomiques*⁽²⁾ qui regroupe maintenant une soixantaine d'institutions issues d'une quarantaine de pays.

Pour la France on y trouve l'INCa et le Consortium international de la recherche sur les maladies rares (*International Rare Diseases Research Consortium IRDiRC*), la majorité de ces institutions restant toutefois américaine. Cette Alliance ambitionne de mettre en commun les données génétiques et aussi cliniques de ses partenaires et de prendre les mesures nécessaires pour encourager leur partage en définissant des standards techniques et de procédure harmonisés pour le respect de la vie privée et de l'éthique.

Il s'agit de créer les conditions d'un écosystème ouvert sur le modèle Internet, permettant l'innovation. « *Disposer de bases communes ou interactives permettra d'atteindre plus rapidement des volumes conséquents de données, indispensables pour mieux caractériser les cancers, notamment les plus rares* » indique le Pr Fabien Calvo, directeur-adjoint de l'INCa. Dans son texte fondateur, l'Alliance insiste à de nombreuses reprises sur la nécessité de prendre en compte les spécificités nationales. Néanmoins, l'esprit général qui se dégage de ce texte fondateur d'une cinquantaine de pages, d'inspiration très largement américaine, reprend nombre des arguments des tenants de l'évolution vers une moindre protection de la vie privée.

Une réflexion s'impose donc sur les moyens de concilier d'une part, l'indispensable partage scientifique des données à partir de larges tailles d'échantillons permettant des méta-analyses et d'autre part le respect de la confidentialité et de la sécurité de l'accès aux données génétiques des personnes. Comme le souligne M. Jean-François Deleuze⁽³⁾, il faut arriver à ce que « *le spectre pernicieux de la génétique un peu diabolique se change en un cercle vertueux où l'individu participe à la collectivité en mettant ses données au service*

(1) Chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM, audition publique du 25 juin 2013.

(2) *Global Alliance for genomic and clinical data sharing*.

(3) Directeur du Centre de génotypage au Commissariat à l'énergie atomique (CEA), audition publique du 25 juin 2013.

de l'analyse globale et qu'avec beaucoup de chances il lui revienne quelque chose ».

C. GARANTIR UN ACCÈS ÉQUITABLE DE TOUS AUX SOINS ET LIMITER LA MÉDICO-SURVEILLANCE

Un risque de discrimination surgit quant à l'égalité d'accès à des technologies qui ne seront pas toujours accessibles à tous financièrement ou territorialement. Certains patients plus riches pourront à leur frais faire séquencer leur tumeur, le plus souvent à l'étranger, alors que les autres continueront à être traités par des méthodes et des médicaments conventionnels moins efficaces. Certains se trouveront trop éloignés géographiquement des plates-formes de thérapies ciblées ou bien mal informés iront trop tardivement dans les centres spécialisés.

On peut légitimement s'interroger sur les risques de discriminations potentielles inhérents à une forme de médecine concevant des traitements pour de petits groupes de populations différenciés en fonction de leurs caractéristiques génétiques et de leur propension à mettre en œuvre ou non les changements de leur mode de vie recommandés en fonction des risques identifiés de survenance de telle ou telle maladie. Médecine de riches, médecine de pauvres ? La question peut en effet se poser, en termes d'information éclairée des patients, de niveau social, de localisation plus ou moins proche de centres médicaux performants.

1. Lutter contre l'exclusion due aux inégalités sociales

Le Pr Jean-Claude Ameisen⁽¹⁾ faisait remarquer que *« dans la dernière étude de l'INSEE, le premier facteur de mortalité de cancer, ce n'est pas la séquence génétique particulière de la tumeur, mais le niveau socio-économique des personnes atteintes de cancer, car il entraîne un retard d'accès au diagnostic, donc un retard de traitement. Or, cela ne se lit pas dans le génome. On a donc un risque de dire : vous savez tout sur vous, vous êtes responsable. Mais pour les deux millions d'enfants qui vivent sous le seuil de la pauvreté, ce n'est pas dans l'analyse de leur corps aujourd'hui que l'on peut imaginer et prédire les conséquences en termes de santé, dues à un environnement socio-économique ».*

De même, selon le degré de proximité d'un grand hôpital et centre de recherche médicale, on a sans doute plus ou moins de chances d'être bien pris en charge et de ne pas risquer une erreur de diagnostic. Aux États-Unis, on évoque souvent à propos de la médecine personnalisée de *« customized medicine »*, celle qui se vend. Un effort de réflexion doit être fait pour déterminer ce vers quoi on se dirige, quel nouveau système de santé on se doit construire.

(1) Président du CCNE, audition publique du 25 juin 2013.

a. Les paradoxes de la stratification

Paradoxalement la médecine personnalisée, réinsère la personne dans un groupe et cette démarche de la ranger dans un groupe pour pouvoir mieux traiter, possède un pouvoir potentiel de discrimination. Un des aspects inégalitaires de cette médecine porte sur les groupes de patients qui ne seront pas traités, parce qu'ils sont non-répondeurs au traitement ou qu'ils risquent de pâtir d'effets secondaires insupportables. On ne peut pas leur donner pas le traitement parce qu'il n'est pas assez efficace d'un point de vue statistique et engendre trop d'effets secondaires.

À un moment, on exclut les personnes pour lesquelles le résultat serait moins bon et qui devront se contenter des méthodes traditionnelles de soins plus lourdes et moins performantes. Aujourd'hui trop peu de cancers peuvent être soignés par thérapies ciblées et il faut au préalable améliorer l'offre de soins pour cette majorité de malades. L'offre médicale a besoin de concentration, de concertation et d'échanges inter-hospitaliers et entre centres de traitements. Aussi est-il nécessaire d'agir au niveau européen, où se trouve une masse critique de patients offrant des données suffisantes et une mutualisation des expertises pour réaliser les évaluations.

À cet égard, vos rapporteurs souhaitent reprendre, à l'échelon national, une suggestion du Pr Axel Kahn⁽¹⁾ : « *par rapport aux inégalités territoriales, on observe que la médecine personnalisée génère des inégalités dans l'information et il serait intéressant de favoriser la création d'un site de références avec un accès mis à jour pour confronter les sollicitations dont le public est l'objet et les allégations réelles de santé. C'est un gros travail et les autorités publiques devraient en assurer la diffusion. On ne peut en effet éviter que la population soit démarchée, bien qu'un très petit nombre de tests soit réellement utile* ». Un site public d'informations sur les avancées et les risques des nouvelles formes de thérapies proposées en clinique et aussi sur Internet serait fort profitable à tous nos concitoyens. Mme Emmanuelle Prada-Bordenave⁽²⁾ a d'ailleurs annoncé l'ouverture, en 2014, d'un site Internet à destination du grand public intitulé www.genetique-medicale.fr, construit en liaison étroite avec le Groupe stratégie en génétique et en diagnostic, qui permettra de transmettre un certain nombre d'informations sur les examens génétiques. C'est une excellente initiative.

b. Promouvoir l'éducation à la santé

Dans son rapport annuel pour 2012, l'Agence de la biomédecine indique qu'une enquête menée par ses soins auprès du grand public et des professionnels de santé sur les représentations de la génétique a montré le fort intérêt du public pour cette discipline, mais aussi une méconnaissance et des inquiétudes. Le niveau de connaissance est faible, la génétique étant perçue comme une discipline

(1) Directeur de recherche à l'INSERM, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST, audition des rapporteurs du 28 novembre 2012.

