

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I I I ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

- Présentation du rapport de l'Académie nationale de médecine sur « les perspectives de l'épidémiologie en France »2
- Nomination d'un rapporteur sur la saisine sur « les enjeux et perspectives de la politique spatiale européenne »9
- Présentation des conclusions de l'audition publique sur les maladies monogéniques par MM. Claude Birraux et Jean-Louis Touraine, députés9

Mercredi
25 janvier 2012
Séance de 17 h

Compte rendu n° 5

SESSION ORDINAIRE DE 2011-2012

**Présidence
de M. Bruno Sido,
Sénateur, Président**



– Présentation du rapport de l'Académie nationale de médecine sur « les perspectives de l'épidémiologie en France »-

M. Bruno Sido, sénateur, président de l'OPECST. - Nous avons tenu un Bureau ce matin dont les conclusions vous seront présentées lors de notre prochaine réunion le 8 février.

Nous allons, tout d'abord, entendre le rapport de l'Académie nationale de Médecine sur la situation et les perspectives du développement de l'épidémiologie en France.

Ce rapport avait été conjointement demandé par Claude Birraux et mon prédécesseur, Jean-Claude Etienne, à l'Académie le 21 juin 2010.

Ce travail est particulièrement bienvenu parce qu'à l'occasion de ses études, l'Office est souvent confronté aux problèmes posés par des expositions environnementales. Cela a été le cas pour la téléphone mobile, pour les lignes à haute tension, les perturbateurs endocriniens, les nanotechnologies, les pesticides, de façon générale, et sur le cas particulier de la chlordécone aux Antilles.

Et comme l'a montré, il y a quelques années, l'expertise collective de l'INSERM sur ces questions, il est souvent difficile de caractériser précisément ces expositions environnementales, surtout lorsqu'elles sont longues et à faible dose.

Il y a là une solution de continuité scientifique assez fâcheuse, d'autant plus que la discipline toxicologique est, elle aussi, relativement démunie face aux expositions chroniques.

En d'autres termes, nous vivons une époque où tout progrès scientifique devrait, si on allait jusqu'au bout de la logique des peurs, être associé à une épidémiologie prédictive de ses effets à long terme.

M. Raymond Ardaillou, secrétaire perpétuel, Académie nationale de médecine.
– Je remercie l'Office et notamment M. Claude Birraux, de nous avoir confié cette étude. Je laisse la parole à MM. Antoine Flahault et Alfred Spira, qui ont présidé le groupe de travail.

M. Antoine Flahault, professeur à l'université Paris-Descartes, directeur de l'École des hautes études en santé publique (EHESP). – Ce rapport vise à faciliter le développement de l'épidémiologie en France, afin qu'elle conserve un rôle moteur au niveau international.

Quel est l'état des lieux ? En termes de ressources humaines, l'épidémiologie représente 8 % des chercheurs de l'INSERM, où elle reste donc marginale. 80 professeurs hospitalo-universitaires se consacrent à cette discipline, ainsi que 20 enseignants-chercheurs à l'EHESP, depuis 2008. L'armée, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Institut Pasteur ont également des équipes d'épidémiologistes. 50 thèses ont été soutenues en 2010 et 61 doctorants sont actuellement inscrits dans cette discipline. Le personnel de l'Institut de veille sanitaire (InVS) – 251 personnes – concourt également à l'épidémiologie.

Malgré des moyens limités, la production scientifique française dans ce domaine est satisfaisante, au troisième rang mondial après les États-Unis et le Royaume-Uni. Ce classement est inchangé depuis 2000, avec un indice de citation identique à ceux de l'Allemagne et de l'Italie.

L'épidémiologie a pour objet de décrire l'état de santé des populations, d'élucider l'histoire naturelle des maladies et d'évaluer les interventions en santé, y compris en dehors du secteur de la santé au sens strict (par exemple, dans les domaines de la sécurité routière et de la santé au travail). L'épidémiologie a eu un rôle majeur dans la transformation de la politique médicale. Le mode d'expérimentation qui atteste le mieux du lien de causalité est l'essai randomisé contrôlé. A défaut, les études « cas-témoins », comparant des sujets malades et des sujets sains, procurent un niveau de preuve satisfaisant. C'est de cette façon que le rôle de la cigarette dans le cancer du poumon a été identifié. Aujourd'hui, des cohortes « électroniques » de très grande ampleur sont mises à contribution ; elles ont permis, par exemple, d'identifier les risques de l'utilisation de bêta2-mimétiques sans corticoïdes dans le traitement de l'asthme sévère.

Les principales difficultés inhérentes aux méthodes épidémiologiques sont les suivantes :

- la variabilité du vivant fait que la causalité sera toujours probabiliste et non absolue ;
- les études sont soumises à des contraintes réglementaires, liées à l'exigence de respect de la confidentialité ;
- l'expertise doit être indépendante ;
- des décisions doivent être prises alors même que la preuve n'est pas encore établie.

L'essai randomisé n'est pas utilisable dans un très grand nombre de situations. Les industriels du médicament font des essais contre placebo, alors que, pour la pratique médicale, il serait plus utile de comparer un nouveau produit au principe actif de référence, utilisé jusqu'alors. 85 % des essais publiés ne sont ainsi pas utilisables directement dans la pratique médicale. Dans les situations complexes, les produits de la recherche ne sont pas toujours utilisables, par exemple dans le cas de la dépression du sans domicile fixe.

