

ASSEMBLÉE NATIONALE

SÉNAT

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

**COMPTE RENDU DE L'AUDITION PUBLIQUE
DU 27 MARS 2013**

**« MÉDECINE PERSONNALISÉE : QUELS DÉFIS SCIENTIFIQUES,
TECHNIQUES ET MÉDICAUX »**

M. Alain CLAEYS,

Député

M. Jean-Sébastien VIALATTE

Député

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. 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 DEAUT
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 DEMISSINE
M. Marcel DENEUX
Mme Chantal JOUANNO
Mme Fabienne KELLER
Mme Virginie KLES
M. Jean-Pierre LELEUX
M. Jean-Claude LENOIR
Mme Marie-Noëlle LIENEMANN
M. Christian NAMY
M. Jean-Marc PASTOR
Mme Catherine PROCACCIA
M. Bruno SIDO

SOMMAIRE

	Pages
OUVERTURE PAR MM. ALAIN CLAEYS ET JEAN-SEBASTIEN VIALATTE, DEPUTES, RAPPORTEURS	5
PROPOS INTRODUCTIFS	9
Pr Axel Kahn, directeur de recherche à l'INSERM, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST.	9
Pr André Syrota, président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN).....	13
PREMIERE TABLE RONDE : POUR QUELLES PATHOLOGIES ?	19
POINT DE VUE : M. Jean-Louis Touraine, député du Rhône, membre de l'OPECST	19
Pr Jean François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS).	21
Pr Odile Kremp, directrice d'Orphanet (portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins).	25
Pr Marina Cavazzana, directrice du département de biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades, prix Irène Joliot-Curie 2012.....	28
Pr Florent Soubrier, responsable du département de génétique du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière-Charles Foix.....	30
Pr Hugues de Thé, chef du service de biochimie/biologie moléculaire à l'hôpital Saint-Louis	33
Pr Pierre Laurent-Puig, médecin au service de biochimie de l'hôpital européen Georges Pompidou et directeur de recherche INSERM UMR-S775, université Paris V Descartes.....	35
Dr Christophe Le Tourneau, médecin oncologue à l'Institut Curie.....	37
DEBAT	40
DEUXIEME TABLE RONDE : AVEC QUELS OUTILS ?	49
Pr. Patrick Boisseau, responsable du programme nanomédecine au CEA-Leti, président de <i>l'European Technology Platform on Nanomedicine</i>	49
M. Jean-François Deleuze, directeur du Centre national de génotypage au CEA.....	53
Dr Catherine Bourgain, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM.....	59
Dr. Anne Cambon-Thomsen, 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, biothérapies et santé publique ».....	62
Dr. Laurent Alexandre, président de DNAVision, membre de l'Académie des technologies.....	66
DEBAT	70

APRES-MIDI

PROPOS INTRODUCTIFS	75
Pr Agnès Buzyn, présidente de l'Institut national du cancer (INCa).....	75
Pr Patrick Berche, doyen de la faculté de médecine de Paris-V Descartes.....	78
TROISIEME TABLE RONDE : AVEC QUELLE VALORISATION DE LA RECHERCHE ?	83
Mme Cécile Tharaud, présidente du directoire d'INSERM Transfert	83
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, chef du service de génétique de l'Institut Curie, professeur de génétique médicale à l'université Paris-Descartes, membre du Comité national consultatif d'éthique (CCNE).	87
Mme Elisabeth Thouret-Lemaitre, consultante, spécialiste de propriété industrielle.....	90
M. Maurice Cassier, sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES).....	92
Mme Audrey Aboukrat, doctorante à l'école de droit de l'université Paris I Panthéon-Sorbonne	96
DEBAT	102
QUATRIEME TABLE RONDE : AVEC QUELS MODELES DE RECHERCHE-DEVELOPPEMENT ?	107
Pr Gilles Bouvenot, président de la commission de la transparence, membre du collège de la Haute Autorité de Santé (HAS).....	107
Pr François Ballet, président du comité R&D de Medicen Paris région.....	113
Pr Philippe Monteyne, pour Les Entreprises du Médicament (LEEM), vice-président R&D France de Sanofi.....	118
Mme Corinne Blachier-Poisson, directrice de l'accès au marché et des affaires publiques d'Amgen.....	121
Dr Frédéric Eberlé, responsable médical de Roche Diagnostics France.....	124
Dr Jérôme Garnier, directeur en oncologie de Roche France	127
Mme Christine Guillen, directrice du programme ADNA « Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques », Institut Mérieux	128
M. Vincent Fert, directeur général de Qiagen Marseille	131
Dr Pierre Attali, directeur général délégué stratégies et affaires médicales de BioalliancePharma	134
CONCLUSION	139

OUVERTURE
PAR MM. ALAIN CLAEYS ET JEAN-SEBASTIEN VIALATTE,
DEPUTES, RAPPORTEURS

M. Alain Claeys, député de la Vienne, rapporteur. Je vous remercie d'avoir répondu à l'invitation de Jean-Sébastien Vialatte et de moi-même, pour cette audition publique concernant la médecine personnalisée. C'est la Commission des affaires sociales qui a saisi l'Office d'une demande d'étude qui concerne les enjeux scientifiques, technologiques, éthiques et juridiques de la médecine personnalisée.

Cette saisine s'inscrit dans la lignée des travaux de l'Office sur les sciences du vivant, de la santé, et plus généralement de la bioéthique. Nous avons eu l'occasion de mener des études et d'entendre certains d'entre vous au moment de l'évaluation et l'élaboration de la loi de bioéthique, votée il y a un an. Et donc, nous avons déjà abordé, indirectement, certains aspects de la médecine personnalisée.

Sur ce sujet, qu'attendons-nous de vous? Cela vous étonnera peut-être, mais nous avons un problème de définition. Dans ce terme de médecine personnalisée, un thème récent et ancien à la fois, on met bien des éléments parfois contradictoires. En second lieu, il s'agit d'analyser toutes les conséquences éthiques, sociétales, scientifiques, qui se poseront très concrètement à travers le développement de ce type de médecine.

Nos débats seront organisés autour de quatre tables rondes. La première sera médicale : quelles sont les pathologies concernées ? La deuxième table sera technologique : quels sont les outils utilisés ? Ensuite, cet après-midi, toute une série d'interventions traiteront des thèmes de la recherche, ce qui pose nombre de questions sur les transferts, les brevets. Enfin, la quatrième table ronde traitera des modèles de R & D (recherche-développement). Ce qui sous-tend cette réflexion scientifique, c'est la question bien plus vaste de notre modèle social de solidarité et de prise en charge de la maladie. C'est un sujet qui va devenir de plus en plus prégnant.

Je remercie le Pr Axel Kahn, qui fait partie de notre conseil scientifique, et le Pr André Syrota, d'avoir accepté de clarifier le sujet dans leurs propos introductifs. Je remercie chacune et chacun d'entre vous.

M. Jean-Sébastien Vialatte, député du Var, vice-président de l'OPECST, rapporteur. Je m'associe aux remerciements d'Alain Claeys et me félicite de votre présence. La saisine de la Commission des affaires sociales sur le thème de la médecine personnalisée nous offre la possibilité de débattre d'un

concept assez difficile à cerner et à définir. De tout temps, les médecins se sont efforcés d'adapter les traitements à leurs patients et ont considéré, à juste titre, que c'était là l'élément essentiel de la relation médecin-malade et de la qualité de leurs soins. Ils disposaient d'outils de diagnostic qui se perfectionnaient progressivement à mesure des avancées scientifiques et techniques pour les aider dans l'accomplissement de cette mission. Or, nous assistons depuis une vingtaine d'années à une évolution ultra-rapide des méthodes d'investigation et de diagnostic cliniques. Ces méthodes se sont diversifiées et améliorées en termes de précision et de rapidité.

Parallèlement, des spécialistes bio-informaticiens, physiciens et autres, s'interposent dans le dialogue singulier entre le médecin et son patient. La médecine personnalisée exige une interdisciplinarité enrichissante pour les équipes à condition qu'elles disposent de personnels formés. Elle peut apparaître déstabilisante pour les patients qui subissent de multiples examens, dont le caractère parfois anxiogène ne doit pas être sous-estimé. Aussi, en tant que parlementaires de l'Office, sommes-nous attachés à l'information du public quant aux avancées scientifiques et technologiques nécessaires à la personnalisation des traitements, pour éviter qu'elles ne suscitent des craintes infondées ou des espoirs inconsidérés.

En présentant l'étude de faisabilité devant nos collègues de l'Office, nous nous sommes attachés à déterminer avec eux les principales questions que soulève la médecine personnalisée.

Sur la définition du concept, qui n'est pas simple, et sur laquelle nous allons entendre le Pr Axel Kahn et le Président André Syrota, nous espérons que les débats d'aujourd'hui apporteront des éclaircissements, tant il apparaît que les conceptions sont variables.

C'est la raison pour laquelle il nous est apparu intéressant de cerner les diverses pathologies, pour lesquelles les traitements ciblés et personnalisés avaient permis des progrès notables, ou pouvaient susciter des espoirs à court ou moyen terme, et d'interroger à cet égard les institutions qui sont dédiées à ces pathologies. Tel sera l'objet de notre première table ronde. Nous savons que nous ne couvrirons pas tout le spectre des applications possibles de la médecine personnalisée et des traitements ciblés, mais il nous a paru important de tenter cette première approche que nous compléterons par des visites sur le terrain.

Nous avons observé combien la médecine personnalisée, qu'elle soit qualifiée de médecine génomique personnalisée ou de médecine stratifiée, voire de médecine prédictive, dépendait largement de l'interaction entre les avancées technologiques, notamment en bio-informatique, et des progrès de la recherche fondamentale et translationnelle. S'agissant par exemple du temps de séquençage d'un génome entier comme du coût de ce séquençage, chacun constate une réduction drastique de la durée de l'opération qui prend aujourd'hui moins de deux

jours pour plusieurs génomes ; ceci s'accompagne d'une baisse des coûts ces dernières années, plus rapide que ne le permet la loi de Moore. Ainsi, il était de 500 millions de dollars il y a une douzaine d'années, de quelques centaines de milliers de dollars en 2004 ou 2005 et il est aujourd'hui à environ 1 000 dollars, et ce coût s'apprête à descendre encore plus bas.

D'ailleurs, le coût du traitement numérique de ces données pourrait devenir supérieur à celui du séquençage proprement dit, car il est extrêmement complexe. 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, autorisera 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, de savoir gérer, protéger et interpréter les masses de données ainsi générées. Nous évoquerons cela lors de la deuxième table ronde.

Comme vous le savez, les questions liées à la formation et à la recherche dans toutes ses composantes sont essentielles au développement de la médecine personnalisée. Ces sujets seront abordés au cours de l'après-midi. Ils sont cruciaux pour préparer l'avenir.

La troisième table ronde sera consacrée à la valorisation de la recherche et au problème de la brevetabilité du vivant.

Pour anticiper les évolutions du secteur, l'industrie pharmaceutique cherche un certain nombre de pistes pour refonder son modèle de développement à court terme. Il s'agirait, pour surmonter la crise de l'innovation médicamenteuse, de changer de paradigme, d'abandonner le modèle du médicament, pour développer des traitements ciblés et les tests compagnons qui permettent de les prescrire. Nous débattons de ce modèle de R&D avec les représentants des industries pharmaceutiques.

Le développement de la médecine personnalisée aura des implications à court et moyen terme pour notre système de santé. Il pose des questions d'égalité d'accès et de traitement, de coût et de protection des personnes contre toutes discriminations. Nous les aborderons de manière plus approfondie lors d'une prochaine audition publique.

PROPOS INTRODUCTIFS

Pr Axel Kahn, directeur de recherche à l'INSERM, membre de l'Académie des sciences et du Conseil scientifique de l'OPECST. Comme l'a dit M. le vice-président Jean-Sébastien Vialatte, la médecine a toujours tenté d'être personnalisée, c'est-à-dire de s'adapter à la nature du malade, et cela fait bien longtemps que l'on prend en compte l'âge du malade, sa situation. Est-ce une femme enceinte ? Un vieillard malade ? Y a-t-il une pathologie particulière ? On prend en compte l'insuffisance rénale pour les doses de médicaments, des incompatibilités, le diabète, *etc.*

Par conséquent, ce qui nous intéresse aujourd'hui, c'est de voir en quoi cette personnalisation a changé, non point de nature, mais de possibilité d'efficacité, ce qui a modifié la nature, avec l'introduction de l'outil génétique.