(2) Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, audition publique du 25 juin 2013.

extrêmement complexe. Un renforcement de l'éducation à la santé s'avère donc nécessaire.

Cette politique peut prendre toutes sortes de formes et devra passer par les instances publiques, (telle que l'Agence de la biomédecine), ou par les associations. Une information, éventuellement très ciblée sur certaines populations défavorisées, une formation à l'école sur la protection de sa propre santé, dans les clubs sportifs, artistiques, culturels sont souvent beaucoup plus efficaces que des spots à la télévision. Il a été prouvé qu'un travail sur les menus à la cantine avait un impact important à la maison sur les familles. C'est un moyen pour les communes de toucher les populations les plus sensibles.

De nombreux chercheurs rencontrés par vos rapporteurs ont aussi insisté sur la nécessité d'une meilleure personnalisation des approches de prévention. Dans le cas de certains cancers où des facteurs environnementaux et comportementaux ont clairement été mis en évidence, le Pr Agnès Buzyn ⁽¹⁾ s'inquiète du mauvais résultat des dépistages nationaux organisés, malgré les campagnes de publicité lancées pour les encourager : 52 % de participation pour le cancer du sein, 30 % pour le cancer colorectal et cela n'augmente pas. Elle déplore également les nombreuses polémiques sur l'efficacité des dépistages et vaccins (hépatite B), de sur-diagnostics. Pour le vaccin contre le cancer du col de l'utérus (virus du papillome humain HPV) chez les jeunes filles, on ne dépasse pas les 10 %.

Notre pays semble très en retard et la défiance à l'égard des messages de prévention reste difficile à dépasser. Le taux de prévalence du tabagisme est à moins de 20 % au Royaume-Uni alors qu'il est à 33 % en France et qu'il ne baisse pas, contrairement à ce qui se passe chez nos voisins. Les facteurs socio-culturels sont nombreux et majeurs. Il faut travailler sur les comportements à risques et sur l'observance des traitements.

Il appartient à l'Institut de veille sanitaire (InVS) d'y veiller et de réfléchir aux moyens sociaux d'accompagnement des comportements de nos concitoyens qui ne sont pas en mesure socialement, économiquement et éthiquement de changer leur mode de vie. La médecine personnalisée, au-delà des thérapies ciblées, c'est une prise en charge personnalisée de l'individu. Elle doit aller des messages personnalisés de prévention primaire et secondaire à la personnalisation du parcours de soins en fonction de l'âge, du terrain, des niveaux de risques particuliers, et ensuite du traitement selon les aspects génétiques de la maladie.

Mme Catherine Vergely ⁽²⁾ a suggéré lors du débat avec les associations de malades : « *Il faut former le citoyen, et pas seulement dans la connaissance scientifique, mais aussi dans son esprit critique afin qu'il soit inclus dans les différentes étapes de décision, et qu'il ait une vision pertinente de son acceptation*

(1) Présidente de l'INCa, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Secrétaire générale de l'Union des parents d'enfants atteints de cancer et de leucémie (UNAPECLE), audition publique du 25 juin 2013.

en tant que malade dans une société et dans des choix qu'on lui offre. Il faut respecter le citoyen et ses décisions. Il est absolument indispensable de l'intégrer dans l'ensemble des instances de stratégie et de décision de médecine et de recherche d'une façon globale, et de la médecine personnalisée plus particulièrement ».

c. Limiter la médico-surveillance

Les connaissances et données médicales produiront un dispositif par lui-même potentiellement dangereux. La médico-surveillance, avec ses avantages thérapeutiques, est un système de surveillance supplémentaire dans une société, et mérite attention en termes de préservation des libertés publiques et individuelles. Mieux vaut s'organiser, juridiquement, administrativement, politiquement, au début du processus, que se lancer tardivement à sa poursuite.

Responsabiliser les citoyens, leur transmettre un maximum d'informations sur leur propre santé, leurs comportements à risques, mieux accompagner le plus fragile, certes, mais encore faut-il aussi respecter leur liberté et leur choix de vie. On attend en effet une participation accrue des patients dans la prise en charge de leur propre santé. On leur explique qu'ils seront mieux soignés dès lors qu'on séquence son génome, qu'on cible leurs modes de vie plutôt que de donner un médicament standard qui ne convient peut-être pas. En contrepartie, le patient doit être encore plus coopératif et donner des informations sur lui-même et son environnement intime, et, en plus, une fois qu'on a trouvé le traitement approprié, il devra s'y conformer strictement. On voit ainsi poindre l'engrenage d'une société hygiéniste.

M. Didier Tabuteau⁽¹⁾ met en garde contre le risque d'excessive surveillance : *« cette médecine peut engendrer, cette fois en toute légalité, un véritable Big Brother médico-génétique. Les connaissances et données médicales produiront un dispositif par lui-même potentiellement dangereux. La médico-surveillance, avec ses avantages thérapeutiques, est un système de surveillance supplémentaire dans une société, et mérite attention en termes de préservation des libertés publiques et individuelles. Il vaut mieux s'organiser, juridiquement, administrativement, politiquement, au début du processus, que de se lancer tardivement à sa poursuite ».*

Comment donc ajuster la prise en charge par l'assurance-maladie en respectant le libre arbitre des patients ? Il ne faudrait pas que l'assurance-maladie devienne une police des mœurs. Il existe une vraie tentation. La France avait jusqu'à présent échappé, au contraire du Royaume Uni, au débat sur les comportements de vie qui ont des conséquences sur la couverture par l'assurance-maladie (tabac, alcoolisme, sports et conduites à risques...). Or, le principe de fonctionnement de l'assurance-maladie française, qui était de prendre en charge dans tous les cas, vient de connaître une première exception : un arrêté du 9

(1) Conseiller d'État, responsable de la Chaire santé publique à l'IEP, audition publique du 25 juin 2013.

janvier 2014 conditionne le remboursement du port d'un masque de traitement du syndrome de l'apnée du sommeil à la durée et à la régularité du port du masque par le patient, ce contrôle étant au surplus désormais effectué par télésurveillance.