Néanmoins, tous les scientifiques sont aujourd'hui d'accord sur le fait que quatre comportements (tabac, alcool, exercice physique, alimentation) agissent sur les quatre principaux risques médicaux (cardio-métabolique, cancers, maladies neuro-psychiatriques, appareil locomoteur).

M. Alfred Spira, professeur à l'université Paris Sud-XI, chercheur à l'INSERM

– Le rapport formule quatre recommandations :

- Faciliter la production et l'utilisation de données épidémiologiques : il est nécessaire de permettre un plus large accès aux bases de données existantes. Les bases de données de la statistique publique sont nombreuses mais la législation restreint la possibilité de les utiliser et d'établir des liens entre bases. Or le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIRAM) collecte l'ensemble des données de remboursements sur une durée moyenne de 2,5 ans. Il s'agit d'une mine de données potentielle pour l'épidémiologie, mais difficile d'utilisation, nécessitant la réalisation d'une interface selon un projet actuellement à l'étude, intitulé Plastico. Ce projet est coûteux et sensible : la loi « post-Médiateur » sur le médicament permet des évolutions mais toutes les conditions ne sont pas encore réunies pour le faire aboutir.

Le deuxième projet concerne la création d'une plateforme publique de collecte de données de santé, afin de pallier au désengagement de l'INSEE. A la suite de restrictions budgétaires, l'INSEE se désengage en effet de la collecte de données dans le domaine de la santé. En conséquence, le recours à des sociétés de services s'est accru ; vous connaissez bien ces sociétés puisque ce sont les mêmes qui réalisent les sondages, en particulier politiques. Si leur travail est de qualité acceptable, il est néanmoins coûteux, et l'épidémiologie ne constitue pas le cœur du métier de ces sociétés. C'est pourquoi la création d'une plateforme publique est souhaitable.

La troisième proposition, ayant trait à l'utilisation des données, concerne l'usage du numéro d'identification au Répertoire (NIR), dit aussi numéro de sécurité sociale. L'utilisation du NIR n'est pas permise pour la recherche épidémiologique ; il faut un décret en Conseil d'État pour l'utiliser dans d'autres cas que ceux prévus par la loi. Par exemple, une étude a récemment mis en évidence un lien potentiel entre le fait d'habiter près d'une centrale nucléaire et des cas de leucémies de l'enfant. Si l'on voulait examiner cette question de plus près, on ne pourrait le faire à l'aide du NIR, même avec l'accord des parents des enfants éventuellement concernés. Il existe un projet de décret-cadre en Conseil d'État, qui permettrait, pour la recherche et la surveillance épidémiologique, à un certain nombre d'organismes, d'utiliser le NIR de façon pérenne. M. Alex Türk, alors président de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), a écrit au Premier ministre en ce sens en 2010, mais la question reste en instance. Il faut préciser qu'une fois les données reliées, l'identité des personnes est effacée. La Grande-Bretagne, le Danemark, la Suède et la Finlande le permettent.

- Renforcer la présence et la visibilité de l'épidémiologie française au niveau européen et international : nous proposons la création d'un bureau dédié au développement de la présence d'experts épidémiologistes français dans les instances européennes et internationales, où ils sont trop peu présents à l'heure actuelle. Cela implique aussi que ce type d'activités soit pris en compte dans l'évaluation des chercheurs et enseignants-chercheurs.

Pour ce qui est de se prémunir contre les conflits d'intérêt, la récente loi sur le médicament a accompli des progrès significatifs. Il est essentiel de former l'ensemble des professionnels, des journalistes, des politiques et du public aux raisonnements probabilistes et à l'épidémiologie. Cet enseignement doit être renforcé dès le plus jeune âge.

Pour des raisons historiques, l'épidémiologie est une sous-discipline de la médecine. En conséquence, les enseignants sont presque exclusivement des médecins, ce qui appauvrit une discipline qui doit reposer sur un outil mathématique et informatique solide.

- Faciliter les interfaces entre l'épidémiologie humaine et l'épidémiologie animale : les disciplines et méthodes sont similaires. Les enjeux de santé publique nécessitent une collaboration étroite, qui doit être soutenue par les pouvoirs publics.

M. Bruno Sido. – Je vous remercie. Comme vous l'expliquez dans votre rapport, le terme « épidémiologie » recouvre des réalités différentes qui vont de la surveillance de l'état de santé des populations à la recherche sur les facteurs d'apparition des maladies. S'agissant du premier aspect, comment expliquer les erreurs d'appréciation sur l'impact de certaines épidémies telles que la grippe H1N1 (312 décès en 2010 contre 3.000 à 90.000 attendus) ou, auparavant, au Royaume-Uni, la maladie de Creutzfeld-Jacob ? Ces erreurs sont-elles dues à

une mauvaise appréciation du risque, ou à une surinterprétation au nom du principe de précaution ?