Effectivement, il est possible de donner plusieurs définitions de la « médecine personnalisée ». Je commencerai par le sens le plus strict du mot, le traitement le plus personnalisé possible. Et à ce stade, il peut lui-même être divisé en deux grandes catégories de propos. Premièrement, il s'agit de proposer le traitement qui est le mieux adapté aux mécanismes d'une maladie donnée, et deuxièmement, en dehors de la personnalisation, il faut essayer de prévoir les effets, bénéfiques ou maléfiques du médicament.

Tout d'abord, le traitement lié aux mécanismes des maladies. On sait depuis très longtemps qu'une maladie donnée, un cadre pathologique, peuvent résulter d'un grand nombre de mécanismes biochimiques, et il paraît de ce fait parfaitement logique que chacun de ces mécanismes puisse bénéficier, si le traitement n'est pas symptomatique, d'un apport médicamenteux tout à fait idoine et spécialisé. Le domaine dans lequel cela est pratiqué depuis fort longtemps est celui du cancer. Les proliférations tumorales peuvent être liées à des mutations de gènes multiples, et toucher, suivant la nature du phénomène déclenchant, soit la tumeur, soit son aggravation ; le traitement doit être naturellement modifié. Cela fait très longtemps qu'on a pris en compte les récepteurs hormonaux, et aujourd'hui les études sont très diversifiées.

De même, plusieurs mécanismes peuvent entraîner des maladies cardiovasculaires : une artériosclérose, une hypertension artérielle, des insuffisances rénales, et chacune d'entre elles mérite d'être traitée de manière idoine. En ce sens, tout ce qui permet de mieux adapter un traitement à la nature, aux mécanismes de la maladie, est un incontestable progrès de la médecine.

De la même manière, dans le champ des progrès, on peut émettre la possibilité de bien mieux prévoir qu'auparavant les effets délétères des médicaments, mais également des mécanismes qui joueront sur la dose efficace. Il existe des métaboliseurs plus ou moins rapides des médicaments, et par exemple, connaître ces déterminants va permettre d'adapter la dose du médicament à la rapidité de son élimination, de son métabolisme, de sa modification, *etc.* En ce domaine, la médecine personnalisée se situe dans la continuité de la volonté d'être de mieux en mieux adaptée à la réalité d'un malade, toujours pris dans sa globalité. Cela peut être considéré comme un très grand progrès médical.

Il existe une autre définition, que vous avez abordée, qui est de considérer que la médecine personnalisée, c'est la prédiction de l'effet des médicaments, et que de la prédiction de l'effet des médicaments on peut plus généralement s'orienter vers la prédiction de la survenue des maladies, c'est-à-dire passer de la médecine personnalisée à proprement parler à la médecine prédictive. Je n'aime pas le terme « prédictive » qui évoque Madame soleil, mais c'est le terme consacré. J'aurais préféré la médecine de « prévision », puisqu'on essaie de prévoir la survenue des maladies.

Cette médecine prédictive, il en a été fait état plusieurs fois dans ces lieux, dans les travaux de l'Office parlementaire, quand il s'est agi de traiter des tests génétiques. Mais bien entendu, et cela vient d'être souligné, les perspectives offertes aujourd'hui par la généralisation à un faible coût du séquençage du génome, ou au moins de la partie la plus significative du génome, l'exome -sans doute pour une centaine ou quelques centaines d'euros d'ici quelques années-, modifie très certainement le paysage, et mérite qu'on s'y arrête.

Je me focaliserai sur le phénomène de généralisation, voire de très grande diffusion, de la connaissance par les personnes de leurs déterminants génétiques individuels. Nous sommes à peu près tous persuadés que dans une dizaine d'années, cela fera partie des informations qui seront chargées sur le téléphone portable, et pourra ainsi être présenté dans les consultations médicales pour un traitement informatique idoine pour les paramètres qui n'auront pas été déjà analysés.

Le séquençage du génome va incontestablement permettre d'affiner considérablement, les déterminants génétiques des maladies en général, comme outil de recherche, comme outil d'épidémiologie moléculaire, comme outil de meilleure compréhension des différents mécanismes pouvant entraîner une maladie. Il s'agit là d'un outil extraordinairement précieux et nous en attendons tous des progrès.

Je voudrais surtout m'attarder sur les conséquences en termes de santé individuelle et de santé publique de la diffusion de cette méthode. Il faut être franc : il est très difficile aujourd'hui de se faire une idée claire de ce que cela donnera, tant en termes d'amélioration des paramètres de santé, de possibilités de

mieux prendre en compte les maladies, qu'en termes d'impact sur l'évolution des dépenses de santé.

Chaque fois que le séquençage du génome permettra de déterminer des anomalies génétiques, qui sont des déterminants forts de la susceptibilité à une maladie qu'il est possible de traiter préventivement ou d'éviter facilement, on peut imaginer que ce sera un progrès incontestable, et tel est le cas de plusieurs situations. Je pense par exemple à l'hémochromatose. Déterminer une hémochromatose permet tout simplement de proposer à quelqu'un d'être donneur de sang régulier et d'éviter que le fer ne s'accumule, et par conséquent de tomber malade.

Mais en réalité, dans l'immense majorité des cas, les déterminants génétiques ne sont pas des déterminants de pénétrance forte, mais de pénétrance extrêmement faible. Il n'empêche que ce sont des renseignements extrêmement importants d'un point de vue scientifique, pour autant le bénéfice individuel en est aujourd'hui incertain. Quel bénéfice une personne, individuellement, peut-elle tirer de la notion qu'elle a un déterminant qui intervient dans 3 %, 4 % ou 10 % de la pathologie ? C'est évidemment incertain. La question qui se pose et que vous discuterez est la suivante : cela pourra-t-il dans le futur être utilisé pour déterminer des agrégats de risques assurantiels ? J'étais il y a quelques jours devant une assemblée d'assureurs justement pour traiter ce point qui est d'une extraordinaire importance pour le futur, et notamment, la place de la solidarité dans les politiques publiques.

Dans certains cas, l'apport est incontestable, dans de très nombreux cas, le renseignement scientifique est tout à fait évident et précieux, et l'avantage individuel est incertain. Quand bien même l'avantage serait tout à fait évident, parce qu'il serait possible de proposer des traitements préventifs, ou en tout cas une hygiène de vie permettant de diminuer un risque auquel on est sensible, il reste une question majeure qu'il ne faut jamais oublier : entre la connaissance de la certitude d'un risque et la modification des pratiques pour éviter la manifestation de ce risque, se trouve un immense écart. On sait que la voiture est extrêmement dangereuse, il n'empêche, on roule en voiture et on a des accidents. On sait que fumer donne le cancer de la vessie, du poumon et bien d'autres maladies, et on a énormément de difficultés à diminuer l'usage du tabac. On sait que manger trop, notamment certains aliments qui rendent obèses, provoquent des maladies cardiovasculaires, il n'empêche que dans nos pays, un problème de cet ordre demeure.

Ainsi l'idée selon laquelle une multiplication extraordinaire des connaissances des susceptibilités sur une base génétique, aboutira très facilement à une modification très généralisée des modes de vie, est sans doute illusoire, quand bien même cette information sera importante. Cela mérite qu'on y travaille plus, mais reste sans doute totalement illusoire.

En termes de dépenses de santé, de la même manière, il est tout à fait impossible de prédire ce que seront les conséquences de la généralisation de ces pratiques, puisque d'un côté, il peut être beaucoup moins onéreux en effet d'éviter qu'une maladie ne survienne par des dispositions *ad hoc* plutôt que de la soigner. D'un autre côté, médicaliser des risques relatifs de manière tout à fait généralisée peut représenter un surcoût de santé.

En outre, vous l'avez dit, et c'est tout à fait important, généralement la médecine prédictive et la médecine personnalisée amèneront dans le champ économique l'industrie pharmaceutique à se reposer 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 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. C'est une question sur laquelle il faudra se pencher. Nous n'avons pas de réponse aujourd'hui.

En définitive, je crois en effet que le champ ouvert aujourd'hui, par cette possibilité totalement bénéfique d'améliorer l'abord thérapeutique des patients, en déterminant le ou les médicaments les mieux adaptés à un mécanisme donné, en évitant leurs effets délétères, en disposant dans un bon nombre de cas de la possibilité d'intervenir avant que la maladie ne survienne, sont réellement des progrès sinon des triomphes de la médecine. Comme toujours, il faut se garder des idéologies et des illusions. L'illusion selon laquelle on pourra connaître tout dans l'avenir est tout à fait folle.

En réalité, et je terminerai par ce point : il est bon de se rappeler qu'aujourd'hui 30 % de la morbidité est liée à des conduites à risques, lesquelles sont liées à une réaction psychologique à un environnement psychologique, socio-économique, *etc.* Certains pensent que les conduites à risques sont également génétiquement déterminées. Tel n'est point mon avis très largement. De ce point de vue, je termine par une affirmation qu'un généticien est en situation de rappeler : un gène ne code jamais un destin. 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.

Pr André Syrota, président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), président de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN). Le concept de médecine personnalisée est d'abord apparu aux États-Unis dans les années 2000, mais en fait, la réalité qu'il recouvre est déjà plus ancienne. Cette médecine personnalisée, qu'on appelle aussi maintenant plutôt la médecine stratifiée, la *taylor-made medicine* ou la médecine sur mesure, est issue du transfert progressif vers la clinique des progrès scientifiques et technologiques qui ont été observés à partir des années quatre-vingts. Ces progrès sont issus de la recherche académique, et pas de la recherche provenant des grandes compagnies pharmaceutiques.

Parmi ces progrès des connaissances, des méthodes et des outils, on peut citer les techniques d'analyse biologique, le séquençage déjà évoqué, mais aussi l'immuno-analyse, l'hybridation moléculaire, la spectrométrie de masse, qui ont engendré d'abord la génomique, puis dans son sillage toutes les omiques liées à la lecture, de plus en plus rapide, de plus en plus complète, du vivant à l'échelle atomique, à l'échelle moléculaire, à l'échelle cellulaire. On a eu aussi les évolutions d'imagerie *in vitro*, *in vivo*, avec les résolutions spatiales, temporelles qui n'ont fait que croître. S'y sont ajoutées les avancées de la numérisation, de la bio-informatique, les micro-nanotechnologies, qui permettent de réaliser des analyses biologiques de plus en plus détaillées sur des surfaces de plus en plus réduites, les biopuces, mais aussi d'enregistrer, de conserver, de transférer, de croiser, de grandes quantités biomédicales, le *big data*, ou encore de cibler, avec une extrême précision la thérapie, nanomédicaments, *etc.* Puis, sont venus ce qu'on a appelé autrefois le génie génétique, la biologie de synthèse, nourrissent les biothérapies géniques, les biothérapies cellulaires, la production de tissus, d'organes, de biomatériaux, dans une approche régénérative.

Les conséquences de toutes ces évolutions scientifiques et technologiques sur la médecine ont été évidemment extrêmement importantes. On a découvert la complexité intrinsèque du vivant qui a fait sortir, maintenant depuis longtemps, du paradigme « un gène - une protéine - une maladie ». 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. Le corollaire de cela, est que la découverte de nouvelles cibles, de nouvelles voies de signalisation, de leur modification au cours de telle ou telle pathologie, ouvre chaque fois des perspectives nouvelles pour les malades. Cette recherche, c'est essentiellement une recherche académique.

Chaque patient possède un patrimoine génétique particulier qui peut le prédisposer à certaines maladies. On a évoqué la baisse importante du coût du séquençage, (pour le génome entier on atteindra moins de 1 000 euros par patient

très rapidement. On pourra identifier pour chaque individu des gènes, ou des combinaisons de gènes, susceptibles d'augmenter ou de diminuer des facteurs de risques pour des pathologies fréquentes ou des pathologies rares. Ces tests sont techniquement possibles, dès la naissance, mais également au stade fœtal, voire avant, si on est capable de détecter les cellules embryonnaires qui circulent précocement dans le sang maternel.

Chaque patient possède un environnement spécifique, lequel, croisé à son génotype, présentera ou non une augmentation des facteurs de risques dans le déclenchement des pathologies. On sait bien que les maladies les plus fréquentes, les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, tumorales, neurologiques, émergent à la rencontre d'un terrain génétique favorable et d'influences externes du milieu liées aux pratiques de vie : l'alimentation, la sédentarité, les addictions, la profession, *etc.* Donc la personnalisation implique la prise en compte de cette dimension environnementale. Aujourd'hui, on parle de nutriginomique, qui analyse l'alimentation sur la santé via le métabolisme des macronutriments. Un autre sujet se développe aussi, notamment aux États-Unis, l'étude de l'exposome, qui consiste à prendre en compte le maximum de données environnementales, qu'on croise à la génétique.