Quelle sera la place du médecin découvrant que le résultat de la surveillance électronique à distance se soldera par un déremboursement ? C'est toute la question de la responsabilisation financière des patients, et même des médecins, qui est ainsi posée et la tendance déjà bien amorcée visant à un meilleur remboursement des malades vertueux. Ce débat, certes loin d'être illégitime puisqu'il est motivé par un souci d'économies pour la sécurité sociale sur des dépenses considérées comme non justifiées, impose de fixer des limites à la médico-surveillance et aux restrictions éventuelles de prise en charge des traitements médicaux.

Si la télésurveillance contribue certainement à améliorer l'ajustement des traitements, il ne faudrait pas pour autant qu'elle se transforme en une pénalisation de malades éprouvant des difficultés à les respecter et en une intrusion excessive dans leur vie intime. Il convient de rester vigilant dans la politique de prise en charge des traitements médicaux et de fixer des limites à la médico-surveillance. Il faudra donc veiller à maintenir un juste équilibre entre la pression collective engendrée par l'acceptation de traitements ciblés et le maintien de la solidarité de notre système de santé publique. Il faudra veiller à maintenir un juste équilibre entre la pression collective engendrée par l'acceptation de traitements ciblés et le maintien de la solidarité de notre système de santé publique.

2. Informer les citoyens

Si l'on souhaite que les changements de notre système de santé engendrés par les progrès technologiques s'effectuent sans heurts, il faut les accompagner d'une politique d'éducation à la santé, de débats-citoyens. La réussite des innovations thérapeutiques de la médecine personnalisée ne viendra pas seulement des scientifiques ou des industriels ; elle ne deviendra massive que grâce à une appropriation par les citoyens et une demande de leur part d'y participer totalement.

La prise en compte du patient dans sa singularité doit être remise au centre de notre système médical. La dimension européenne, la mise en garde contre les pratiques mercantilistes sont essentielles. Les malades ont un rôle à jouer ; c'est absolument évident, Il en va de même des associations de malades, qui ont souvent été de véritables moteurs de la recherche sur le sida ou sur les maladies rares, notamment. La parole des malades et la façon d'orienter cette prise de parole par les patients sont d'une grande importance.

a. Organiser des débats publics

Compte tenu des bouleversements induits par la médecine personnalisée, il faut organiser rapidement des débats publics pour en expliquer les avancées, les risques et les enjeux, et ce sur plusieurs années pour préparer l'opinion et éviter une, importante déconvenue éthique, populationnelle et même en termes de santé publique. L'opinion publique n'est pas prête aujourd'hui à voir prescrire, à 25 ans par exemple, toute une batterie de tests sur les risques de maladies les plus graves. Il est important de savoir ce qui est acceptable par le corps social afin d'éviter des effets délétères.

L'Agence de la biomédecine constitue certainement le rouage public le mieux adapté pour lancer cette communication et elle a d'ailleurs bien pris la mesure du manque d'information du public sur la génétique. Dans son dernier rapport annuel, elle expose les diverses initiatives entamées pour y remédier : *« Pour la première fois en 2012, l'Agence a présenté au public, lors d'une conférence de presse institutionnelle, les enjeux de la génétique médicale en termes de santé publique et de prise en charge des patients confrontés à une maladie génétique. Elle a également mené deux actions préparatoires à la définition des axes d'une communication grand public sur la génétique. D'une part, une analyse des productions de la presse sur le thème de la génétique postnatale et prénatale de 2010 à 2011, notamment lors de la mise en place du nouveau dépistage de la trisomie 21, afin de comprendre quelles images les journalistes en forgent ».*

L'Agence va en outre, mettre en place début 2014 un site internet grand public dédié à la génétique www.genetique-medicale.fr . Ces différentes mesures seront à porter au crédit de l'Agence et sont un excellent exemple de ce qui devrait être complété dans d'autres arènes grand public en élargissant les débats à l'ensemble des enjeux éthiques et socio-économiques de la *médecine personnalisée* énumérés dans le présent rapport.

De même le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a un rôle important à jouer car aux termes de l'article L.1412-1-1 du code de la santé publique introduit par la loi relative à la bioéthique de 2011, il organise un débat public sous forme d'états généraux sur les projets de réforme sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.

On peut reprendre à cet égard les propositions faites par MM. Jean-Yves Le Déaut et Claude Birraux, députés, membres de l'OPECST dans leur rapport de janvier 2012 sur « L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques »⁽¹⁾. Ils préconisaient l'organisation de débats publics par la Commission nationale du débat public, au travers de conférences de citoyens et de comités d'instance

(1) http://www.assemblee-nationale.fr/13/dossiers/innovation_epreuve_peurs_risques.asp.

spécialisés où sont représentés associations et syndicats. Parmi les recommandations du rapport, on retiendra plus particulièrement les suivantes :

« - s'inspirer des exemples de débat public mis en place à l'étranger avec notamment un usage massif des NTIC, par la création de sites Internet thématiques participatifs, mis à jour régulièrement et effectuant un suivi des actualités scientifiques, par la mise en place de conférences de citoyens, ... ;

- développer au sein des structures concernées une cellule de veille des réseaux sociaux (Facebook, Twitter, blogs,...) afin de prendre le pouls de la société et de pouvoir répondre aux interrogations dès qu'elles apparaissent ;

- encourager les émissions scientifiques sur les chaînes publiques de télévision et créer, suite à l'appel d'offre du CSA, une chaîne de télévision destinée à promouvoir la science et la culture scientifique, par exemple par la présentation des grands enjeux scientifiques d'aujourd'hui dans un langage clair et accessible et dans un format interactif ;

- créer, au sein des universités et des organismes de recherche, des équipes de liaison avec les associations comme celles de patients dans le domaine médical, afin de leur proposer des services d'expertise et de conseil sur les thématiques sociétales ».

Les associations de malades ont bien évidemment un rôle-clé à jouer, qu'elles remplissent déjà fort bien sur les maladies objet de leur domaine d'intervention, mais qu'il faut aussi déborder pour qu'elles participent à des débats plus larges concernant toutes les autres pathologies et sur les enjeux éthico-économiques des bouleversements annoncés de notre système actuel de santé.

Tous ces débats ont besoin des medias qui doivent être correctement informés pour se les approprier et en faire ressortir les aspects positifs et négatifs plus clairement possible et ce à destination de différents publics.