M. Antoine Flahault. – Les prévisions que vous mentionnez, s’agissant de la grippe H1N1, sont celles de l’InVS, mais il faut préciser que toutes les prévisions réalisées au niveau international se sont révélées erronées. S’agissant de la maladie de Creutzfeld-Jacob, les Anglais avaient publié dans des revues reconnues, telles que Nature, des prévisions allant de 36.000 à 136.000 décès, contre 200 à 400 constatés en fait. C’est que ce type de variables suit des lois qui ne sont pas prévisibles. On ne peut pas se référer à d’autres pandémies de grippe, telles que celle de 1918, pour évaluer les effets possibles d’une nouvelle pandémie. Personne ne pouvait prédire que celle de 2009 serait finalement faible. En revanche, au fur et à mesure de l’évolution de la situation, la prévision s’est affinée, l’expérience de l’hémisphère sud ayant permis d’écarter le scénario « catastrophe », qui est généralement celui retenu par les journalistes et par les politiques, pour les besoins de la prévention. Les plans, basés sur ceux de l’Organisation mondiale de la santé (OMS), étaient trop rigides pour s’adapter, en cours de pandémie, à la situation française ; la réactivité n’a pas été au rendez-vous.

M. Gilbert Barbier, sénateur. – La sécurité sociale se considère comme propriétaire des fichiers qu’elle gère. La question de l’utilisation de ces fichiers est donc compliquée, d’autant que les données y sont codifiées en lettres-clefs et non en fonction de la maladie.

Comment déterminer le service médical rendu par un médicament si l’on ne l’étudie que contre placebo ? Certains pays européens autorisent des comparaisons entre médicaments, mais cela n’est pas le cas chez nous.

Enfin, j’ai rendu récemment un rapport au nom de l’Office sur les perturbateurs endocriniens, qui a montré les limites de la transposition des résultats de l’expérimentation animale à l’homme. Récemment, l’étude longitudinale des fonctions endocriniennes chez l’enfant (ELFE) concerne 20.000 enfants : selon vous, cette méthode se généralisera-t-elle à l’avenir ?

M. Alfred Spira. – La sécurité sociale est dépositaire plutôt que propriétaire des données. L’Institut des données de santé est chargé d’examiner le bien-fondé de l’accès aux données de la sécurité sociale, d’une part, pour la recherche et, d’autre part, pour la gestion du système de santé qui nécessite l’accès à des données agrégées. L’accès aux données individuelles est plus problématique. Les données sont mises à disposition de l’autorité publique pour la surveillance sanitaire. La question de la transmission des données aux laboratoires pharmaceutiques, qui souhaitent effectuer des études de marché, est une question non résolue à ce jour. Pour la recherche, les données sont effectivement codées, mais il existe des médicaments traceurs qui signent la présence d’une maladie. Les affections de longue durée sont également codées d’une façon qui permet leur identification. Enfin, il existe des successions d’actes qui permettent aussi de soupçonner l’existence de telle ou telle pathologie.

Il est effectivement illogique de demander la mise sur le marché d’un médicament sur le fondement d’essais contre placebo, plutôt que d’essais les comparant aux principes actifs de référence. La loi récente sur le médicament permet toutefois des avancées. Personnellement, je considère que l’on ne devrait pas admettre au remboursement un principe dont la supériorité par rapport aux principes actifs de référence n’a pas été démontrée, sauf s’il n’existe aucun traitement sur le marché.

L'extrapolation de l'expérimentation animale à l'épidémiologie humaine est effectivement difficile. Ce dont nous traitons dans notre rapport, ce sont des animaux porteurs de bactéries ou de germes transmissibles à l'homme, ce qui autorise une extrapolation non hasardeuse.

Je connais bien l'expérimentation ELFE, qui permet des prélèvements biologiques sur 18.500 enfants, l'effectif ayant été légèrement réduit en contrepartie d'une augmentation du nombre de prélèvements. Ce projet vise à surveiller les événements survenus pendant la grossesse, puis le développement des enfants en fonction de leur environnement physique, chimique, bactériologique, mais aussi économique, social et psychologique. Les enfants seront suivis jusqu'à leur entrée dans le système éducatif et probablement jusqu'à la fin de leur vie. Les équipes responsables de cette expérimentation viennent de bénéficier d'un financement pour dix ans dans le cadre des investissements d'avenir. A titre de comparaison, les chercheurs britanniques avaient, par exemple, constitué une cohorte d'enfants nés en mars 1958, et une autre d'enfants nés en 1946, qui sont encore suivis aujourd'hui. Ce type de travail est très important, pour confirmer que des événements survenus pendant la grossesse et la prime enfance ont un rôle essentiel dans la survenue de pathologies à l'âge adulte. Un dépistage extrêmement précoce sera rendu possible, selon un paradigme de « médecine personnalisée » préventive.

M. Claude Birraux, député, premier vice-président – « La prévention est difficile, surtout lorsqu'elle concerne l'avenir », disait Niels Bohr. Je comprends vos réserves quant au fait de réserver l'épidémiologie aux seuls médecins alors que des mathématiciens apporteraient un concours utile. Lorsque la base est trop étroite, le calcul des probabilités donne un intervalle de confiance trop large, ce qui n'autorise aucune conclusion. Dans le cas de la grippe H1N1, le système ne s'est-il pas « auto-allumé » en raison du précédent de la canicule ?