Enfin, les pathologies elles-mêmes sont mieux caractérisées qu'autrefois. Il existe aujourd'hui de nombreux sous-types qui n'empruntent pas les mêmes voies de signalisation moléculaire et cellulaire ; autrement dit ce sont des maladies différentes. Des consortiums internationaux réunissent désormais des cohortes de grande taille sur chaque type de maladie, qui mettent en évidence des dizaines, voire des centaines de profils

Il existe aussi une nouvelle nosographie qui se dessine, même pour des maladies considérées apparemment comme simples, je pense par exemple à l'asthme. Il en va de même pour les traitements. Tous les patients, le Pr Axel Kahn l'a expliqué, ne répondent pas de la même manière à un médicament, que ce soit en terme d'efficacité ou d'effets secondaires, et les traitements ne sont pas forcément adaptés à tous les sous-groupes de leurs pathologies cibles.

La pharmacogénomique est aussi en train de bouleverser les analyses d'innocuité, de tolérabilité, d'efficacité, là encore, dans le sens d'une plus grande précision et de personnalisation, de même que le pronostic de réponse au traitement est considérablement affiné pour un patient donné.

Outre la conception du médicament, son administration est aussi en train de changer. C'est le principe du ciblage thérapeutique, qui permet d'administrer le médicament au bon endroit, au bon moment, avec les bonnes doses, chez le bon malade. Or ces paramètres sont variables selon la personne et sa pathologie.

Les débats et les échanges de cette journée vont permettre de préciser les enjeux scientifiques, technologiques et cliniques que je viens d’esquisser. Et l’on comprend que la médecine personnalisée évoluera toujours à la frontière entre les connaissances les plus récemment acquises et leurs applications cliniques dans le système de soins.

J’aimerais souligner quelques défis et enjeux de cette médecine personnalisée sur les plans éthique, économique et sociétal. Au niveau éthique, il ne s’agit pas seulement de comprendre avec une précision croissante les mécanismes du vivant, puisqu’on peut désormais intervenir sur eux. L’humanité gagne en savoir, elle gagne en pouvoir : corriger des gènes, produire des tissus, restaurer des organes, poursuivre ou interrompre un développement embryonnaire.

Le vivant est de plus en plus scruté, maîtrisé, artificialisé, et la personne humaine n’échappe pas à cette tendance d’ores et déjà avec le diagnostic prénatal, le diagnostic préimplantatoire, le Pr Axel Kahn a fait allusion aux tests génétiques, tout cela pose de nombreux problèmes. Les patients sont-ils correctement informés de la signification des biomarqueurs, notamment lorsque leur interprétation est probabiliste ? Existe-t-il des limites à l’intervention selon la nature des maladies, ou des handicaps, dont on identifie un risque ? Les données médicalisées personnelles, qui sont désormais faciles à stocker et à transférer numériquement, disposent-elles de garanties suffisantes en matière de confidentialité et de respect de la vie privée ? Les systèmes de protection publique, la sécurité sociale, ou privés, les assurances et les mutuelles, risquent-ils d’exercer des pressions pour vérifier l’existence du diagnostic ou du pronostic sur la santé de l’individu, et cela parfois même avant sa naissance ? On voit que chaque médaille a son revers, et que la médecine personnalisée ne peut être réduite à sa promesse de bien-être.

Sur le plan économique, les progrès de la médecine expérimentale moderne ont notamment été fondés sur la découverte de médicaments à très large spectre. Par exemple, autrefois les vaccins, les antibiotiques ont été à leur manière les premiers *blockbusters* de l’industrie pharmaceutique. 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 d’avance. Le *blockbuster* assurait un certain équilibre dans le portefeuille des molécules détenues par un industriel, et pour les systèmes de santé publique, les traitements à large spectre permettaient de faire facilement accéder tous les citoyens à un même niveau de soins. La médecine personnalisée va à l’encontre de la logique du grand nombre. Elle consiste au contraire à subdiviser 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. 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 centaines de

milliers d'euros par an. Comment financera-t-on leur accès ?

L'ascension de la médecine personnalisée n'est donc pas séparable d'un questionnement de fond sur l'économie de la recherche industrielle et de la santé publique, et du rapport entre la recherche académique et la recherche industrielle. Je ne vais pas m'attarder sur les fermetures de centres de recherche d'industries pharmaceutiques. AstraZeneca vient encore d'annoncer il y a deux jours 5 000 suppressions d'emplois, sans parler d'autres sociétés dans le même cas.

Sur les plans sociaux et sociétaux, la médecine personnalisée soulève d'immenses espoirs chez les patients. Pour soi, pour les proches, chacun souhaite évidemment bénéficier d'une médecine de pointe, où la qualité de la prévention, la précision du diagnostic, l'efficacité du traitement, seront optimisés. Le niveau d'information du grand public est désormais élevé. Les médias ne manquent pas de couvrir les percées médicales et les découvertes scientifiques. L'INSERM d'ailleurs y concourt, je crois, largement.

Les associations sont très investies aux côtés de la recherche, et parfaitement au fait des promesses cliniques que recèlent les avancées biomédicales. Ainsi on ne compte pas moins de 475 associations de malades au sein du Groupe de réflexion avec les associations de malades de l'INSERM, (GRAM), intéressé par cette médecine personnalisée. Les attentes sont donc fortes, chez les patients et leurs familles. Cela pose un autre problème celui de la démocratisation de la médecine personnalisée dans des systèmes de soins qui, théoriquement, ont des objectifs égalitaires. La médecine dite de masse n'était pas parvenue à réduire toutes les inégalités d'accès aux soins, mais ne court-on pas le risque, avec la médecine personnalisée, de voir l'émergence d'une médecine plus dédiées aux riches qu'aux autres ?

Toujours au plan sociétal se pose la question de la frontière entre le soin et le confort. Les pathologies les plus invalidantes font évidemment l'unanimité, mais la personnalisation, et la précision du diagnostic génétique, par exemple, pourront concerner, non pas seulement de grandes maladies, mais aussi de simples caractères du phénotype, pas forcément considérés comme des anomalies ou des maladies. Par exemple, un trait physique ou un trait cognitif. La médecine personnalisée risque-t-elle d'opérer un changement de paradigme, en ajoutant aux vocations préventives et curatives de la médecine déjà évoquées, des dimensions régénératives, ou, pourrait-on dire, « amélioratrices » ? Comment s'articulera l'équilibre entre l'offre et la demande d'intervention sur ces plans ?

Il nous faut aujourd'hui anticiper toutes ces questions éthiques, économiques, sociétales. C'est la condition pour ne pas briser l'élan prometteur de la médecine personnalisée, et pour s'assurer qu'elle deviendra progressivement la routine médicale des sociétés de demain. Les percées scientifiques ont toujours perturbé, voire déstabilisé nos systèmes de pensée et leurs modes d'action. C'est probablement nécessaire pour les faire évoluer, mais la responsabilité nous revient

de préserver, au cours de cette mutation nécessaire, un équilibre collectif à long terme.

Pour conclure, du point de vue d'un responsable d'un organisme public, jamais autant de perspectives ne se sont ouvertes dans la recherche biomédicale. Le concept de médecine personnalisée s'est imposé par les avancées de la recherche fondamentale. Jamais autant de possibilités de création d'entreprises ne se sont offertes. Or tous les pays avancés font le même constat : à nous de saisir les opportunités, c'est-à-dire d'être aussi capables de financer ces recherches et de continuer à être attractifs pour les jeunes chercheurs, notamment, les post-doctorants. Ce n'est pas simple. Nous étions lundi à Lyon pour la mise en place du Comité stratégique de filières des industries et technologies de santé. Il y a des espoirs ; il faut qu'on soit à même d'y répondre.

**PREMIERE TABLE RONDE :
POUR QUELLES PATHOLOGIES ?**

Point de vue :

M. Jean-Louis Touraine, député du Rhône, membre de l'OPECST

J'adresse d'abord un grand merci aux orateurs précédents. Ils ont très bien posé cette question moderne, assez complexe, et aux contours un peu flous, qu'est la médecine personnalisée. Il s'agit d'une attente majeure de la part de nos concitoyens, attente qui est audible, nécessaire, et parfois excessive d'une personnalisation complète de la médecine. En effet, chaque individu a un peu tendance à vouloir être considéré comme unique, singulier. Évidemment, il est légitime que l'on substitue au traitement des maladies, le traitement des malades en particulier. Pour autant, tous les progrès du diagnostic, de la thérapeutique, ont exigé de définir des lois générales basées sur l'étude de groupes de patients. L'individualisation de la médecine a des limites, même si elle est nécessaire, pour tenir compte de chacune des caractéristiques de chaque malade particulier.

La médecine personnalisée a connu un essor que vous connaissez tous, notamment en oncologie et dans l'industrie pharmaceutique. En oncologie, une nouvelle approche s'est substituée à l'approche précédente qui consistait à donner par exemple, une première ligne de chimiothérapie à des patients qui devaient en subir les effets adverses éventuels, mais pas toujours le bénéfice. Quand cette première ligne de chimiothérapie n'avait pas d'efficacité sur la tumeur, on passait alors à une autre variété de chimiothérapie, jusqu'à ce qu'on trouve le traitement qui empiriquement s'avérait d'une relative ou d'une grande efficacité. Aujourd'hui cela ne se fait plus de cette façon. Dans un nombre croissant de cancers, on dispose de la possibilité de définir d'emblée, grâce aux biomarqueurs, le choix de la chimiothérapie efficace. Cela est également vrai pour divers autres traitements. Il y a là effectivement une stratification, déjà évoquée, et qui est d'une grande importance.

L'industrie pharmaceutique a développé cela, en évoquant un nouveau paradigme, et aussi un nouveau modèle économique. En effet cela aboutit à définir des traitements pour des groupes plus restreints de patients, ce qui exige tout autant d'investissements pour l'étude et le développement de chaque traitement, lequel aura un champ d'application plus restreint. Peut-être s'agit-il là d'une stratification de la médecine plutôt que d'une authentique personnalisation, mais cela rentre à l'évidence dans le champ de ce que nous traitons aujourd'hui.

La médecine personnalisée concerne aussi nombre d'autres maladies chroniques qui selon la Haute autorité de santé (HAS), touchent aujourd'hui au moins 15 millions de Français. C'est donc un champ immense. On peut citer le diabète de type 1 et encore plus, peut-être celui de type 2. Là encore une approche stratifiée est apparue opportune, permettant d'adapter le traitement au patient en fonction de ses caractéristiques biologiques, mais aussi de son comportement, de ses habitudes, de son habitus. 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.

Il en va de même dans le champ vaste des maladies infectieuses. Le séquençage d'une variété de virus ou de bactéries permet de progresser dans l'adaptation du traitement. Mais depuis très longtemps la seule pratique de l'antibiogramme permettait de définir l'antibiotique adapté contre telle ou telle maladie infectieuse. Actuellement, dans le cas du Sida par exemple, dont traitera sans doute le Pr Jean-François Delfraissy, on dispose maintenant pour chacun des patients du génotypage du VIH. Cela permet de choisir la trithérapie adaptée hors des résistances à l'un ou l'autre des médicaments du fait de mutations d'un virus qui a malheureusement une propension très importante à muter et à développer par ces mutations des résistances à certains des antirétroviraux. Donc on a là la définition d'une adaptation très précise du traitement en fonction des caractéristiques, cette fois du virus, bien plus que du patient.

Quant aux maladies dites rares ou orphelines, elles ne sont pas si rares que cela à l'échelle mondiale, mais le nombre de patients est limité, et donc leur traitement par « un médicament orphelin », est compliqué à développer, restant cher à produire pour un groupe restreint de patients. Cela oblige à définir des traitements extrêmement ciblés. Le Pr Odile Kremp dressera sans doute un état des lieux des approches thérapeutiques dans ce domaine.

La médecine personnalisée s'applique également à la procréation. Avec le développement des diagnostics prénataux et plus récemment préimplantatoires, on pourra arriver à cibler ou à personnaliser les décisions opportunes. De nouvelles techniques permettent maintenant d'extraire l'ADN fœtal dans le sang maternel, et donc d'aller encore plus loin dans la personnalisation et le choix de la décision souhaitée par les familles et par les équipes compétentes.