On peut conclure avec M. Didier Tabuteau⁽¹⁾ que *« selon que le débat public sera bien porté, la formation du public bien effectuée, que les connaissances seront bien appropriées par une bonne partie de la population, et aussi d'ailleurs par les professionnels de santé, cette évolution de la médecine peut être le pire ou le meilleur. Il existe un risque de basculement. Cela peut conduire à une rationalisation, une amélioration du système ou au contraire à une dérive hypocondriaque, une sélectivité et une inégalité croissante. Et ce débat n'est pas simple à mener, or c'est une échéance importante ».*

L'éducation du citoyen reste la solution, il doit savoir ce qu'il en est et comprendre ce que tout cela veut dire. M. Didier Tabuteau précise *« il serait par ailleurs intéressant de favoriser la création d'un site de références avec un accès*

(1) Conseiller d'État, responsable de la Chaire de santé publique à l'IEP, audition des rapporteurs du 19 décembre 2012.

mis à jour pour confronter les sollicitations dont le public est l'objet et les allégations réelles de santé. C'est un gros travail et les autorités publiques devraient en assurer la diffusion. On ne peut en effet éviter que la population soit démarchée, bien qu'un très petit nombre de tests soit réellement utile ».

b. Accompagner les patients : l'importance du conseil génétique

Lors de l'audition publique du 25 juin 2013 les associations de malades, ont toutes insisté sur la nécessité de recentrer notre système médical sur l'accompagnement personnalisé du malade et l'approche globale de la personne. Ce n'est pas seulement un parcours de soins qu'il faut mettre en œuvre, mais un parcours de santé qui offre une approche globale allant du médical au social, avec des référents parcours de santé afin que le patient se sente en confiance. Il faut qu'il dispose de relais médicaux accessibles et disponibles et qu'il n'ait jamais l'impression d'être exclu de son propre parcours de santé.

Ce nouveau modèle d'organisation des soins, allant du dépistage aux séquelles des traitements administrés, est d'autant plus nécessaire que certains patients ne sont pas éligibles aux thérapies ciblées. Lors de l'annonce d'un diagnostic, il faut que le praticien soit capable de délivrer le message qui accompagnera la découverte d'une mutation délétère et explique à la personne le suivi indispensable.

Le professionnel de santé concerné par la génétique deviendra un conseiller dans des situations extrêmement variées. Il lui faudra gérer de l'information produite à un temps T sans savoir si elle sera utile un jour. Les associations de patients pourraient apporter une contribution importante sur la façon de prendre en charge cette question et notamment celle des limites du « droit de ne pas savoir ».

La relation médecin-patient dans le cas d'un diagnostic de maladie génétique exige un processus d'accompagnement en plusieurs phases, qui a été encadré par les recommandations de l'Agence de la biomédecine et dans lequel l'écoute et le conseil par le généticien, le spécialiste de la maladie, le psychologue ont un rôle important afin de nourrir la réflexion du patient. Puis une fois la décision prise en fonction des informations reçues, il reste l'étape délicate du rendu du résultat, et enfin le suivi personnalisé. Ce processus d'accompagnement exige du temps et des compétences spécifiques de la part des professionnels de santé, comme l'a expliqué le Pr Florent Soubrier ⁽¹⁾.

(1) Responsable du département de génétique du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, audition publique du 25 juin 2013.

3. Impliquer les associations de malades dans les décisions

L'avenir de la médecine personnalisée passe forcément d'abord par l'implication des patients, leur participation à des essais thérapeutiques et l'application des nouvelles thérapies et combinaisons de médicaments. Le meilleur exemple de réussite d'une médecine innovante initiée et prise en mains par les malades et leurs associations est celui des trithérapies qui ont ouvert la voie de la guérison aux malades du sida après tant d'années sans espoir.

Le Pr Thomas Tursz⁽¹⁾ l'a rappelé : *« ce sont les patients, qui l'ont orienté contrairement aux intérêts des laboratoires, qui voulaient pousser leurs molécules individuellement sans tester de combinaisons de molécules et luttaient pour des prix relativement élevés... Ce sont les patients qui savaient s'organiser en groupes de pression qui ont changé la situation, et les trithérapies actuelles sont donc arrivées sur le marché relativement vite. C'est une leçon très forte sur la façon dont la médecine personnalisée peut se développer en France avec rapidité, efficacité, équité, et pour un surcoût acceptable pour la collectivité ».*

Les exemples de succès des nouvelles thérapies largement portés par les associations de patients, souvent contre l'avis des industriels, sont nombreux. On peut encore citer le cas de l'oncologie en pédiatrie, avec 20 % de guérison il y a trente ans, 80 % maintenant, obtenus aussi parce que les parents se sont organisés très vite avec les médecins pour demander des essais thérapeutiques, très tôt dans le cours de la maladie, et non à la fin quand tout avait échoué. Comme l'a souligné le Pr Thomas Tursz, l'action déterminante de l'UNAPECLE⁽²⁾ et de sa secrétaire générale, Mme Catherine Vergely, a été déterminante vis-à-vis des industriels effrayés à l'idée d'utiliser un nouveau médicament chez l'enfant parce qu'ils pensaient le marché petit et peu rentable. Ils craignaient qu'une toxicité grave empêche le développement d'un blockbuster utilisable et très rentable chez l'adulte.

Mme Laurence Thiennot-Herment⁽³⁾ a rappelé le rôle atypique et majeur joué par son association dans le domaine de la recherche, et aussi sur la partie médicale et sociale, pour les maladies rares. Pour faire avancer la recherche de thérapies innovantes dans ce secteur délaissé par les géants de l'industrie, l'AFM est allée jusqu'à créer son propre site de production de thérapie génique : *« nous avons pu avec les moyens du Téléthon engager un milliard d'euros dans la recherche depuis sa première édition, donc en 27 ans, et 660 millions d'euros dans l'aide aux malades. Cela nous a fait jouer un rôle important notamment à travers les laboratoires que nous avons pu créer, Généthon, I-Stem, Atlantic Gene Therapies, l'Institut de myologie, laboratoires dans lesquels la gouvernance majoritaire est donnée aux malades et aux parents de malades ».*

(1) Cancérologue, directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Union des parents d'enfants atteints de cancer et de leucémie, audition publique du 25 juin 2013.

(3) Présidente de l'AFM-Téléthon Association française contre les myopathies, audition publique du 25 juin 2013.

C'est pourquoi, vos rapporteurs soutiennent entièrement son souhait « *qu'à tous les niveaux dans cette chaîne de santé, du diagnostic jusqu'au prix du médicament, les patients soient présents en tant que « partenaires »* » et en font une des recommandations prioritaires du présent rapport.

C'est bien en effet l'AFM, qui a lancé ce chantier immense de la carte du génome humain, financé grâce au Téléthon, et prouvé que la thérapie génique était la seule réponse possible à l'absence de médicaments sur le marché pour traiter les maladies rares. Les activités génomiques de Généthon ont été reprises en 1998 par le Centre national de génotypage au Génomipole d'Evry, pionnier de cette d'activité en France.

Ce sont encore les associations qui ont pris conscience les premières de l'indispensable prise en compte de la dimension européenne, car elles sont largement présentes dans les consortiums et réunions européens. Ainsi, M. Yann Le Cam, directeur général d'EURODIS⁽¹⁾ et vice-président d'EUCERD⁽²⁾, rappelle-t-il : « *aujourd'hui la question n'est pas celle de la valeur du médicament, mais plutôt celle de la capacité à financer, pour le système de santé, ces nouveaux traitements ciblés, qu'ils soient personnalisés ou stratifiés. Pour cela, notre réponse est de promouvoir une nouvelle approche : plutôt plus d'Europe que moins d'Europe. Pas de repli national pour réfléchir sur de toutes petites populations, très souvent sans avoir l'expertise sur ces maladies ou sur la valeur de ces produits, mais plutôt de travailler au niveau européen, où l'on trouve une masse critique de patients pour avoir des données suffisantes, et une mutualisation des expertises pour réaliser les évaluations collectives* ».