Outre la base de données de la sécurité sociale, avez-vous envisagé la médecine du travail comme entrée possible pour le suivi de cohortes ?

M. Antoine Flahault. – Sur l'effet de la canicule, il faut effectivement tenir compte de votre hypothèse, tout en soulignant que d'autres pays européens et nord-américains ont commis la même erreur que la France. Dans un livre intitulé *Black swan*, Nassim Taleb explique à quel point, dans un très grand nombre de domaines, les prévisions sont totalement erronées. Il faut connaître les limites de la prévision, sans que cela n'empêche de se préparer.

Le suivi de cohortes est possible dans de très grandes entreprises, telles qu'EDF ou la SNCF. Les résultats demeurent toutefois insuffisants au regard des possibilités, notamment en raison de contraintes réglementaires.

M. Alfred Spira. – De nombreuses cohortes sont créées grâce à la médecine du travail. Des difficultés existent. J'en donnerai un exemple : l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail, aujourd'hui intégrée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), s'est intéressée aux effets des nanomatériaux. Le taux de réponse aux questions posées aux industriels a été très faible, pour des raisons de secret industriel et d'image. Par exemple, bien que les crèmes solaires contiennent des nanoparticules, il a été impossible de travailler avec l'Oréal sur leur impact possible pour les employés qui les manipulent. Lorsque je prends rendez-vous avec le directeur de l'environnement de l'Oréal, en tant qu'épidémiologiste, il me donne rendez-vous

aux « Deux-Magots »... Pour faire face aux réticences des industriels, les épidémiologistes sont désarmés.

Les informations de la médecine du travail appartiennent aux employeurs et aux organismes représentatifs, réticents à les transmettre pour des recherches épidémiologiques. Dans les métiers exposés, il y a généralement des primes de risque, dont les organisations syndicales craignent la remise en cause. Les réticences sont donc partagées entre patronat et syndicats. Par ailleurs, il convient de rester très prudent, car les conséquences potentielles sur l'opinion publique sont importantes.

Mme Chantal Jouanno, sénatrice. – Vous nous avez signalé le caractère marginal de l'épidémiologie dans les organismes de recherche, mais estimez-vous que nous sommes bien dotés par rapport à d'autres pays ? Comment faire mieux, notamment pour la détermination de l'impact à long terme des faibles doses ? Dans le débat entre ministères de l'environnement et de la santé sur le Bisphénol A, il a fallu que l'ANSES intervienne pour faire évoluer les positions à partir d'études réalisées dans d'autres pays.

M. Alfred Spira. – A propos du Bisphénol A, la réactivité française a été satisfaisante, après les décisions prises au Canada et aux États-Unis. Mais il est nécessaire de mettre en place un système d'« intelligence scientifique », qui nous permette d'être encore plus réactifs en amont, pour voir apparaître des signaux inattendus. Sur ce que l'on appelle aujourd'hui les perturbateurs endocriniens, nous avons informé le cabinet du ministre de la recherche, en 1989, d'observations inhabituelles qui auraient justifié la mise en place d'un dispositif de recherche. Cette démarche est demeurée sans suites : nous avons été insuffisamment réactifs, car nous n'avons pas de système de signalement assez crédible pour emporter la conviction, et aussi en raison d'une certaine hostilité de l'Union des industriels de la chimie. Avec l'InVS, le seul partenaire que nous ayons trouvé, à ce jour, pour développer un système d'intelligence scientifique, est Google.

M. Antoine Flahault. – Les ressources humaines de l'épidémiologie restent limitées. Quarante écoles de santé publique existent aux États-Unis, dont les plus grandes ont environ 150 professeurs à temps plein, contre 20 pour l'unique école de santé publique française. Si nous suivions le même modèle, à notre échelle, nous pourrions avoir 5 ou 6 écoles et quelques centaines de professeurs épidémiologistes. Les chercheurs français ont toutefois, en contrepartie, une très bonne productivité.

Par ailleurs, d'un point de vue qualitatif, il existe des motifs d'inquiétude. D'une part, la pharmacovigilance est réalisée par des médecins alors que nous aurions aussi besoin de mathématiciens statisticiens. Des publications ont, par exemple, montré que des modèles mathématiques permettent de prévoir les effets indésirables, à partir des profils des molécules et des bases de données existantes. D'autre part, les études sur de grandes cohortes sont insuffisamment développées, même si le grand emprunt amorce un changement.

Il nous faut passer à l'échelle supérieure d'un point de vue tant qualitatif que quantitatif.

M. Jean-Pierre Brard. – L'assertion de la sécurité sociale quant à sa propriété sur le NIR est fallacieuse et illégitime. Dans une loi de finances de la fin des années 1990, le NIR avait été adopté dans le champ fiscal, dans l'objectif de lutter contre la fraude. Un lobbying acharné a fait obstacle à l'application de ce texte car un certain nombre de personnes n'y avaient pas intérêt, notamment en raison d'escroqueries à la TVA intracommunautaire. Nous

nous étions inspirés des États-Unis où l'emploi de l'équivalent du NIR a permis de supprimer un million d'ayant-droit illégitimes à des subsides divers. Aujourd'hui s'il y avait consensus entre l'Assemblée nationale et le Sénat, nous pourrions faire adopter l'extension de l'emploi du NIR.