Pour terminer, je voudrais évoquer la question des frontières, qui restent floues concernant la médecine personnalisée. Quand se trouve-t-on vraiment dans le champ des traitements ciblés, d'une médecine stratifiée, d'une médecine sur mesure, comme cela a été indiqué, ou dans celui d'un traitement parfaitement individualisé ? Ce dernier existe, par exemple dans le domaine de la thérapie cellulaire, mais c'est à peu près le seul cas où le traitement est vraiment individualisé. Le Pr Marina Cavazzana l'explicitera. C'est le cas où l'on prélève

des cellules à un patient, on les traite *in vitro* pour leur conférer des propriétés additionnelles, et on réinjecte au patient ses propres cellules. C'est un système de médecine totalement personnalisée, voire individualisée. Entre cet extrême-là et la médecine stratifiée que j'ai évoquée au début, il y a tous les intermédiaires. On le comprend, le champ de la médecine personnalisée est vaste, important, et il définit une authentique mutation dans nos pratiques médicales.

Pr Jean François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS). Médecin à l'hôpital Bicêtre, je dirige l'ANRS et l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) « Microbiologie et maladies infectieuses » de l'AVIESAN. Dans le cadre de l'ensemble des maladies infectieuses nous avons du retard en matière de médecine personnalisée, d'après les différentes définitions qui ont été données. On dispose de beaucoup d'informations sur la génétique des bactéries, des virus, sur les diagnostics de résistance, de sensibilité, mais comme le rappelait judicieusement le Pr Axel Kahn, les bactéries ne sont pas encore des personnes. Et finalement, ce qui est lié aux personnes est lié à l'hôte, à la réponse de l'hôte, et à l'interaction entre l'hôte et le virus, ou la bactérie par exemple.

La communauté que je représente est en retard sur ce sujet, et par rapport à ce qui se passe en oncologie, en métabolisme, on a encore un certain nombre de questions. Cette communauté a vécu avec les antibiotiques. Un agent pathogène responsable d'une maladie est quelque chose d'aigu. On n'a pas trop le temps de réfléchir, l'attaquer avec un antibiotique. Il faut disposer de l'antibiotique le plus adapté à la bactérie. La puissance des antibiotiques a été longtemps importante, même si elle l'est moins maintenant. Dans les maladies virales chroniques que sont l'infection VIH ou les hépatites, la puissance des antiviraux, après des débuts difficiles, est maintenant importante. Face à cette puissance, fallait-il vraiment s'intéresser à la personnalisation ?

On sait maintenant qu'on a affaire à des maladies infectieuses chroniques, et la réflexion vis-à-vis des biomarqueurs se modifie. Je rappelle que les maladies infectieuses, au sens très large du terme, demeurent la deuxième grande cause de mortalité dans le monde. Je conseille à tout le monde la lecture de l'éditorial du *New England Journal of Medicine* : « *Preparing for Precision Medicine* » daté du 13 mars 2012. Il pose véritablement les grandes questions, indépendamment des maladies infectieuses, en termes de société, de conséquences, et pour tous les décideurs. D'ailleurs à l'expression « médecine personnalisée », il préfère « *Precision Medicine* », et là, on est au cœur du débat pour un médecin.

En ce qui concerne les maladies infectieuses, je soulèverai quatre points. Après vous avoir expliqué qu'on n'était pas en avance, je reconnais que des avancées ont quand même été faites.

La première grande approche, concerne les marqueurs d'évolutivité et de pronostic des maladies infectieuses. Nous sommes inégaux devant les maladies infectieuses : une petite fraction de la population va avoir 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. Une première grande question se pose : qui fait des formes graves ? Est-on capable de trouver un profil, avec les techniques d'omique qui ont déjà été évoquées ? Dans le cas d'un sepsis grave par exemple, le projet génétique est-il le même que pour une maladie virale x ou y ? Qu'en est-il des cas de certaines personnes qui développent des tuberculoses graves ou des réactions très particulières au BCG ?

La France est très en pointe sur certains domaines de la médecine personnalisée. L'équipe du Pr Jean-Daniel Casanova (Hôpital Necker) par exemple, est finalement partie d'une observation très simple sur les enfants qui développent une réaction très particulière après un BCG. Elle a commencé à se demander qui faisait une tuberculose grave et a trouvé un certain nombre de marqueurs, en particulier de récepteurs de cytokines, ou de relations entre récepteurs et différents types de cytokines, montrant l'existence de mécanismes intimes de la réponse cellulaire pouvant être prévus et qui faisaient qu'on développait ou non, une tuberculose grave, à la fois au nord et au sud.

En France, nous disposons d'un réseau de réanimateurs qui s'intéressent au sepsis grave. Pourquoi quelqu'un en pleine forme développe-t-il tout d'un coup, à l'occasion d'une infection, un choc septique et se retrouve en réanimation, avec une défaillance polyviscérale dans les heures qui suivent, et a un sepsis grave ? Quels sont les marqueurs qui vont mettre en évidence un sepsis grave, cet orage de cytokines ? Nous disposons d'une étude sur ce sujet qui démontre d'abord l'intérêt des grandes cohortes. Avec tout l'omique possible, on peut essayer de mettre en évidence certains marqueurs. Ce sont des marqueurs d'évolutivité et de pronostic, et ce n'est pas tout à fait de la médecine personnalisée. On se trouve encore dans la compréhension, dans la physiopathologie. Mais voilà une approche en maladies infectieuses.

Le dernier exemple, ce sont les vaccins. Pour des raisons qu'on ne comprend pas bien, environ 3 % des personnes ne répondent pas à un vaccin. Ces non-répondeurs, on a beau les vacciner, les revacciner, ils ne répondent pas à un vaccin. Ils peuvent répondre à certains vaccins, mais pas à d'autres. On constate qu'il existe une relation entre la génétique de l'hôte et les peptides des bactéries ou virus contre lesquels on veut vacciner. L'approche des non-répondeurs vaccinaux est également très intéressante. Dans le cadre de l'ITMO « Microbiologie et maladies infectieuses », on est en train de monter une banque de données sur les non-répondeurs pour essayer d'expliquer pourquoi certaines personnes ne répondent pas aux vaccins. À partir du moment où l'on est capable de comprendre ce type de phénomènes, on pourra éventuellement développer des vaccins du futur.

La deuxième grande approche en matière de maladies infectieuses est à nos portes. C'est le « *point-of-care* », le lieu d'intervention des soins, ou comment faire de la microbiologie sans culture, avec la possibilité, au lit du patient, en moins d'une heure, d'obtenir des conditions de diagnostic. S'agit-il d'une mycobactérie ou d'une mycobactérie atypique par exemple ? Est-elle sensible ou résistante ? Cela prend du temps. Le « *point-of-care* » n'est pas encore très courant, ni en France ni même aux États-Unis, y compris dans les très grands centres où on n'en dispose pas encore au lit du patient. La bactériologie sans culture est à la fois loin et très proche !

En France par exemple, la société bioMérieux s'est beaucoup investie dans ce domaine qui compte aussi d'autres grandes entreprises. Nous sommes en pointe sur ce sujet. Des biomarqueurs de sensibilité à différentes molécules, d'identification et de résistance, devraient être disponibles d'ici deux à trois ans, et disponibles dans les hôpitaux d'ici cinq ans. Cela changera complètement la donne en termes de diagnostic et de prise en charge. C'est un peu en marge, mais pas si loin que cela de la médecine personnalisée, ou en tout cas de la « *Precision Medicine* ».

Un des exemples, qui ne vaut pas seulement pour le nord, mais aussi pour le sud -parce qu'en matière de maladies infectieuses, il faut en permanence se préoccuper de ce qui se passe au sud-, est la nouvelle technique dite « GeneXpert ». Elle a commencé à des coûts très impressionnants, mais aujourd'hui elle est de l'ordre de 10 à 15 dollars. Elle permet d'effectuer le diagnostic de la tuberculose et de la sensibilité de la tuberculose en moins d'une demi-heure. Avant, il fallait six semaines de culture. Cela change complètement la donne, que ce soit au nord ou au sud. Voici un exemple précis : dans les prisons françaises, l'incidence de la tuberculose est particulièrement importante et si l'on n'a pas un diagnostic très rapide, imaginez ce qui adviendra dans une cellule de huit prisonniers. Voilà une conséquence sociétale.

En troisième point, je reviendrai au cœur du débat, sur la réponse au traitement et sur la notion de biomédicament, et de cible thérapeutique. En matière de maladies infectieuses, nous sommes beaucoup moins avancés que dans d'autres domaines, comme l'oncologie et le métabolisme. On progressera sur les facteurs liés à l'hôte, on enregistre déjà un certain nombre de grands succès. Par exemple, sur la réponse dans le traitement des hépatites, en particulier des hépatites C. Jusqu'à maintenant, le traitement des hépatites C comprenait de l'Interféron pégylé plus d'autres molécules, auxquelles certaines personnes répondaient bien et d'autres moins bien.

Il existe un marqueur de réponse à l'Interféron, avec une expression génique, et ensuite protéique, qui est liée à l'expression de IL28. Selon que l'on a ou pas ce marqueur, la réponse au traitement dans les hépatites est complètement différente. Ce grand succès est probablement celui pour lequel on a trouvé la

corrélation la plus forte, hors cancérologie bien sûr, entre une sensibilité à un traitement et ce marqueur. On n'avait pas du tout obtenu cela dans l'infection HIV. Cela vous montre aussi la relativité des choses. Associées à ce traitement à l'Interféron, arrivent depuis deux ans, d'autres molécules, plus ciblées, et qui surpassent l'efficacité de l'Interféron. Et là, le marqueur IL28 ne joue plus de rôle, parce qu'il est surpassé par la puissance du traitement. C'est ce que j'évoquais précédemment au sujet des maladies infectieuses au sens large du terme. Selon la puissance des agents infectieux dont on dispose au départ, le marqueur de sensibilité aura un rôle plus ou moins important. Il s'agit là d'un très grand succès issu de la recherche fondamentale, et non pas de l'industrie, et qui ensuite est passé en recherche translationnelle dans un délai très court. Tout le monde utilise ce marqueur pour le suivi des patients. Dans trois ans, on ne l'utilisera probablement plus, parce que des médicaments complètement nouveaux l'auront surpassé. En ce qui concerne la tuberculose multi-résistante, on dispose également d'un certain nombre de marqueurs de ce type, et de sensibilité en fonction de l'hôte. Cela a été évoqué sur le tropisme viral dans l'HIV, où l'on est capable de mieux cibler. Mais là aussi, ce n'est pas tout à fait lié à l'hôte, c'est plus lié à l'agent pathogène, et donc on se trouve à la frontière de la médecine personnalisée.

Enfin, sur les effets secondaires des médicaments, je vous cite un exemple pour en montrer l'intérêt et avoir une réflexion plus globale. Il existe une molécule qui est utilisée dans le traitement du VIH et qui entraîne des effets secondaires chez certains patients. C'est l'Abacavir. Chez certains patients qui ont un HLA (*Human Leukocyte Antigene*, antigène de leucocyte humain) particulier, l'Abacavir entraîne des intolérances qui peuvent être graves, voire quasi mortelles. D'où le rôle d'un marqueur permettant de ne pas recourir à l'Abacavir, utilisé en pratique courante, pour éviter les effets secondaires. Il est intéressant de constater que ce marqueur n'est pas universel. L'expression de ce sous-type de HLA particulier est fréquente dans le nord de l'Europe, intermédiaire dans nos pays, et n'existe pratiquement pas dans les pays du sud. Donc voilà un médicament qui nécessite un biomarqueur pour le nord, et qui, pour l'Afrique par exemple, peut être utilisé sans biomarqueur sans aucun problème.

En quatrième point, j'aborderai la nouvelle classification des maladies et les sous-classes de patients, évoquées tout à l'heure, pour lesquelles la « *Precision Medicine* » s'adapte parfaitement bien. Il s'agit de patients déjà traités pour des maladies virales chroniques, par exemple l'hépatite B ou le VIH. Ils sont traités, vont bien, mais les effets secondaires de ces traitements sont lourds, par exemple l'adhésion à la trithérapie pour les patients VIH. Comment peut-on avancer pour une personne qui a une charge virale indétectable sous trithérapie ? Est-ce un bloc homogène ? Non, c'est un bloc très hétérogène. À partir de là, il nous faut une certaine forme de sous classification de ces patients, soit parce qu'ils peuvent être éventuellement de futurs contrôleurs induits par le traitement (vous avez vu qu'on a commencé à décrire que c'était une des approches dans

l'éradication fonctionnelle : comment peut-on les repérer ?), soit parce qu'on peut simplifier le traitement, en ayant moins de traitement. L'*International AIDS Society* a d'ailleurs tenu une réunion organisée sur ce thème des biomarqueurs pour essayer de sortir de la notion de maladie chronique et arriver à avoir des éléments plus ciblés autour de tel ou tel type de médicament. C'est vraiment une problématique pour ces deux grandes infections chroniques que sont l'hépatite B et le VIH.