Il est d'ailleurs bien regrettable qu'en France les associations de malades ne soient pas aussi fortes qu'aux États-Unis, où elles disposent d'une puissance suffisante pour faire évoluer l'innovation thérapeutique, aussi bien contre le monde industriel que les pouvoirs publics. L'apport des nouvelles connaissances issues de la génétique montre aussi le grand intérêt qu'elles auraient à élargir leur champ d'intervention et à dépasser le regroupement autour d'une ou deux maladies spécifiques. À l'heure où l'on commence à reconnaître une origine génétique à de nombreuses maladies, particulièrement en oncologie avec la nouvelle nosologie des cancers, elles ont un rôle déterminant à jouer pour entraîner la recherche industrielle dans la voie des combinaisons de médicaments, notamment grâce à la coordination de l'action de leurs membres.

On peut conclure avec les propos de Mme Martine Bungener⁽³⁾ : « *cette nouvelle médecine va s'exprimer sous forme de probabilité. Qui est apte aujourd'hui pour traiter ce type d'information ? Comment feront les médecins eux-mêmes, quelle capacité auront-ils à traiter cette information ? Les associations de malades ont un rôle à jouer, et on l'a vu dans d'autres situations,*

(1) Organisation européenne des maladies rares, audition publique du 25 juin 2013.

(2) Comité européen d'experts sur les maladies rares.

(3) Chercheur en sciences sociales, présidente du GRAM de l'INSERM, Groupe de réflexion avec les associations de malades, audition publique du 25 juin 2013.

pour justement aider à traiter cette information et à la diffuser. On est bien là dans une dimension qui doit mobiliser l'ensemble des associations, qui s'inscrit dans leurs fonctions. Informer les malades, elles en ont les compétences, elles savent le faire... Le GRAM milite depuis sa création pour montrer que le dialogue avec les associations est vraiment une partie prenante de la reconstruction de ces mécanismes de formation de la confiance collective vis-à-vis de la recherche et de la médecine, et nous sommes aujourd'hui face à un enjeu majeur avec les nouveaux traitements et ces nouvelles formes de médecine ».

CONCLUSION

La médecine personnalisée bouleverse la conception traditionnelle de la médecine. Elle opère un véritable changement de paradigme qui influence considérablement sur l'évolution de notre système de santé, sur la façon dont nous l'organiserons dans l'avenir. Il faut s'y préparer sans tarder. Induisant une véritable révolution sociétale, cette nouvelle approche de la médecine doit être accompagnée d'une politique d'éducation à la santé, de débats publics permettant aux citoyens d'en comprendre les apports et d'en apprécier les bienfaits et les contraintes.

Ce nouveau mode de prise en charge du patient présente des avantages dans la mesure où il s'adapte à la personne et met la singularité de l'individu au cœur du système de santé. Pour autant, la médecine personnalisée, en grande partie fondée sur une forme de « *transparence de l'homme* », pourrait vite apparaître déshumanisée et, en quelque sorte, dépersonnalisée, confiant à des outils techniques performants le soin de tout voir, de tout mesurer, donc, de tout prévoir, tout dépister, tout prévenir, tout traiter ou tout remplacer. Verra-t-on émerger « *un corps numérique à côté du corps réel* » se demandait le Pr Hervé Chneiweiss ? Qu'en sera-t-il de la singularité de la personne par rapport à un profil type dans lequel la technologie l'a rangé ? « *Sera-elle réduite à un point dans un nuage de points ?* » s'interrogeait le Pr Jean-Claude Ameisen.

Si de grandes avancées scientifiques ont déjà été obtenues dans les champs de la recherche génomique et protéomique ainsi que de la biologie moléculaire, de nombreux obstacles restent à lever. L'enjeu majeur auquel les médecins et les scientifiques devront répondre portera sur la capacité de savoir quels gènes ou quels mécanismes biologiques prédisposent un patient à développer telle ou telle pathologie et sur la possibilité de transformer cette compréhension en stratégie de prévention ou de traitement. L'analyse et la classification des pathologies devront s'adapter au développement de la connaissance génomique.

Des ensembles de symptômes ou de données cliniques attribués aujourd'hui à une seule et même maladie pourraient se révéler être, en fait, le résultat de variations génétiques différentes, requérant des approches thérapeutiques elles aussi différentes.

La nouvelle classification des maladies en fonction de leurs aspects génétiques et moléculaires, en cancérologie notamment, constitue un tournant et un défi majeurs pour notre système de santé et invite à s'interroger sur son impact organisationnel ou économique. Selon que les nouvelles thérapeutiques resteront à la marge, très spécialisées, localisées ou qu'elles concerneront progressivement de 5, 10 ou 30 % du système de santé, elles produiront des bouleversements plus ou

moins considérables sur notre système solidaire de santé publique. Il ne faudrait pas oublier qu'aujourd'hui encore l'innovation ne concerne qu'une très petite minorité de patients, que trop peu de cancers peuvent être soignés par thérapies ciblées : moins de 5 % des patients français ont actuellement accès à un essai thérapeutique ou à une thérapie ciblée au cours de leur vie.

De nouveaux métiers, de nouveaux acteurs majeurs de la lutte contre des pathologies incurables, les biologistes du génome et les bio-informaticiens, sont apparus indispensables pour présenter les résultats multiples des analyses génomiques sous forme visible, lisible et interprétable pour les médecins. Aucun médecin n'est capable d'interpréter un résultat génomique seul si on ne lui explique pas quel médicament il faut utiliser en fonction des anomalies génétiques et moléculaires qui s'accumulent au sein de la même cellule. On a longuement souligné la nécessaire adaptation à cette évolution des études médicales vers un travail en équipes pluridisciplinaires.

Une utilisation optimale des nouvelles technologies de l'imagerie et des outils de diagnostic fait également partie de ce défi. Alors que de nouveaux biomarqueurs sont découverts, le rythme auquel ils sont qualifiés et validés est encore lent. L'avenir sera à la combinaison de drogues entre elles pour contourner les résistances et aussi à une mise en commun des savoirs des grands laboratoires de l'industrie pharmaceutique.

Des normes de gestion des données génétiques et des dossiers médicaux personnels devront être définies pour permettre le déploiement de cette technologie et garantir un recueil et une interprétation standardisée des données cliniques. Aussi, l'accès sécurisé à ces données personnelles et identifiantes et leur protection est-il un enjeu majeur, tant au plan éthique et sociétal qu'au plan économique. La participation active de la France à l'élaboration et à l'application d'instruments internationaux, visant à protéger ces données d'une exploitation en dehors de la sphère scientifique et médicale, est essentielle.