M. Jean-Louis Touraine, député. – La surestimation des épidémies est la conséquence d'extrapolations à un moment donné, alors que les facteurs se modifient ensuite.

Pour remédier à l'insuffisance du nombre des épidémiologistes, M. Philippe Lazar, ancien directeur général de l'INSERM, avait proposé de recruter des médecins sur le territoire, pour contribuer à temps partiel au recueil de données utiles à la santé publique. Cette idée a-t-elle un avenir ?

La coopération internationale progresse. Mais ne faudrait-il pas avoir, au niveau européen, un outil équivalent aux CDC américains (*Centers for Disease Control and Prevention*) dont le siège se trouve à Atlanta ?

En aval, sur le cancer par exemple, on constate qu'aucun cancer n'est fréquent partout dans le monde ; chacun d'entre eux est rare quelque-part, ce qui constitue une information utile à la prévention. Mais comment mieux lier l'épidémiologie et la prévention ?

Enfin, il existe un registre des maladies rares, à Lyon, qui a enregistré des données pendant des décennies, mais est aujourd'hui menacé de fermeture. Mesure-t-on la gravité de cette fermeture, entraînant une perte irréversible des données ? La pérennisation des données épidémiologiques est-elle suffisamment prise en compte ?

M. Alfred Spira. – Les propositions de Philippe Lazar ont été partiellement suivies d'effet. Les médecins du syndicat de la médecine générale gèrent une base de données rapportant les effets secondaires des médicaments. Il existe, par ailleurs, un panel de médecins généralistes en Provence-Alpes-Côte d'Azur, qui permet un suivi épidémiologique à l'observatoire régional de la santé de Marseille. Cette pratique se heurte toutefois à des obstacles techniques, et au principe de rémunération à l'acte plutôt que forfaitaire.

L'Union européenne a créé, sur le modèle des CDC Américains, une agence européenne de surveillance de la santé.

Il est difficile de faire admettre en France des raisonnements probabilistes, qui ne seraient pas compris pour la présentation des prévisions météorologiques, par exemple. Il faut mieux enseigner et utiliser les probabilités, pas seulement en épidémiologie.

A propos des registres, leur pérennisation ne doit pas empêcher leur évaluation.

M. Bruno Sido. – Je vous remercie.

- Nomination d'un rapporteur sur la saisine de la commission de l'économie, du développement durable et de l'aménagement du territoire du Sénat sur « les enjeux et perspectives de la politique spatiale européenne »

Nous devons maintenant nommer un rapporteur sur la saisine de la Commission de l'Économie du Sénat concernant « les enjeux et perspectives de la politique spatiale européenne ».

Mme Catherine Procaccia a indiqué qu'elle serait intéressée par ce sujet. C'est également mon cas. S'il n'y a pas d'avis contraire, nous pourrions donc être co-rapporteurs de cette saisine.

(M. Bruno Sido et Mme Catherine Procaccia sont nommés rapporteurs)

- Présentation des conclusions de l'audition publique sur les maladies monogéniques par M. Claude Birraux, député, premier vice-président et M. Jean-Louis Touraine, député

MM. Claude Birraux et Jean-Louis Touraine vont nous présenter les conclusions de l'audition publique sur les maladies monogéniques que l'Office a organisée le 7 juin 2011.

M. Claude Birraux – Saisi par la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale d'une étude sur la drépanocytose, l'OPECST a souhaité élargir cette saisine à l'ensemble des maladies monogéniques. Une audition publique ouverte à la presse intitulée « Les maladies monogéniques : état des lieux », a été organisée le 7 juin 2011 par Claude Birraux, député, Président de l'OPECST et Jean-Louis Touraine, député. Elle a réuni des chercheurs de domaines variés et des représentants d'associations de malades pour aborder aussi bien les aspects scientifiques et médicaux de ces maladies que leurs enjeux sociétaux et juridiques.

Cette approche pluridisciplinaire était essentielle : en effet, les maladies monogéniques se développent dès l'enfance et ne concernent pas seulement la personne affectée, ou celle qui risque de le devenir un jour, mais aussi son entourage, notamment sa famille, qui se trouve confrontée à de multiples difficultés d'accompagnement et de soins du malade ainsi qu'à des risques de stigmatisation liés à l'origine génétique de la maladie.

L'audition publique a montré qu'il s'agissait d'un phénomène d'une ampleur non négligeable, nécessitant des efforts de recherche dans de multiples directions et soulevant des problèmes éthiques et juridiques.

M. Jean-Louis Touraine – Si certaines de ces maladies sont par elles-mêmes rares, leur très grand nombre fait qu'au total, les maladies monogéniques, toutes formes comprises, sont aussi fréquentes que le cancer et concernent des dizaines de milliers de personnes, elles représentent un enjeu de santé publique important. En fait, le qualificatif de « rare » est impropre, nuit à leur prise en charge et les pénalise. Ces maladies sont en réalité fort nombreuses. Auparavant, elles étaient même souvent mortelles avant l'âge de la procréation et leur fréquence a augmenté grâce aux progrès de la médecine qui ont contribué à limiter la sélection naturelle.