Les conséquences de ces réflexions dépassent les maladies infectieuses. En termes de recherche, en particulier pour la recherche translationnelle, pour aborder ce type de problèmes, on n'aura peut-être plus besoin non plus, de grands essais randomisés pendant une très longue période. Il s'agit d'une vraie réflexion car ces grands essais randomisés sont longs et coûteux et c'est ce qui explique aussi le coût d'un certain nombre de molécules. À partir du moment où l'on sélectionne les patients au départ, on peut progresser bien plus vite avec des essais de plus petite taille.

La deuxième conséquence concerne la relation avec l'industrie, mais aussi avec les autorités de santé, les autorités d'enregistrement. Les critères d'enregistrement des médicaments peuvent être profondément bouleversés, en particulier pour les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les équivalents.

Enfin, les associations de patients doivent aussi s'interroger sur ce que signifie la médecine personnalisée. Elles sont en général les représentantes d'une pathologie dans le cadre du VIH ou des hépatites. À présent, on leur demandera de mener une réflexion qui ne soit plus celle d'un bloc social complet concernant une pathologie donnée, mais de s'interroger sur leur hétérogénéité aussi à l'intérieur d'elles-mêmes afin d'avoir une réflexion autour de sous-groupes personnalisés. Je pense que cela remodifiera un peu, probablement dans le bon sens, la relation entre les académiques, les chercheurs et le milieu associatif.

En conclusion, on évolue dans le domaine de l'infectieux. On est un peu en retard par rapport à la cancérologie, mais j'ai tenté de vous expliquer pourquoi et comment la dynamique était en train de se mettre en place.

M. Alain Claeys. Je vous remercie et nous essaierons de revenir sur l'implication des associations de malades.

Pr Odile Kremp, directrice d'Orphanet (portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins). Les maladies rares posent un problème par rapport à l'ensemble des maladies chroniques déjà évoquées. Comme vous le savez sans doute, elles 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. On estime que 2 millions de Français en sont atteints, mais on n'en est pas sûr, parce que le

recueil de données est difficile. Au niveau européen, cela concernerait 30 millions de patients. Certaines de ces maladies sont connues : drépanocytose, sclérose latérale amyotrophique, mucoviscidose,... Et il y a des maladies beaucoup plus rares, comme la progéria sur laquelle travaille le Pr Nicolas Levy à Marseille.

Ces maladies soulèvent de multiples enjeux, en termes de recherche, de connaissance de diagnostic, et donc de santé publique. En termes de recherche, elles 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'ANR (Agence Nationale de la Recherche) fait partie. En effet, 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.

Avant tout, ces maladies constituent un enjeu de santé publique. Très souvent elles sont graves et invalidantes et démarrent tôt dans la vie. Nombre d'entre elles sont des maladies chroniques, avec des déficits sensoriels, intellectuels et moteurs associés. Elles sont graves, puisque le pronostic vital est en jeu dans la moitié des cas, et expliquent 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 5 et 15 ans. Pour toutes ces raisons, les maladies rares exigent une prise en charge globale qui s'est organisée à partir de la prise en compte du médicament orphelin.

Elles représentent un enjeu de connaissance 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 font qu'elles sont de mieux en mieux connues. Cependant, 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. Cela est générateur d'inégalités dans la prise en charge (remboursements, indemnisations et accès aux produits de santé). Les malades sont en outre mal repérés dans le système de soins. Orphanet a développé à l'INSERM, avec le soutien de la Direction générale de la santé (DGS), une plateforme d'information destinée à la fois aux professionnels, aux malades et aux institutions.

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 troubles intellectuels ; il y a des maladies oncologiques (10,87 %), neurologiques (10,78 %) et tous les grands champs pathologiques sont concernés. La France a été leader dans la prise en charge des maladies rares, et elle le reste en Europe, à partir d'une réflexion commencée autour des médicaments orphelins (1995 : mission des médicaments orphelins au

ministère de la santé menée par Annie Wolf), puis les deux Plans nationaux maladies rares (2005-2008, 2011-2014), et la réflexion sur la recherche.

Un autre enjeu est celui du diagnostic puisque pour pouvoir participer à la recherche, il faut que le malade soit diagnostiqué. 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. En termes de traitement, on a encore beaucoup de lacunes. Au niveau de la HAS (Haute Autorité de Santé), seuls 50 protocoles nationaux de diagnostic et de soins ont été mis en place avec les centres de référence. C'est peu pour 6 000 maladies rares.

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. Plusieurs appels à projet ont été lancés en recherche fondamentale sur des modèles thérapeutiques sur les souris. Un appel à projets a également été lancé en recherche en sciences sociales, où il y a très peu de données sur les maladies rares. Par ailleurs, toute une réflexion se poursuit sur l'amélioration de l'accès aux soins et sur la recherche, notamment avec le soutien du ministère chargé de la santé au développement des plateformes de génétique moléculaire.

En Europe de nombreuses recherches se développent : plus de 4 500 projets de recherche et près de 1800 essais cliniques sont répertoriés dans Orphanet. On y trouve aussi de nombreux tests diagnostiques et les laboratoires experts, avec leur répartition dans différents pays. 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). Un des objectifs du consortium IRDiRC est que la plupart des maladies rares puissent être diagnostiquées d'ici 2020.

En ce qui concerne les traitements, on observe que de nombreuses maladies n'en n'ont pas encore : sur le marché européen, en 2012 il existait 68 médicaments orphelins, dont 9 ont eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) cette année-là, et 75 médicaments avaient au moins une indication pour une maladie rare ou un groupe de maladies. L'autre objectif de l'IRDiRC est de développer 200 nouveaux médicaments d'ici 2020 à l'échelle internationale.

La prise en compte européenne est extrêmement importante, à travers des recommandations pour disposer de stratégies sur les maladies rares dans les différents pays. Celles-ci se mettent en place progressivement, avec aussi la volonté de constituer des réseaux européens d'experts de référence. Certains existent déjà, mais il faut mieux les afficher pour que les malades puissent être pris en charge et participer à l'ensemble des essais.

Actuellement, une grande inquiétude se développe chez les patients et les associations autour de l'application de la « loi médicament », avec les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). En effet, de nombreux

médicaments utilisés dans les maladies rares n'ont pas d'AMM, notamment en pédiatrie. Comme il a été indiqué précédemment, 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.

Même si la connaissance génétique des maladies rares se développe, 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.

Pr Marina Cavazzana, directrice du département de biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades, prix Irène Joliot-Curie 2012. Je vais présenter un parcours des soins en prenant comme exemple les maladies génétiques et la thérapie cellulaire au service de la médecine personnalisée. Il s'agit d'abord de relever un défi scientifique, celui du diagnostic moléculaire, dont les impacts immédiats sont la médecine prédictive et le diagnostic prénatal ou préimplantatoire qui en découle.

L'éradication des maladies génétiques par leur prévention reste encore la forme la plus efficace de médecine personnalisée. Ensuite, la connaissance de la base moléculaire d'une maladie héréditaire permet de comprendre sa physiopathologie. Autrement dit, comment relier un certain nombre de symptômes à la mutation d'un gène ? A ce stade des connaissances d'une maladie, le défi technique consiste à modéliser la pathologie. Dans un certain nombre de cas, les modèles animaux (petits rongeurs) dont nous disposons ne reproduisent pas les signes cliniques et les manifestations pathologiques dont souffrent les malades. On peut alors avoir recours à des modèles cellulaires : les cellules souches pluripotentes induites (iPS) ou les cellules souches embryonnaires obtenues directement des malades, les deux modèles ayant un apport irremplaçable.

La découverte d'un gène et de sa physiopathologie nous amène aussi à envisager une thérapie personnalisée, qui peut relever de la pharmacologie, ou de la thérapie cellulaire. Dans le champ de la thérapie cellulaire, la thérapie génique reste une source d'espoir grandissante pour toutes les maladies génétiques, monogéniques et autosomiques récessives. Elle a fait ses preuves pour les maladies des systèmes hématopoïétiques, pour les pathologies de la rétine et pour la production des facteurs de coagulation pour le foie.

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. On attend également des avancées pour les malades atteints du sida, il s'agit là de rendre leurs cellules résistantes à l'infection.

La thérapie génique appliquée aux maladies héréditaires des systèmes hématopoïétiques consiste à introduire une copie normale du gène muté dans les cellules souches du patient. Théoriquement on pourrait penser que toutes les pathologies héréditaires des systèmes hématopoïétiques curables par greffe de cellules souches hématopoïétiques pourraient bénéficier de l'utilisation de cellules souches autologues (du patient lui-même) génétiquement modifiées. Cela résoudrait le manque de donneurs d'organes, les problèmes immunologiques liés à la greffe seraient évités, et cela pourrait permettre d'atteindre un taux de survie avec guérison sans complications très élevé.

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 a démontré l'efficacité en absence de toute toxicité liée aux vecteurs modifiés utilisés. Ces résultats nous permettent de poser ouvertement la question : quand pourrons-nous remplacer par la thérapie génique la greffe non apparentée faite à partir de donneurs volontaires du registre international, ou les greffes intra-familiales partiellement compatibles? Tel est notre futur défi technique.

Par ailleurs, ce type de médecine personnalisée présente un troisième défi qui est médico-économique. Je voudrais donner deux exemples pour illustrer les répercussions de la médecine personnalisée sur les dépenses de santé ou du système de sécurité sanitaire national.

Le premier exemple concerne le déficit en adénosine désaminase, qui est un déficit immunitaire combiné grave, et pour lequel le pronostic est sévère à courte échéance. Les patients peuvent décéder dans les mois qui suivent la naissance. L'enzymothérapie de substitution, introduite à la fin des années soixante-dix, a un coût par flacon de 5 200 euros. Il faut un flacon par semaine pour traiter un nourrisson atteint de cette maladie, soit 270 000 euros par an. Si le patient est plus grand, on utilise deux flacons par semaine, soit un coût de plus de 500 000 euros par an. Devenu adulte, il lui faudra trois flacons, soit un coût de plus d'1 million d'euros par an. Le coût moyen d'une greffe allogénique est de 120 000 euros, et dans ce cas, receveur et donneur doivent être HLA compatibles. Le coût de la thérapie génique est inférieur à celui de la greffe allogénique si on exclut le coût de la phase de développement.

Le deuxième exemple d'une greffe de cellules souches allogénique pour la drépanocytose est encore plus parlant. La drépanocytose est une maladie génétique qui touche les globules rouges. On estime à 120 millions les porteurs

d'un trait drépanocytaire ou de l'hémoglobine S, soit 1,7 % de la population mondiale. En France, 15 000 patients sont atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur, dont 50 % d'enfants. C'est la première maladie génétique en France. Elle touche chaque année 300 nouvelles naissances. Et sa fréquence en Ile-de-France est de 1/1100. En 2014, on prévoit que 30 000 adultes seront atteints de drépanocytose. Actuellement, l'âge moyen de décès est de 55 ans, hors mortalité pédiatrique.

Trois traitements existent. Le coût moyen de l'hydroxyurée, un produit destiné à augmenter chez l'adulte la production d'hémoglobine fœtale, est de 10 000 euros par an. Si l'hydroxyurée échoue, le coût d'un programme transfusionnel est de 50 000 euros par an. Une variable entre en ligne en compte pour la mise en place d'un programme transfusionnel : l'approvisionnement des produits sanguins labiles. Cela posera un problème de santé publique dans les années qui viennent, surtout pour des populations immigrées à groupe sanguin rare.

Le coût moyen d'une greffe allogénique est toujours identique, 100 000 euros l'année de sa réalisation, puis 1 700 euros par année de suivi post-transplantation. Le coût d'une greffe la première année correspond au coût d'une transfusion pendant un an et demi et à huit années de traitement par l'hydroxyurée. Le coût d'une greffe post-transplantation correspond au coût de douze jours de transfusion et de 64 jours de traitement à l'hydroxyurée. Les coûts de la thérapie génique après sa phase de développement sont bien inférieurs à ceux de la greffe allogénique et le coût sociétal de la morbidité et de la mortalité de ces individus deviendrait extrêmement inférieur à ce qu'il est actuellement.