La médecine personnalisée transforme et transformera inéluctablement le champ de la prévention et du soin. Au-delà de l'oncologie, elle devrait être plus utilisée dans la prévention des effets des traitements en adaptant mieux les posologies au métabolisme des patients, quelles que soient les pathologies. Si elle place le patient au centre du dispositif de prévention et de soin comme le préconise la « Stratégie nationale de santé » et le rapport de la commission « Innovation 2030 », elle accroît le nombre et la technicité des intervenants sur la santé, les informations dont le patient doit disposer non seulement sur lui-même, mais aussi sur les membres de sa famille.

La France dispose d'un système centralisé de santé, que beaucoup de pays lui envient, avec des plates-formes de génétique moléculaire sur tout le territoire offrant un égal accès gratuit à tous, mais elle souffre de grandes faiblesses au niveau informatique en termes de personnels formés, d'outils d'analyses, de capacités de calcul et de stockage qui nécessitent des efforts d'investissement

majeurs, si elle entend espérer rester compétitive. Notre pays a donc tout intérêt à accroître sa participation aux initiatives européennes et internationales ; la coopération internationale sera un facteur d'accélération, notamment quant aux progrès à accomplir sur les maladies rares et en oncologie.

La réussite du passage de l'ère actuelle d'une médecine semi-stratifiée à celle d'une réelle médecine personnalisée impliquera un travail considérable d'information des citoyens, une mise en place de mesures de prévention ciblées, expliquées et comprises, une adaptation du monde médical, afin de veiller à éviter toute panique ou tout espoir irraisonné, tout syndrome du Dr Knock ou encore toutes fausses promesses de guérison. La médecine est certes une science, mais avant tout un art de la relation avec le patient qui doit intégrer et aussi humaniser la technologie.

C'est pourquoi l'information des citoyens et l'organisation de débats-citoyens sont importantes, et l'OPECST ne manquera pas d'y participer aux côtés de la communauté scientifique. La médecine personnalisée ne sera un véritable facteur de progrès que si elle réduit les inégalités d'accès aux soins, territoriales, sociales et culturelles, que si elle accroît l'intégration au sein de la société des personnes qui souffrent de handicap. Elle n'atteindra ses objectifs d'optimisation de notre système de santé que si elle permet au malade de prendre en charge sa propre pathologie, de se retrouver en possession de toute l'information médicale qui le concerne, et parvient à reconstruire un parcours de confiance humanisé, équilibré, sans d'examens médicaux redondants, entre la médecine de ville et l'hôpital et ses plates-formes spécialisées d'analyses biologiques.

RECOMMANDATIONS

Préparer les institutions françaises au changement de paradigme induit par la médecine personnalisée dans l'approche de la maladie et du traitement :

- Intégrer ce changement dans la stratégie nationale de santé.
- Définir une méthodologie et une stratégie globale pour s'y préparer incluant l'ensemble des acteurs de la politique de santé notamment les personnels de santé et les associations de malades.
- Préciser les parcours de santé et le rôle du médecin référent afin de mieux articuler les liens entre les généralistes et les centres pratiquant cette médecine personnalisée.
- Généraliser l'informatisation des dossiers médicaux et en accélérant la mise en service du Dossier Médical Personnel (DMP).

Encourager la recherche et le développement :

- Reconduire les financements des projets de recherche dans le cadre des investissements d'avenir, notamment en oncologie.
- Créer une plateforme de séquençage à très haut débit de recherche et de diagnostic qui centralise les cas spécifiques pour éviter « l'errance diagnostique » et conservant les variants génétiques pertinents identifiés par les autres plates-formes.
- Réactiver le développement de nouvelles molécules.
- Évaluer les potentialités des anciennes molécules en recourant aux nouvelles techniques de criblage de masse (*screening*).
- Favoriser le développement de la nano-médecine.
- Veiller à ce que la convergence des technologies Nano-Bio-Info-Cogno (NBIC) conduise à la création de nouveaux cursus.

Réformer la formation des personnels de santé :

- Appliquer les dispositions des articles 39 à 41 de la loi n° 2013-660 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche du 22 juillet 2013 et pour accélérer la réforme des études de santé.

- Poursuivre la réforme des études de médecine afin de mieux préparer les futurs professionnels à un exercice en équipes, à une approche pluridisciplinaire mettant l'accent sur les relations humaines et sociétales.

- Encourager le décloisonnement des disciplines scientifiques dans les cursus universitaires.

- Diversifier les parcours pour favoriser les doubles cursus sciences « dures » ou sciences humaines et sociales et médecine-biologie, en intégrant différentes disciplines des sciences et des mathématiques et biostatistiques notamment.

- Créer des cursus formant aux nouveaux métiers de biomédecine : bio-informaticiens, biostatisticiens, biochimistes, ingénieurs et techniciens pour analyser, interpréter et savoir conserver les données de séquençage.

- Proposer une formation professionnelle continue mieux adaptée aux évolutions induites par la médecine personnalisée, aux personnels de santé.

- Assurer une formation en informatique permettant à tous les soignants de trouver et d'extraire la bonne donnée pour effectuer leurs choix en connaissance de cause.

Aider au développement des traitements ciblés :

- Maîtriser le coût des tests génomiques et des nouvelles thérapies ciblées, afin de conserver l'égal accès de tous à un coût supportable pour l'assurance-maladie.

- Intégrer les analyses coût-efficacité au cours des premières phases des essais cliniques et du développement.

- S'inspirer du modèle maladies rares pour les essais cliniques tout en assurant la sécurité des patients.

- Harmoniser le processus d'assemblage du test compagnon et de la molécule.

- Encourager une concertation entre les industriels et les agences de régulation pour permettre le développement et l'évaluation conjointe des molécules et des tests compagnons.

- Diminuer la durée des essais préalables à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour enregistrer plus rapidement les nouveaux médicaments tout en privilégiant les AMM conditionnelles.

- Favoriser la création de regroupements (*pools*) de brevets pour réduire les coûts et encourager les coopérations entre les différents partenaires de la recherche.

Informier sur la valeur prédictive des tests génétiques :

- Créer rapidement le site Internet grand public prévu dédié à la génétique à l'Agence de la biomédecine pour confronter les sollicitations dont le public est l'objet et les exigences réelles de la santé.
- Renforcer l'information du public sur les modalités légales d'accès aux tests génétiques en France ⁽¹⁾.
- Exercer une veille institutionnelle sur le recours aux tests génétiques en libre accès sur Internet.
- Effectuer des mises en garde par les instances habilitées tant sur la fiabilité des tests proposés via Internet que sur l'usage possible des résultats de ces tests, qui ne sont pas couverts par le secret, voire l'anonymat.
- Informer sur les risques d'erreurs, voire de piratage des données lors de l'achat de tests par Internet.
- Sensibiliser les citoyens par des campagnes d'informations adaptées sur les limites de la fiabilité et de la valeur prédictive des tests génétiques proposés par des sociétés commerciales.
- Insister auprès du public sur la nécessité de recourir à des consultations génétiques spécialisées auprès de professionnels médicaux pour toute demande de test génétique dès le premier entretien, afin qu'il puisse être pleinement informé et conseillé sur les implications et le résultat attendus.
- Ratifier le protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, signé par la France en décembre 2011.