La drépanocytose, objet de la saisine, est la maladie génétique la plus répandue en France : on compte aujourd'hui 5 000 malades et leur nombre devrait atteindre 20 000 à

l'horizon 2020. Au-delà de son coût financier pour notre système de santé, la qualité de vie des malades est très fortement dégradée. Bien des soins pourtant indispensables ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. L'insertion sociale des patients atteints de cette maladie en termes d'éducation et d'accès à l'emploi est difficile, de même que celle de leur entourage, notamment des mères qui doivent prodiguer des soins continus à leurs enfants lorsqu'ils sont atteints. Les malades de la drépanocytose s'estiment victimes de discriminations.

Les données disponibles d'un fichier *Medicaid* de Floride établissent qu'en 2009, la prise en charge d'un patient drépanocytaire revenait aux États-Unis à 2 000 \$ par mois environ, tous âges confondus, avec un coût annuel moyen de plus de 10 000\$ pour les enfants, atteignant près de 35 000 \$ pour les sujets plus âgés ; le coût total s'élève, pour une espérance de vie moyenne de 45 ans, à plus de 950 000 \$ par patient. Ces données s'appliquent aussi en Europe. En France, 80% des coûts totaux sont consacrés à l'hospitalisation, 3,2% aux passages aux urgences, 0,9% à la consultation de généralistes, 3,6% aux médicaments, 11,7% à d'autres soins infirmiers ou médicaux spécialisés.

Les maladies monogéniques, parce qu'elles constituent en quelque sorte des «maladies-types», qui permettent de comprendre la signification d'un gène, peuvent aussi servir de modèle pour le développement de nouvelles thérapeutiques, y compris pour des maladies fréquentes, comme le cancer, le diabète ou le sida. Les traitements, qu'ils relèvent de la pharmacologie classique ou qu'ils dérivent de la thérapie génique, ou de la thérapie cellulaire, et ou de la thérapie enzymatique sont complémentaires et peuvent être successifs. Même si certaines de ces thérapies innovantes n'ont pas encore fait la preuve d'une efficacité totale, elles sont utiles dès maintenant, elles améliorent la qualité de vie des patients, permettant à certains d'entre eux de survivre jusqu'à ce qu'un traitement plus efficace soit disponible. L'opposition avancée par certains entre thérapies pharmacologiques classiques et thérapies innovantes n'a pas de sens : les secondes n'excluent pas de recourir aux premières, y compris les plus classiques. Les deux approches s'opposent d'autant moins que certaines formes de thérapie génique sont appelées à être administrées comme des médicaments classiques.

Concernant la recherche, de nombreuses difficultés et insuffisances ont été relevées, telles les difficultés de recourir au diagnostic préimplantatoire. Le maintien du régime d'interdiction avec dérogation des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines par la loi relative à la bioéthique de juillet 2011 a été unanimement dénoncé par la communauté scientifique. L'argument parfois avancé selon lequel les cellules pluripotentes induites (iPS) permettraient de se passer des cellules souches embryonnaires reste fallacieux. L'OPECST¹ a montré combien ce régime pénalisait les recherches en France. Il n'a pas été entendu et continuera de suivre les modalités d'application comme les conséquences de ce regrettable principe d'interdiction.

L'importance des modèles animaux, y compris des grands singes -les seuls vraiment pertinents avant de passer à l'essai clinique chez l'homme-, a été soulignée. Les tentatives de l'Union Européenne d'en limiter trop strictement l'utilisation inquiètent.

¹ rapport de l'OPECST sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique n° 1325 déposé le 17 décembre 2008 - <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-off/i1325.asp>

Le manque de biobanques reste un frein alors qu'elles sont nécessaires à la recherche translationnelle, l'essentiel de ces maladies étant d'origine génétique, avec pour cause un gène facilement identifiable. Pour progresser, il est en effet nécessaire de constituer des cohortes de patients faisant l'objet d'explorations clinico-biologiques ce qui suppose le stockage de prélèvements dans des biobanques. Ceci permet d'évaluer l'histoire naturelle de ces maladies, d'identifier leurs bases moléculaires grâce à la génomique, l'épigénomique, la transcriptomique et la métabolomique. On disposerait ainsi de modèles cellulaires ou animaux afin d'en étudier les mécanismes physiopathologiques les plus fins.

Le retard de la France face à l'importance prise par les nouvelles techniques de séquençage du génome handicape. Le séquençage à haut débit qui permet de tester simultanément l'ensemble des gènes devrait permettre d'identifier beaucoup plus vite les mutations en cause. Par manque de moyens, la France a pris un retard considérable dans les techniques de thérapie génique par rapport à l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne ou les Pays-Bas, sans parler des États-Unis ou de la Chine.

L'absence de financements sécurisés à long terme avec des partenariats industriels, corollaires indispensables des financements publics, n'est pas assez prise en considération. On a d'ailleurs toujours des difficultés à comprendre pourquoi il est plus difficile de faire cela en France qu'à l'étranger. Or, il n'est pas envisageable de développer autrement ce type de thérapie jusqu'au stade du médicament, et les investissements de l'industrie pharmaceutique sont jusqu'à présent restés trop timides. Pourtant la recherche sur les maladies rares n'est pas vouée à demeurer marginale sur le plan économique.