À travers ces deux exemples, la médecine personnalisée montre son intérêt scientifique et économique. L'extension de l'utilisation de la thérapie génique est une promesse de changement radical pour le pronostic d'un groupe important de maladies héréditaires, que ce soit en termes d'efficacité (nombre de jours d'hospitalisation) ou d'offre de soins (possibilité d'étendre les soins en dehors des centres de référence).

Pr Florent Soubrier, responsable du département de génétique du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière-Charles Foix. En réponse au titre de la table ronde qui vise à définir les pathologies qui doivent bénéficier de la médecine personnalisée, je vous livrerai un certain nombre d'éléments plus pour essayer de cerner le périmètre de ces pathologies, que pour les définir de façon précise. Je suis délégué par l'Académie nationale de médecine, mais ce que je vais expliquer ne reflète pas forcément ce que pense l'Académie.

Pour reprendre ce qu'a dit le Pr Jean-François Delfraissy, historiquement, nous passons progressivement de l'« *evidence-based medicine* » à la « *precision-based medicine* ». Mon internat était bercé d'« *evidence-based medicine* », toute la pratique médicale était basée sur des données publiées

concernant des biomarqueurs, des traitements, des investigations, qui permettaient d'avoir un jugement fondé sur des statistiques irréprochables pour effectuer des choix médicaux.

Progressivement, on est passé à la « *precision-based medicine* » qui fait appel à la multiplication des paramètres d'analyse du patient, et surtout l'utilisation des omiques en clinique, que je détaillerai après. C'est un saut technologique. Il permet l'analyse globale du patient. L'étape la plus difficile concernera l'intégration de ces données, qui sont multidimensionnelles, pour une analyse globale de l'état clinico-biologique du patient. Médecine personnalisée ou médecine de précision, je crois que ce sont de bons synonymes.

En mars 2012, un article de l'équipe de Michael Snyder fait la couverture du prestigieux journal *Cell*. Cette équipe a suivi un patient de façon longitudinale pendant 400 jours, en s'aidant de quantité de données d'omiques permettant de suivre une infection virale ou une susceptibilité au diabète. On peut utiliser les cellules, les tissus, et les liquides biologiques, et on verra l'importance des fèces sur différents aspects. Maintenant on peut obtenir sans problème la séquence complète du génome, mais aussi les modifications épi génétiques qui surviendront sur ce génome et en modifier la fonction ; les modifications de l'expression des gènes, leur produit (protéome) dans les différents milieux biologiques, le métabolome, c'est-à-dire l'ensemble des métabolites ou des auto-anticorps, et la séquence des microbes peuplent notre tube digestif et qui forment le microbiote intestinal. On peut analyser ces données dans leur globalité et obtenir ce que Michael Snyder avait appelé un profil intégré des omiques personnels l'iPOP, (*Integrative Personal Omics Profile*).

Je pense qu'il faut revenir à des fondamentaux et se souvenir que l'analyse intégrée d'un patient, d'un sujet, doit comprendre tous les différents déterminants du phénotype. Il y a l'influence des gènes, qui restent tout au long de la vie, mais aussi l'influence de l'environnement, qui ira croissant à tous les âges de la vie, et il faut prendre en compte l'ensemble des données pour obtenir une vision globale, une vision intégrée qui est difficile à obtenir, de façon à pouvoir juger de l'état clinique de ce patient.

Par rapport à la maladie, on peut se situer avant sa survenue. C'est le domaine du diagnostic pré-symptomatique, par exemple le diagnostic d'une maladie génétique, une prédisposition héréditaire au cancer qui va survenir plus tard dans la vie et donc nécessiter une surveillance particulière. Ce peut être la prise en compte d'un facteur de risque pour des maladies vasculaires ou d'autres, sur lesquelles on va pouvoir mettre en place des actions de prévention. Cette prise en compte du risque apportera effectivement un bénéfice au patient, si tant est que celui-ci utilise les données qu'on lui fournit sur ce risque de pathologies.

La médecine de précision peut aussi intervenir pendant la maladie. Pour effectuer une évaluation globale du patient, on utilisera des biomarqueurs, des

omiques quand cela est nécessaire, et en particulier la pharmacogénétique pour adapter le bon traitement à la bonne dose, et ainsi intégrer l'ensemble de ces données pour justement choisir le bon traitement au bon moment.

Enfin, la médecine de précision peut se situer après la maladie pour son suivi: utilisation des biomarqueurs, utilisation des omiques, ces données intégrées qui adapteront le traitement, de façon à évaluer le processus pathologique en cours: est-il toujours en cours, quelle est l'amélioration obtenue par le traitement ?

Un point me frappe. Nous connaissons des sauts technologiques très brutaux: sur les omiques par exemple, l'arrivée du séquençage massivement parallèle a complètement changé la donne en quelques années. Les méthodes d'analyse bénéficient très vite ces sauts technologiques, et en même temps, pour la médecine, ces progrès sont incrémentaux, car il faut que toute la chaîne soit impliquée, depuis l'imagerie, les paramètres biologiques, jusqu'aux traitements. C'est pourquoi les progrès sont plus lents dans les applications médicales.

On a parlé de changement de paradigme. Ma vision est un peu différente. On se trouve dans l'approche probabiliste, qui consiste à définir un groupe de patients par un paramètre, un biomarqueur, et à partir de là à pouvoir définir une probabilité pour le patient d'être guéri par un traitement. Progressivement, on passera à une approche beaucoup plus déterministe. Grâce à toute une série de mesures, de paramètres, d'omiques, à l'intégration de ces données, on va pouvoir définir le traitement adapté pour chaque patient. C'est le grand bénéfice de cette médecine de précision: donner un traitement efficace, et éviter le traitement inutile. Je pense que les oncologues ici présents traiteront de ces chimiothérapies ciblées que l'on sait inutiles, voire délétères en fonction de la présence de certaines mutations dans les tumeurs. Il y aura aussi moins d'effets indésirables grâce à la pharmacogénétique, le rapport coût /bénéfice sera très favorable, mais dépendra des maladies.

Autre point important, il faut adapter le degré de précision à atteindre selon la maladie, parce que les enjeux sont différents. Je prends des exemples très variés. Pour une fracture de jambe, a-t-on vraiment besoin d'une médecine de précision? On posera une broche, une plaque, et je considère qu'il y a un bénéfice en termes de santé publique et de coût, si par exemple on adapte, grâce à un bilan précis de l'hémostase, le traitement anti-thrombotique nécessaire pour ce patient donné, ce qui lui évitera la thrombose, l'embolie pulmonaire, avec toutes les complications que cela peut entraîner. Pour le cas d'une infection grave, la médecine de précision peut déterminer l'état immunitaire du patient, la bonne dose et le bon médicament. Dans le cas d'un cancer, on ira jusqu'à séquencer le génome tumoral, en partie ou totalement pour adapter le traitement car l'enjeu thérapeutique est majeur.

La médecine personnalisée trouve ses limites, d'abord dans la

complexité de l'environnement et des signes cliniques, bien plus difficiles, bien plus imprécis que la détermination d'un génome qu'on sait faire de façon très précise. S'y ajoute la nécessité de créer des traitements spécifiques pour chaque cible pouvant être en cause. On a rappelé la fin des *blockbusters*. Enfin, au niveau sociétal, le problème des coûts demeure.

Je conclurai sur ces trois remarques. Les progrès de la médecine personnalisée/de précision sont incrémentaux, alors que les sauts technologiques qui permettent de la mettre en place sont bien plus rapides. Par ailleurs, la mise en place de chaque progrès doit tenir compte des enjeux de la maladie, et donc du bénéfice qui peut être tiré. Enfin, l'intégration de l'ensemble des données constitue un défi : le défi de la « biologie de système » permettant d'intégrer toutes ces données.

Pr Hugues de Thé, chef du service de biochimie/biologie moléculaire à l'hôpital Saint-Louis. Mon approche sera un peu différente, elle est ciblée sur un exemple qui représente probablement le succès le plus éloquent de la médecine personnalisée, au niveau clinique, et peut-être aussi l'exemple du cancer le mieux traité par des traitements individualisés. Vous me pardonnerez de ne parler que d'une maladie sur laquelle je travaille depuis vingt-cinq ans, mais c'est probablement pour cela que j'ai été invité. Cet exposé illustrera aussi ce qu'expliquait le Pr André Syrota sur les apports du monde académique dans la médecine personnalisée, puisque tous les progrès concernant cette leucémie sont venus du monde académique.

Leucémie signifie le « sang blanc », c'est une prolifération incontrôlée des cellules du sang. Les premiers progrès dans la classification de ces maladies ont été réalisés dans les années soixante-dix avec la classification FAB (Française Américaine Britannique), fondée sur la morphologie des cellules et sur l'expression des marqueurs de surface. Vingt ans plus tard, cette classification a été progressivement remplacée par une classification moléculaire qui se fondait en particulier sur des anomalies chromosomiques, et plus récemment sur la séquence génomique complète d'un assez grand nombre de types de leucémies. Au niveau thérapeutique, l'introduction de la chimiothérapie a obtenu les premiers succès dans les années soixante.

Un tableau tiré d'une revue parue à la fin des années quatre-vingt-dix montre la diversité génétique de deux maladies qui étaient précédemment considérées comme relativement homogènes : la leucémie aiguë lymphoblastique et la leucémie aiguë myéloïde. Sans entrer dans le détail, on voit qu'elles concernent des anomalies chromosomiques très variées qui vont chacune définir un type de maladie spécifique.

La leucémie aiguë promyélocytaire est une maladie rare, une maladie orpheline (100 cas par an en France). Elle est 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. Deux thérapeutiques empiriques ont été décrites, et là on arrive à l'apport du monde académique : une hormone, l'acide rétinoïque (1988, Wang) et un toxique notable, l'arsenic (1995, Chen). L'un et l'autre auront des effets quasi miraculeux sur cette maladie, conduisant à la guérison de tous les malades par l'association des deux médicaments.

L'acide rétinoïque *in vivo* provoquera un changement de la morphologie des cellules et la disparition progressive de celles-ci. La mise en évidence de la sensibilité de cette leucémie à cette hormone a donc permis la caractérisation de la translocation chromosomique à l'origine de cette maladie. Cette pathologie induira la fusion de deux protéines pour créer une protéine de fusion PML/RARA, qui est le marqueur moléculaire de cette maladie, responsable de son déclenchement. Puisque cette protéine comprend l'un des récepteurs de l'acide rétinoïque, l'acide rétinoïque se trouve en fait être un traitement ciblé.

Les travaux de plusieurs équipes ont montré que ces deux médicaments, partagent la propriété de dégrader la protéine à l'origine de la maladie. 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 a été démontré que ces deux médicaments induiront la dégradation de cette protéine en ciblant chacune de ses extrémités constitutives. On se trouve dans une situation où l'empirisme avait permis de trouver une manière très efficace pour contrecarrer l'action de cette protéine, et donc détruire la maladie.

Des critiques ont été émises sur l'importance des souris, des modèles animaux dans la compréhension des pathologies humaines. Dans cette maladie, les modèles de souris ont été au contraire extrêmement bénéfiques. Des modèles 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 de ces 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.

Aujourd'hui, cliniquement, dans tous les pays, au nord comme au sud, l'arsenic remplace progressivement la chimiothérapie en première ligne. En l'absence de chimiothérapie, on arrive à guérir tous les patients ayant une forme simple. Et ceci représente un succès éclatant de cette thérapeutique ciblée, peut-être l'un des modèles les plus achevés de la guérison par un traitement personnalisé.

Peut-on généraliser ce modèle particulier à l'ensemble des leucémies ?

Pour l'acide rétinoïque et l'arsenic, on a une efficacité de 100 % dans cette maladie spécifique, définie par une translocation chromosomique, mais aucune efficacité sur toutes les autres leucémies. On se trouve bien dans le contexte de ces traitements ciblés, personnalisés.