Assurer un égal accès de tous les citoyens aux nouvelles thérapies :

- Placer le patient au centre du dispositif de soins et en veillant à sa prise en charge complète dans un parcours de soins allant du diagnostic au suivi médical terminal.
- Lutter contre les discriminations et les inégalités territoriales pour garantir un égal accès aux nouvelles thérapies.
- Fixer des limites à une médico surveillance notamment par voie de télémeicine, dès qu'elle constitue une intrusion dans la vie personnelle des patients.

⁽¹⁾ MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, rapport AN n°1325 – Sénat n°107 sur l'évaluation de la loi de bioéthique du 6 août 2004 décembre 2008.

- Conserver un système de santé publique fondé sur la solidarité et limitant strictement les restrictions de prise en charge financière des traitements.
- Intégrer les associations de malades, en tant que « partenaires », à tous les niveaux de la chaîne de santé, du diagnostic au prix du médicament.

Protéger les données personnelles de santé :

- Renforcer la confidentialité des données de santé et en sécurisant le futur dossier médical personnalisé.
- Sensibiliser les personnels de santé à cette protection et en vérifiant les consentements donnés pour toutes utilisations.
- Renforcer les moyens de la CNIL pour assurer la confidentialité et la circulation des données de santé.
- Encourager la création d'un répertoire européen public fiable des mutations de l'ADN.
- Rendre accessibles aux chercheurs les grandes banques de données anonymisées et en favorisant le partage scientifique des données.
- Encadrer la création de biobanques privées réunissant les données et analyses génétiques de malades, dont la divulgation et la vente doivent être interdites.

REPRISE DE RECOMMANDATIONS ANTÉRIEUREMENT PROPOSÉES PAR L'OPECST⁽¹⁾

- Organiser une veille conjointe de l'Agence de la biomédecine et de la CNIL, sur l'utilisation de données de santé dans le but de définir par ordinateur les caractéristiques d'une personne.
- Renforcer les procédures de codage et de sécurisation des bases de données de l'assurance-maladie et des autres banques de données médicales.
- Assurer la traçabilité de l'accès des personnels habilités à connaître ces données.
- Améliorer la formation et la sensibilisation des personnels médicaux au respect du secret médical et à la délivrance de données médicales.
- Assurer la sécurité de l'hébergement et du transfert des données médicales.

⁽¹⁾ MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, rapport AN n° 4469 - Sénat n° 476 sur l'impact impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau de mars 2012.

- Soumettre à des conditions strictes d'agrément les hébergeurs de données de recherches sur de grandes cohortes.

- Participer activement à la négociation et à l'adoption d'une convention internationale pour encadrer la circulation des informations médicales.

Assurer l'information des citoyens sur la médecine personnalisée

- Organiser des débats publics sur les enjeux et risques de la médecine personnalisée : débats, conférences de citoyens avec des professionnels de santé, des chercheurs, des associations de malades ; impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau.

- Mettre en place une éducation à la santé, des formations sur la protection de la santé dans les collèges et lycées ainsi que dans les clubs sportifs, artistiques et culturels.

- Pallier les insuffisances actuelles de la médecine préventive par des campagnes médiatiques plus adaptées et mieux ciblées sur les groupes de personnes à risques.

- Faciliter l'action des associations de malades auprès du grand public et en les encourageant à faire connaître leurs travaux au-delà de leurs membres.

EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE

COMPOSITION DU COMITÉ DE PILOTAGE

- Mme Simone BATEMAN, sociologue, directrice de recherche au CNRS ;
- Dr Catherine BOURGAIN, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM ;
- Pr Anne FAGOT-LARGEAUT, professeur émérite, Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, membre de l'Académie des sciences ;
- Mme Hélène GAUMONT-PRAT, professeure des Universités, directrice du Laboratoire Droit de la santé, Université Paris VIII, ancien membre du CCNE ;
- Pr. Jean-Marc GROGNET, directeur de l'Institut de biologie et technologies du CEA (l'iBiTec-S), membre de l'Académie de pharmacie ;
- Pr Axel KAHN, ancien directeur de l'Institut Cochin, ancien président de l'Université Paris-Descartes, membre de l'Académie des sciences ;
- M. Didier TABUTEAU, conseiller d'État, responsable de la chaire santé de l'Institut d'études politiques

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS

20 novembre 2012 :

- Pr Anne FAGOT-LARGEAULT, professeur émérite, Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, membre de l'Académie des sciences.

28 novembre 2012 :

- Pr Axel KAHN, médecin généticien, ancien président de l'Université Paris-Descartes, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST.

11 décembre 2012 :

- M. Maurice CASSIER, sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES).

18 décembre 2012 :

- Mme Hélène GAUMONT-PRAT, professeur des universités, directeur du Laboratoire Droit de la santé, Université Paris VIII, ancien membre du CCNE.

19 décembre 2012 :

- M. Didier TABUTEAU, conseiller d'État, responsable de la chaire santé de l'Institut d'études politiques (IEP).

15 janvier 2013 :

- Mme Catherine BOURGAIN, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM ;

- Mme Simone BATEMAN, sociologue, directrice de recherche au CNRS.

5 février 2013 :

- Pr Claude HURIET, président de l'Institut Curie, ancien sénateur ;

- Pr Dominique STOPPA-LYONNET, professeur de génétique ;

- Dr Christophe LE TOURNEAU, oncologue, responsable de l'essai SHIVA.

6 février 2013 :

- M. Jean-Marc GROGNET, docteur es-pharmacie, directeur de l'institut de Biologie et technologies du CEA (l'iBiTec-S).

12 février 2012 :

- Pr Bertrand JORDAN, biologiste moléculaire, fondateur de la Génopole de Marseille.

13 février 2013 :

- Dr. Jean-François DELEUZE, directeur du Centre national de génotypage (CNG).

20 février 2013 :

- Mme Corinne BLACHIER-POISSON, directrice des affaires gouvernementales et économiques d'Amgen.

20 février 2013 :

- Pr Laurent DEGOS, ancien Président de la Haute Autorité de Santé HAS.

26 février 2013 :

- Pr Philippe MONTEYNE, vice-président R&D France à Sanofi ;

- Mme Isabelle DIAZ, directeur Biotechnologies et Recherche au LEEM (Les Entreprises du Médicament).