M. Claude Birraux – Par ailleurs, les maladies monogéniques soulèvent des problématiques éthiques liées à leur origine génétique. Le coût de plus en plus réduit du séquençage du génome à haut débit et le développement de tests génétiques diagnostics mais aussi prédictifs, parfois en libre accès sur Internet, accroissent la pertinence de ces interrogations.

L'information génétique a un caractère particulier car elle porte sur des éléments constitutifs de l'individu, qui le relie à sa famille, et est en relation avec son destin. Aussi cette connaissance plus fine de prédispositions génétiques a-t-elle nécessairement des conséquences éthiques, juridiques et sociétales, dont il importe de prendre la mesure. Quand elle est fournie par les tests génétiques, elle peut conduire à une variation des conditions dans lesquelles la personne sera assurée, embauchée etc...

Quelle législation envisager concernant l'usage des tests génétiques ? La législation ne peut pas être la même si l'usage des tests génétiques devient commun ou s'il concerne un très faible pourcentage de la population. Le Comité national consultatif d'éthique, comme l'Agence de la biomédecine, s'inquiètent du développement très rapide de l'analyse du génome humain qualifié de « génétique récréative » et de la multiplication de tests génétiques en libre accès sur Internet, dont on ne peut pas garantir la fiabilité.

Actuellement, la plupart des tests disponibles sur Internet portent sur des maladies qui ne sont pas monogéniques : tests de susceptibilité, sans utilité au niveau individuel et dont l'interprétation peut évoluer d'un jour à l'autre en fonction des publications, car dans le génome, on trouve autant de gènes qui protègent que de gènes qui fragilisent, ce qui rend son interprétation particulièrement difficile. Or les tests génétiques portent sur diverses prédispositions, et posent des problèmes en termes d'accompagnement des patients. Qui interprétera le résultat ? Quel médecin prendra en charge le patient si un élément pathologique

est découvert ? Quelle est l'utilité clinique d'un test qui révèle une prédisposition dont on ne sait que faire ?

S'agissant des tests génétiques pour les maladies monogéniques, jusqu'à présent, on répondait à une demande ; c'est ainsi qu'ont été mis en place les tests sur la maladie de Huntington, par exemple, dans des conditions très encadrées. Or on se trouve désormais face à une situation nouvelle : des facteurs génétiques seront identifiés chez des personnes qui n'avaient rien demandé. Il en va ainsi pour le diagnostic postnatal de la mucoviscidose, avec les tests génétiques à rebours chez les parents, puis les apparentés des sujets porteurs, posant la problématique des tests pratiqués chez les porteurs sains. Il sera difficile de s'assurer que ceux-ci seront en mesure de décider s'ils veulent savoir ou ne pas savoir.

Le développement très rapide de l'analyse du génome entier, ajoute des interrogations. Que devra-t-on faire si, en voulant soigner un patient atteint d'une maladie, l'analyse de son génome conduit à en trouver une autre ? En génétique, on rencontre des malades et des personnes qui ne sont pas ou qui ne se sentent pas malades. Par ailleurs, on progressera dans l'analyse du génome ; il faudra donc anticiper l'évolution de l'interprétation du génome.

Le développement des tests génétiques, comme le séquençage du génome à haut débit, s'inscrivent dans une logique de renforcement du contrôle social sur l'individu, sujet qu'il conviendra d'approfondir. Plus il devient facile de séquencer le génome complet d'une personne et moins cela coûte cher, plus il importe de protéger ces données pour éviter que celles-ci ne soient utilisées à des fins autres que médicales et scientifiques. Cela est d'autant plus délicat que la mondialisation de la biologie rend quasiment impossible de s'assurer que ce qui est strictement réglementé, voire interdit, dans un pays, ne sera pas pratiqué sous l'empire d'une réglementation plus laxiste ou inexistante dans d'autres pays pour un coût souvent modique. À cet égard, l'Agence de la biomédecine joue son rôle, elle veille à une information et un suivi de l'usage des tests génétiques en libre accès sur Internet. Cependant est-ce suffisamment dissuasif ?

M. Jean-Louis Touraine –Ces questions ont été évoquées au cours de missions, notamment aux États-Unis et au Royaume-Uni, effectuées par des membres de l'OPECST sur d'autres thématiques. Elles inquiètent associations de malades, généticiens et juristes de nombreux pays. Les instruments internationaux de protection des personnes, comme la Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine (Convention d'Oviedo), ne sont pas ratifiés par tous les États signataires. La France vient de déposer les instruments de ratification de la Convention d'Oviedo le 13 décembre 2011, l'article 1^{er} de loi relative à la bioéthique de juillet 2011 ayant décidé de sa ratification. Cette Convention prévoit une protection générale encore insuffisante. Aussi, un protocole additionnel spécifique relatif aux tests génétiques à des fins médicales, ouvert à la signature en novembre 2008, a été élaboré. Il n'est pas encore entré en vigueur, la France qui a participé à son élaboration vient également de le signer en décembre. Un instrument, en cours d'élaboration au Conseil de l'Europe, concerne la prédictibilité des tests génétiques et les assurances ; la France participe à son élaboration à un haut niveau car elle dirige le Comité directeur pour la bioéthique du Conseil de l'Europe.