Il existe des biomarqueurs permettant d'effectuer un diagnostic quasi immédiat par imagerie cellulaire. En quelques heures, ils permettent de poser l'indication thérapeutique. Cela nécessite la formation des équipes pour une maladie rare, la disponibilité des produits (acide rétinoïque, arsenic). On a également évoqué le problème du prix prohibitif de certains de ces produits. Néanmoins, on arrive à la guérison de la quasi-totalité des malades, et ceci représente des économies très importantes dans la prise en charge de cette maladie. Un article tiré de *Nature Medicine* (vol. 13, n°9, septembre 2007) a contesté le prix prohibitif auquel l'arsenic est mis à disposition dans la plupart des pays, environ 50 000 \$. C'est un composé dont la fabrication est extrêmement simple. Et il n'a pas demandé beaucoup d'efforts de R&D.

En conclusion, ce modèle est assez extraordinaire au niveau des résultats cliniques. De plus, le degré de compréhension des mécanismes moléculaires de cette maladie sont, je crois, inégalés dans le domaine du cancer. Malheureusement, ce modèle n'est pas généralisable. Certains cancers ou leucémies ont un mécanisme simple : une translocation chromosomique induira la maladie. Cependant, la plupart des maladies cancéreuses possèdent une physiopathologie qui répond à des altérations complexes, multiples, et posent des problèmes de hiérarchie, de compréhension du rôle respectif des différentes anomalies. Ils commencent à être abordés par les techniques de séquençage complet, mais il reste encore beaucoup de mystère, que ce soit au niveau de la biologie ou de la prise en charge.

Ce modèle illustre la façon dont on peut obtenir des bénéfices cliniques éloquentes grâce au traitement ciblé. Il n'y a pas de raison pour que ce type d'approche ne soit pas étendu au moins à certaines autres maladies cancéreuses.

Pr Pierre Laurent-Puig, médecin au service de biochimie de l'hôpital européen Georges Pompidou et directeur de recherche INSERM UMR-S775, université Paris V Descartes. Je traiterai des cancers colorectaux qui représentent un modèle du développement de la médecine personnalisée au cours de ces dernières années. Depuis le début de l'année, je dirige le *Cancer Research and Personalized Medicine* (CARPEM), qui est au centre de nos débats. C'est un site de recherche intégrée en cancérologie, financé par l'Institut national du cancer (INCa), et qui réunit deux hôpitaux de l'assistance publique, l'hôpital Georges Pompidou et l'hôpital Cochin, ainsi que 22 équipes de recherche. Il comprend trois axes de recherche : un axe pharmacogénomique, un axe immunitaire qui étudie la réponse de l'hôte à sa tumeur, -c'est extrêmement important dans la détermination du pronostic des tumeurs-, et un axe éthique avec en particulier une recherche sur les pratiques médicales induites par la médecine

personnalisée.

Les cancers colorectaux sont l'un des trois cancers les plus fréquents, avec 40 000 nouveaux cas par an en France. Pendant très longtemps, cette maladie a été considérée comme une maladie homogène, en particulier sur le plan histologique, puisqu'on considère que 95 % des cancers sont des adénocarcinomes. C'est une particularité des cancers colorectaux, alors que d'autres cancers ont des types histologiques différents. Mais en fait, c'est une maladie qui est hétérogène sur le plan moléculaire.

Si l'on applique des omiques aux cancers colorectaux, on est capable de distinguer au moins six groupes complètement différents de cancers colorectaux, alors que sur le plan histologique rien ne les distinguait. Ces types moléculaires sont pour certains d'entre eux extrêmement distants les uns des autres, et on peut attribuer à chacun de ces groupes moléculaires particuliers des caractéristiques spécifiques. Par exemple, le groupe C4 est le plus distant, et on peut retrouver une signature de cellules souches. On peut donc dire que ce groupe-là dérive probablement de cellules souches. On peut aussi leur attribuer des origines de transformation différentes, en particulier, deux groupes ont été identifiés comme dérivant soit d'adénomes, soit de lésions préneoplasiques de type festonné.

Ces groupes moléculaires ont des diagnostics différents. Les groupes C4 et C6 ont un mauvais pronostic comparés aux autres groupes. Ceci a été montré maintenant sur plusieurs milliers de malades. De plus ces tumeurs ont un paysage thérapeutique compliqué. On dispose de plusieurs types de molécules efficaces et dont l'efficacité est identique. Ces molécules sont de plus en plus chères, et jusqu'à maintenant, on ne disposait d'aucun biomarqueur permettant de choisir le traitement face à un patient qui a un cancer colorectal.

En résumé pour les stratégies thérapeutiques, on dispose de trois molécules classiques de chimiothérapie (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatine), de deux thérapies ciblées (un anti-angiogénique, le Bevacizumab, et de deux anticorps anti-EGFR : Cetuximab et Panitumumab), et on mélange, en particulier pour les lignes métastatiques, ces différents composés sans avoir aucun biomarqueur permettant de choisir son traitement face à un patient. Cela a changé, au moins pour l'une des thérapies ciblées, qui est le Cetuximab et le Panitumumab.

Depuis une vingtaine d'années, on a fait des progrès en termes de survie. Par exemple, pour un patient atteint d'un cancer du côlon métastatique, on est passé de 6 mois de survie pour des soins de support à plus de 24 mois pour une trithérapie associant deux chimiothérapies classiques à une thérapie ciblée. Parallèlement, l'évolution des coûts est de quelques centaines d'euros pour un traitement de support à plusieurs milliers ou dizaines de milliers d'euros pour un traitement associant des thérapies ciblées.

L'ensemble des thérapies ciblées qui sont développées dans le cancer

sont centrées sur des voies de signalisation qui transmettent le signal du milieu extracellulaire au noyau de la cellule tumorale. Cette thérapie ciblée vise à interrompre la communication entre le récepteur, situé à la membrane, et le noyau. Les cellules tumorales ont la particularité d'activer ces voies de signalisation, soit par des mutations activatrices d'un certain nombre de partenaires, soit par des mutations inactivatrices sur un certain nombre de partenaires.

Si l'on donne un anticorps qui cible le récepteur à l'EGF, c'est-à-dire situé à la membrane, et que l'on est en présence d'une tumeur dont la voie de signalisation est activée en dessous du récepteur, on peut imaginer que le traitement sera inefficace. Malgré l'inhibition de l'activation du récepteur, de toute façon il y aura une activation de la voie de signalisation. C'est ce qui se passe avec les anticorps anti-EGFR qui ciblent le récepteur à l'EGF. Lorsqu'on a une mutation du gène KRAS fréquente dans les tumeurs colorectales (près de 40 % des tumeurs colorectales possèdent cette mutation du gène KRAS activée) le traitement est inefficace. Nous avons montré avec d'autre qu'on observe aucune réponse chez des malades à qui on donne un anticorps anti-EGFR, lorsque leur tumeur est mutée KRAS.

En 2007 et 2008, il y a eu une modification d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces molécules qui ne sont maintenant réservées qu'à des patients dont la tumeur possède un gène KRAS sauvage. Cela se traduit aussi en termes de survie sans progression plus longue pour les patients qui n'ont pas de mutation KRAS au sein de leur tumeur.

Cette découverte a été appliquée par l'INCa au niveau des plateformes de biologie moléculaire. Des études médico-économiques ont démontré, en tout cas pour la première fois dans les tumeurs solides, qu'en ciblant le traitement chez un sous-groupe de patients, qui représente 60 % de l'ensemble des patients atteints d'un cancer du côlon métastatique, on pouvait faire des économies. Le coût du test KRAS a été évalué à 2 millions d'euros, ce qui représente environ 20 000 tests KRAS/ an en France, et cela permet d'éviter un traitement inefficace chez 40 % des patients atteints d'un cancer du côlon métastatique, ce qui représente une économie de 39 millions d'euros.

Dr Christophe Le Tourneau, médecin oncologue à l'Institut Curie.

Où en est la médecine personnalisée en cancérologie ? 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. En réalité, le terme de médecine personnalisée est né en cancérologie avec l'émergence des thérapies ciblées à la fin des années quatre-vingt-dix.

La chimiothérapie des médicaments qu'on utilise depuis longtemps en cancérologie détruit les cellules en division. C'est pour cela qu'ils ont des toxicités importantes, car ils détruisent également des cellules saines en division. Les patients perdent leurs cheveux, ils ont des toxicités sur leurs globules, et donc de

la fièvre, de l'aplasie, *etc.*

À la fin des années quatre-vingt-dix, sont apparues les thérapies ciblées qui sont des médicaments synthétisés *de novo* par les industriels pour inhiber une cible thérapeutique bien précise dans la cellule tumorale ou dans son environnement. Cette cible peut être un ligand, un récepteur ou une voie de signalisation intracellulaire. Les toxicités de ces thérapies ciblées sont différentes des toxicités des chimiothérapies. Leur mode d'administration peut être intraveineux, mais également oral.

Aujourd'hui, et M. Jean-Louis Touraine l'a bien expliqué, en oncologie, on pratique une médecine stratifiée. Le premier niveau de décision pour donner un traitement à un patient atteint d'un cancer, est la localisation de son cancer. Pour les patients qui ont un cancer du poumon, nous avons des chimiothérapies, et également des thérapeutiques ciblées que nous prescrivons dans certains cas. De même, pour les patients qui ont un cancer du côlon, comme l'a montré le Pr Pierre Laurent-Puig, nous possédons certaines chimiothérapies et certaines thérapeutiques ciblées que nous leur prescrivons. Mais là encore, le premier niveau de décision reste la localisation de la tumeur dans le corps pour décider du traitement.

Je prends deux exemples. Pour les patientes qui ont un cancer du sein, on recherchera systématiquement s'il existe une anomalie sur le récepteur HER-2. 20 % des patientes ont cette anomalie, on leur donne un traitement avec un anticorps qui cible ce HER-2, pendant un an après l'opération, et cela diminue le risque de récurrence par deux. De la même manière, pour des patients qui ont un cancer du poumon, on va rechercher systématiquement s'il existe une mutation sur le gène de l'EGFR. Cela représente 10 % des cas. Nous avons pour ces patients un traitement qui inhibera l'EGFR et qui est particulièrement efficace.

Il existe donc un certain nombre d'anomalies moléculaires pour lesquelles nous avons des traitements ciblés qui correspondent à chacune de ces anomalies moléculaires. Leur incidence diffère selon les cancers. 20 % des patients atteints d'un cancer du sein ont une anomalie sur HER-2 ; moins de 2 % des patients atteints d'un cancer du poumon ont une anomalie sur HER-2.

Aujourd'hui, 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 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 qu'on pourrait leur proposer.

Cette approche, envisageable aujourd'hui, ne l'était pas il y a deux ans,

pour la simple et bonne raison que la technologie n'était pas prête. On ne pouvait pas encore regarder en un seul coup d'œil toutes les anomalies moléculaires d'une tumeur d'un patient, non seulement parce que c'était trop coûteux, mais également parce que c'était trop long, et donc pas compatible avec la prise en charge des patients à l'hôpital.

Effectuer un profil moléculaire de la tumeur chez chacun des patients atteints d'un cancer et donner le traitement ciblé qui correspond, est-ce une stratégie finalement plus efficace que ce qu'on fait tous les jours à l'hôpital, c'est-à-dire déterminer les traitements en premier lieu à partir de la localisation tumorale ? Cette question est ouverte. La démonstration de la médecine personnalisée n'a pas encore été faite. Aujourd'hui, on ne peut pas dire s'il est plus efficace d'effectuer un profil moléculaire de la tumeur des patients pour leur donner un traitement ciblé qui correspond, par rapport à ce qui se fait tous les jours en pratique clinique.

À l'hôpital, aujourd'hui encore, les patients sont traités en premier lieu en fonction de la localisation de leur tumeur. Cette question, nous l'avons soulevée dans un essai intitulé SHIVA en octobre 2012, que j'ai initié à l'Institut Curie et dans six autres centres en France. Il consiste à faire la carte génétique simplifiée, sans regarder le génome dans son entier, de la tumeur des patients, et s'il y a une anomalie moléculaire, nous proposons au patient le traitement ciblé qui correspond. Il s'agit d'un essai comparatif. Nous comparons cette approche-là à l'approche de tous les jours à l'hôpital, c'est-à-dire aux traitements que nous donnerons au patient si jamais il n'était pas inclus dans cette étude. Depuis le mois d'octobre, un peu plus de 130 patients ont été inclus, et les inclusions continuent.