12 mars 2013 :

- Mme Frédérique LESAULNIER, coordinatrice du pôle santé du service des affaires juridiques ;

- M. Geoffroy SIGRIST, attaché parlementaire à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

18 mars 2013 :

- Pr Agnès BUZYN, hématologue, présidente de l'Institut National du Cancer (INca).

20 mars 2013, à l'Institut Curie :

- Pr Claude HURIET, président de l'Institut ;

- Pr Pierre TEILLAC, directeur de l'ensemble hospitalier ;

- Pr Dominique STOPPA-LYONNET, professeur de génétique ;
- Dr Christophe LE TOURNEAU, oncologue, responsable de l'essai SHIVA ;
- Dr Sergio ROMAN-ROMAN, chef du Département de transfert ;
- Dr Olivier DELATTRE, directeur de l'Unité de génétique et biologie des cancers ;
- M. Thomas RIO-FRIO, responsable de la plateforme de séquençage haut débit ;
- Dr Emmanuel BARILLOT, directeur bio-informatique et systèmes d'information ;
- Dr Claude HOUDOYER, responsable du laboratoire du département de biologie des tumeurs.

13 avril 2013, à l'hôpital St Louis :

- Pr Emmanuel RAISON, directeur de l'hôpital ;
- M. Philippe SUDREAU, directeur du groupe hospitalier des Hôpitaux universitaires St Louis-Lariboisière-Fernand Vidal ;
- Pr Hugues de THÉ, chef du service de biochimie/biologie moléculaire ;
- Pr François SIGAUX, directeur de l'Institut Fédératif de Recherche 105 « St-Louis Institut d'Hématologie » ;
- Mmes Valérie LALLEMAND, Morgane LEBRAS et Dominique VITOUX et MM Nicolas SETTERBLAD, Omar FERHI et Marika PLA, chercheurs à l'Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital.

28 mai 2013 :

- M. Christian BYK, magistrat, conseiller à la Cour d'appel de Paris, secrétaire général de l'Association internationale droit, éthique et science.

19 juin 2013 :

- Pr Thomas TURSZ, cancérologue, directeur honoraire de l'Institut Gustave Roussy.

17 juillet 2013 :

- Dr Jean-Marc EGLY, directeur de recherche à l'INSERM à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire (IGBMC), membre du Conseil scientifique de l'OPECST.

1^{er} octobre 2013, à Bruxelles :

- Mmes Olga SOLOMON et Agnès MATTHIEU, responsables de l'Unité Produits pharmaceutiques-Autorisation à l'Agence européenne des médicaments, DG Santé et consommateurs de la Commission européenne ;

- M. Vincent HOUDRY, conseiller santé, médicaments et dispositifs médicaux à la Représentation permanente auprès de l'Union européenne ;

- Mme Irène NORSTEDT et M. Jean-Luc SANNE, respectivement chef d'unité et responsable de l'Unité Médecine personnalisée à la DG Recherche de la Commission européenne ;

- M. Laurent ALEXANDRE, Président de DNA Vision.

8 octobre 2013, au Génomole de Marseille :

- Pr Georges LÉONETTI, doyen de la Faculté de médecine de la Timone ;

- Pr Nicolas LÉVY, directeur du Laboratoire U910, service de génétique médicale ;

- Pr Christian CHABANNON, responsable de l'Unité de thérapie cellulaire et du Centre de ressources biologiques de l'Institut Paoli Calmettes ;

- Mme Fabienne HERMITTE, directrice R&D et affaires réglementaires, Ipsogen/Quiagen ;

- Mme Marie MALISSEN, responsable Immunophénotypage de la plateforme du Centre d'ImmunoPhénomique (CIPHE) ;

- Dr. Jean IMBERT, responsable de la plateforme Transcriptomique et Génomique ;

- Pr Bertrand JORDAN, biologiste moléculaire, fondateur de la Génomole de Marseille, directeur de recherche émérite au CNRS.

6 novembre 2013 :

- Pr. Jean-Paul MOATTI, directeur de l'ITMO Institut de santé publique de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN).

12 novembre 2013 :

-Participation à la séance commune de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine sur « Génome personnel et exercice de la médecine » à l'Académie de médecine

20 novembre 2013 :

- Mme Mathilde REYNAUDI, chargée de mission au Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP).

27 novembre 2013, au Génomopole d'Évry :

- M. Pierre TAMBOURIN, directeur général du Génomopole ;
- M. Jean WEISSENBACH, directeur du Génomoscope- Centre national de séquençage (CNS) ;
- Dr. Jean-François DELEUZE, directeur du Centre national de génotypage (CNG) ;
- M. François GENDRE, conseiller à la direction des sciences de la vie du CEA, directeur général d'AMAbiotics ;
- M. Yves CHAMPEY, conseiller auprès du directeur général du Génomopole ;
- M. Pierre LE BER, directeur-adjoint de l'Institut de génomique/CEA ;
- M. Claude SCARPELLI, directeur informatique du Génomoscope ;
- M. François ARTIGUENAVE, directeur bio-informatique du Génomoscope.

29 novembre 2013 :

- Pr Hugues de THÉ, chef du service de biochimie/biologie moléculaire ;
- Mme Valérie LALLEMAND, chargée de recherche à l'INSERM

3 décembre 2013 :

- Pr Philippe FROGUEL, endocrinologue, professeur de biologie moléculaire à l'université Lille 2.

4 décembre 2013 :

- Pr Thierry FRÉBOURG, directeur-adjoint de l'ITMO génétique, génomique et bio-informatique AVIESAN, coordinateur de l'Institut de recherche biomédicale de Rouen ;

- Pr Hélène DOLFUS, professeur de génétique moléculaire, service de génétique médicale des hôpitaux universitaires de Strasbourg ;

- Pr Soumeya BEKRI, professeur des universités, responsable du dépistage et du suivi des maladies métaboliques au CHU de Rouen.

4 décembre 2013, à Gustave Roussy Cancer Campus :

- Pr Alexander EGGERMONT, directeur général de Gustave Roussy Cancer Campus ;

- Pr Eric SOLARY, directeur de la recherche ;

- Dr Fabrice ANDRÉ, directeur del'UMP981 biomarqueurs prédictifs et nouvelles stratégies moléculaires en thérapeutique anticancéreuse ;

- Dr Ludovic LACROIX, responsable du laboratoire de recherche translationnelle.

5 décembre 2013 :

-Participation au 2ème colloque de l'ITMO santé publique sur « Médecine personnalisée et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économique, éthiques et sociaux » au Grand auditorium de la Bibliothèque nationale de France (BNF)

7 janvier2014 :

- Pr Marie-Christine FAVROT, adjointe au directeur général de la santé du ministère des affaires sociales et de la santé, chef des politiques de santé.

ANNEXES

**ANNEXE N° 1 :
COMPTE RENDU DE L'AUDITION PUBLIQUE DU 27 MARS 2013**