En France, le code civil prévoit que « nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques » et cette prescription est reprise dans le code pénal, le code du travail, le code des assurances et le code de la sécurité sociale. S'agissant des résultats d'un test, le problème de la diffusion de l'information à la parentèle, notamment dans le cas où une personne ne souhaite pas révéler à ses apparentés des éléments qui pourraient

être importants pour eux, est délicat et a été réglé de manière équilibrée par l'article 2 de loi relative à la bioéthique de juillet 2011. Cependant, un suivi de l'application de ces dispositions s'impose.

M. Birraux et moi avons identifié les orientations suivantes pour assurer une prise en charge adéquate de ces maladies. Ainsi, il appartient au Gouvernement, et aux instances compétentes :

- de réunir des données chiffrées précises (aucune évaluation du coût sociétal des maladies rares n'a jamais été réalisée)

- d'identifier les priorités en s'assurant que les ressources financières soient réparties équitablement

- de ne négliger aucune approche thérapeutique, et éviter qu'elles soient gaspillées ou détournées de leur objet médical et scientifique.

- de soutenir la mise en œuvre de la Fondation « Maladies rares », dont la création avait été annoncée par le Gouvernement pour l'année 2011, car ses objectifs répondent à une demande forte des patients et des équipes soignantes.

- d'appliquer rapidement le deuxième plan national maladies rares présenté le 28 février 2011 (après le premier plan 2004-2008) car il a pour mission d'organiser de véritables structures nationales de diagnostic et de soins.

- d'encourager la création d'une banque nationale de données maladies rares regroupant les données cliniques issues des centres de référence et les données biologiques et thérapeutiques issues d'autres bases pour permettre d'identifier rapidement une population de patients éligibles à un essai thérapeutique en cours de démarrage ou établir une corrélation entre certaines anomalies cliniques et certaines anomalies génétiques.

- de mutualiser les moyens à l'échelon européen en créant une structure de recherche européenne, rattachée à la direction générale « Recherche » de la Commission européenne, qui regrouperait toutes les bases de données existantes et permettrait de créer une véritable banque européenne de données maladies rares.

M Claude Birraux – Cette audition publique a démontré la nécessité de continuer à étudier l'impact du séquençage du génome à haut débit ; elle constitue donc une étape dans la réflexion à laquelle l'OPECST devra lui aussi, contribuer.

Débat sur les conclusions de l'audition

Mme Catherine Procaccia, sénatrice : je m'étonne de la remise en cause de certains choix faits dans des lois très récentes déjà discutées et adoptées par notre Parlement, notamment les lois sur la bioéthique et la recherche. Certes, à l'OPECST, on met toujours l'accent sur l'aspect scientifique, mais je suis gênée d'entendre qu'il faut revenir sur des textes votés.

Par ailleurs, je ne comprends pas pourquoi il faudrait craindre les assureurs et les suspecter de ne pas appliquer les lois. Il ne me paraît pas justifié de leur faire des procès d'intention, d'autant que la démarche auprès d'un assureur est volontaire.

M. Claude Birraux – les positions exposées sur les tests génétiques et le diagnostic pré-implantatoire ressortent des débats qui ont eu lieu au sein de notre Office. Nous avons présenté ces propositions dans le rapport de l’OPECST sur l’évaluation de la loi de bioéthique rédigé par nos collègues Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte ; elles n’ont pas été suivies *in fine* par le Parlement, mais s’interroger sur les lois votées ne signifie pas les remettre en cause. De plus, la nouvelle loi de bioéthique prévoit un suivi de ses dispositions par notre Office et par l’Agence de la biomédecine. Notre rôle est bien de relayer les questions et les inquiétudes exprimées par les chercheurs lors d’une audition publique.

Par ailleurs, la multiplication des tests via Internet exige qu’on se montre très méfiant, car on n’a aucune garantie sur le résultat ni sur la confidentialité. On fait une recherche génétique sur un enfant, on remonte ensuite aux parents et si les résultats circulent et que les parents ont besoin d’une assurance-vie pour acheter une maison, l’assureur peut être amené à demander et utiliser les informations médicales contenues dans les tests.

M. Jean-Pierre Brard, député – On ne peut pas écarter ce débat. Les conditions politiques peuvent changer et évoluer pour donner satisfaction au monde des chercheurs. Nous avons créé les conditions d’une évolution de la loi sans drame. Nous sommes certes des modérateurs de la science, mais en débattre est important.

M. Jean-Louis Touraine – Il est normal de laisser des portes ouvertes pour le futur, d’autant que le Sénat, s’alignant souvent sur les positions du rapport de l’OPECST, avait été réticent à adopter certaines dispositions de la nouvelle loi de bioéthique. Tous ces sujets touchant à l’humain sont à juste titre soumis à révisions régulières. Sur les assurances, je me souviens encore du débat féroce mené à l’époque où le sida était systématiquement mortel et où les assureurs refusaient d’assurer les personnes qui avaient subi des transfusions sanguines.

M. Bruno Sido – Je constate que le débat est clos et mets aux voix les conclusions de l’audition publique.

(Elles sont adoptées à l’unanimité)