Comment cela se passe-t-il dans la pratique ? Nous avons besoin de nouveaux métiers. Dans cet essai, environ 10 personnes travaillent pour rendre la carte génétique. Ces 10 personnes d'habitude ne travaillent pas en routine pour traiter les patients à l'hôpital. Qui sont-elles ? Premièrement, il faut prélever la tumeur. Nous avons donc besoin des radiologues et des chirurgiens pour faire des prélèvements supplémentaires que nous ne faisons pas d'habitude en routine. Nous avons besoin de l'anatomo-pathologie, c'est-à-dire de personnels qui vont regarder au microscope pour bien vérifier qu'il s'agit de cellules cancéreuses, et savoir quelle est la proportion de cellules cancéreuses. Ces mêmes personnes extraient l'ADN des cellules cancéreuses. Ce sont des manipulations que nous ne faisons pas d'habitude en routine.

L'ADN est envoyé à des plateformes de séquençage, lesquelles réalisent la carte génétique de la tumeur, mais produisent des données ininterprétables par des médecins. Ces données sont donc ensuite transférées à la bio-informatique. Plusieurs bio-informaticiens travaillent pour traiter ces données et faire un compte-rendu lisible et compréhensible par les médecins et interprété par les biologistes. Enfin, nous disposons, nous, les médecins, d'un compte rendu

de la carte génétique qui nous permet de savoir si oui ou non, il existe une anomalie moléculaire pertinente pour laquelle nous pouvons donner un traitement.

Par rapport à la routine de l'hôpital au quotidien, un certain nombre de personnes entrent dans le jeu pour déterminer la carte génétique. D'habitude, ces personnes ne travaillent pas à cela.

L'essai SHIVA, aussi simple soit-il, nécessite un flux des données qui part des données cliniques des patients jusqu'aux données de la carte génétique, 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 celle-ci soit validée et soit de qualité. Tout cela nécessite des compétences que nous n'utilisons pas d'habitude en pratique à l'hôpital.

Pour conclure, j'estime que finalement, aujourd'hui en cancérologie, nous pratiquons surtout une médecine stratifiée. Nous utilisons des données biologiques pour décider de traitements, et nous catégorisons les cancers en des sous-groupes de cancers. Ces sous-groupes sont encore relativement importants. Nous ne sommes pas encore parvenus à la médecine personnalisée qui permettrait de dire : « faisons une carte génétique de la tumeur d'un patient, quel que soit son cancer, pour lui donner le traitement qui correspond ». Cette démonstration est probablement en cours avec des essais comme SHIVA qui se déroule actuellement, ou d'autres essais qui démarreront en France ou à l'étranger. Très probablement dans les années à venir, la communauté scientifique en est persuadée, nous arriverons 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.

M. Alain Claeys. Je remercie chacun des orateurs de ces exposés et j'ouvre le débat.

Débat

M. Jean-Louis Touraine. J'ai deux questions. L'une n'entre pas tout à fait dans le cadre des pathologies mais s'en rapproche, et elle est à l'ordre du jour. Elle porte sur le développement bien nécessaire d'une contraception personnalisée. Ce n'est pas de la pathologie, mais c'est indispensable.

Ma deuxième question s'adresse au Pr Jean-François Delfraissy qui a indiqué qu'actuellement il y avait un relatif retard en pathologie infectieuse par rapport à la cancérologie dans le développement de la médecine personnalisée.

Pour autant, la nature a développé cette infinie diversité dans la réponse aux infections. Chacun connaît bien l'immense diversité de notre système d'histocompatibilité. D'ailleurs celui-ci existe dans les autres espèces de mammifères. Ce système HLA est complexe et bien entendu important dans l'ontogénie de systèmes immunitaires, notamment intra-thymiques. Depuis Rolf Zinkernagel et Peter Doherty, on sait que le lymphocyte T reconnaît l'antigène de concert avec la molécule d'histocompatibilité propre. Ainsi chacun d'entre nous reconnaît différemment les différents antigènes infectieux par exemple, ce qui détermine une immunité différente de chacun vis-à-vis de ces infections. Et donc la probabilité de survie est différente. Tout se passe comme si la sélection naturelle avait privilégié la survie de l'espèce humaine plutôt que celle de l'individu, acceptant de passer par pertes et profits dans chaque épidémie une partie de l'humanité, mais sélectionnant une partie de l'humanité pour être résistante à chaque épidémie.

Alors je voudrais savoir s'il existe une voie de recherche qui pourrait utiliser cette réflexion. Certes, les traitements les plus puissants passent par-dessus ces différences de réponse individuelle, mais il reste que par exemple pour la plupart des maladies virales, il n'y a pas actuellement de traitement suffisamment efficace. C'est donc bien encore l'immunité individuelle de chacun d'entre nous qui nous permet de guérir de nombreuses maladies virales. Cette immunité est très différente d'un sujet à l'autre. Pourra-t-on personnaliser cette approche pour tirer parti de cette immense diversité d'immunité ?

Pr Jean-François Delfraissy. Cela soulève une question générale. La médecine personnalisée ne doit pas uniquement s'intéresser à la médecine de soins des patients, mais aussi beaucoup plus en amont à la prévention. Les systèmes de prévention, ou par exemple les nouveaux outils biomédicaux de la prévention sur un certain nombre de maladies, doivent évidemment se poser la question de la personnalisation de cette nouvelle approche de la prévention. On ne doit pas l'oublier, car il est vrai que nous sommes tous dans la prise en charge et dans le traitement.

Pr Claude Huriet, président de l'Institut Curie. Le Pr Jean-François Delfraissy a expliqué, je cite « on n'a plus besoin de grands essais randomisés » ; et le Pr Odile Kremp, à propos des maladies orphelines, a déploré le fait qu'un certain nombre de médicaments utilisés dans le cadre des maladies rares soient prescrits hors AMM pour des raisons qui, je pense, sont liées à la méthodologie des essais cliniques. C'est sur ce point que porte ma question.

La méthodologie des essais cliniques s'appuie sur des analyses statistiques, ce qui signifie que si les données des statistiques ne sont pas suffisamment élaborées, on a tendance à ne pas retenir le protocole. Or pour les traitements personnalisés, par nature, il est très difficile de réaliser des cohortes comportant des centaines, voire des milliers de patients, alors même que les

exigences en termes d'appréciation du bénéfice-risque vont dans le sens de l'allongement des délais d'observation et de l'accroissement du nombre de personnes participant aux essais.

Autrement dit, il y a une contradiction sur laquelle il est important que l'Office se prononce. En effet, les organismes qui financent les essais cliniques sont amenés à dire : ce protocole ne répond pas aux exigences des analyses statistiques. En conséquence, ce projet ne peut pas être financé. C'est la démarche même du développement des essais cliniques qui se heurte à une antinomie profonde entre le terme même de « personnalisé » et l'importance des analyses statistiques.

Jean-François Delfraissy. C'est tellement important que je suis obligé de réagir. Le concept même de grand essai randomisé n'est pas remis en question, loin de là, mais en tout cas, il doit être revisité, y compris en recherche de la science, de la méthodologie des essais. Ma génération vient de vivre vingt ans, où l'on nous a appris l'importance de l'essai randomisé en médecine, sous l'égide du Pr Laurent Schwartz, père fondateur en France de cette méthodologie.

Cette méthodologie permet en effet de lever toute une série de biais, qui sont maintenant très connus, mais a aussi ses contraintes. Contraintes d'effectifs, contraintes d'un certain nombre de patients qui ne veulent pas rentrer dans des essais en double aveugle par exemple. L'essai randomisé permet de répondre à un certain nombre de questions. La philosophie générale est de considérer que si on compare A versus B, ensuite on pourra d'une part, regarder à l'intérieur de cet essai randomisé ce qui relève véritablement de l'efficacité de telle ou telle molécule, ou ce qui relève d'autres biais, et d'autre part, on trouvera des facteurs explicatifs d'une réponse ou d'une non-réponse à l'intérieur de cela. C'est donc l'essai qui lui-même génère l'explication de la réponse ou de la non-réponse.

Dans le cadre de la médecine personnalisée, on part dans le sens inverse. À la base, on dispose d'un certain nombre de marqueurs qu'on connaît en partie, peut-être pas totalement, mais sur lesquels on possède un certain nombre de pistes. Au lieu de faire un essai randomisé, on peut prendre une population très spécifique, peut-être une population de l'extrême, qui a tous les marqueurs en l'occurrence. Les cancérologues commencent à le faire, et c'est vrai dans d'autres pathologies, avec un marqueur prédictif d'une réponse ou au contraire d'une non-réponse, qu'on en soit sûr ou qu'on le suppose.

Si je sélectionne cette population avec des marqueurs, je démontre plus rapidement la limite sur un plus petit nombre de patients, si finalement la molécule que j'apporte va avoir un bénéfice ou pas. C'est une vraie question, qui fait débat en ce moment. Toute une part de la science s'est bâtie pendant des années et des années autour de l'essai randomisé en double aveugle. Et je fais partie des gens qui admettent que cela a construit leur vie, mais la vie est faite pour évoluer. On doit être extrêmement plastique en recherche. Posons-nous des questions sur ce

qui doit se monter pour les années qui viennent, maintenant qu'on a des biomarqueurs et une technologie des biomarqueurs qu'on n'avait pas il y a vingt ans.

Donc je nuance. Je ne suis pas en train de démolir aujourd'hui les essais randomisés, sinon vous allez me faire assassiner dans les jours qui viennent.

Pr Claude Huriet. Pardon Monsieur le président. Ma remarque ne portait pas du tout sur la randomisation. Elle porte exclusivement sur la notion même de cohorte et l'exigence statistique d'avoir des cohortes les plus nombreuses possibles, ce qui est incompatible avec le concept même de traitement personnalisé.

Pr Philippe Amouyel, directeur général de la Fondation Plan Alzheimer. Le Pr Jean-François Delfraissy a pris l'exemple tout à l'heure de l'Abacavir qui est un excellent exemple pour comprendre comment on est arrivé à la médecine personnalisée pour essayer d'éliminer les effets indésirables de l'Abacavir.

Je crois qu'il n'existe pas de confusion. Quand on évoque les cohortes, on confond nombre de patients, nombre de sujets nécessaires. Lorsque les effets sont faibles et qu'on veut montrer qu'avec un nouveau médicament il y a une amélioration de quelques pourcents dans une maladie extrêmement fréquente comme une maladie cardiovasculaire par exemple, on est obligé de recourir à de très grandes populations. Dans cet exemple on ne se trouve pas dans cette situation, on espère obtenir un maximum de bénéfiques pour un minimum de patients. Cela signifie que l'effet sera extrêmement fort. L'effet se mesure en termes de risques relatifs ou de *hazard ratio*, et dans le cas de l'Abacavir, les patients qui ont le fameux génotype HLA, ont un *hazard ratio* de l'ordre de 500 et 1 000. La moyenne habituelle des risques relatifs dans la plupart des essais thérapeutiques, c'est 1,2 - 1,3 - 1,4.

On n'est donc pas du tout sur les mêmes effets, mais on utilise toujours les mêmes méthodologies. Et quand on a démontré un effet pharmacogénétique pour l'Abacavir, on est parti en effet d'un groupe de patients spécifiques, et ensuite on a refait un essai randomisé, pour démontrer que cet effet était bien retrouvé en conditions expérimentales. Parce qu'aujourd'hui, on dispose d'informations descriptives de recherche, on associe les éléments, mais après, il faut refaire l'analyse inverse, un essai clinique ad hoc, pour savoir si on a un bénéfice et si l'on obtient bien l'effet qu'on attend de ce produit ou de ce biomarqueur.

Pr Odile Kremp. J'ai voulu dire dans mon propos que compte tenu du nombre de maladies rares, du faible nombre de malades pour une maladie donnée,

et du peu de médicaments actuellement disponibles, personnaliser la médecine semblait encore difficile, même si la connaissance de la génétique de ces maladies progresse vite. Ce n'est pas le cas pour des maladies rares qui sont déjà bien connues, et l'on a eu d'excellents exemples avec la drépanocytose et la leucémie.

Par ailleurs, une réflexion est menée à l'échelle européenne. La valeur ajoutée de l'Europe compte, parce que cela permet d'inclure plus de patients. En ce qui concerne la modification de stratégie des essais, il y a eu des recommandations du Comité européen d'experts sur les maladies rares pour commencer les traitements, et continuer à suivre très précisément les effets secondaires et les effets bénéfiques, mais plus tôt dans le cours de la vie d'un médicament orphelin que pour des médicaments qui sont utilisés à beaucoup plus grande échelle (http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=2137). Cela rejoint la réflexion sur les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ou les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). C'est sûrement une piste, avec bien sûr les garanties de méthodologie qu'il faut adopter.

Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée de l'Hérault, vice-présidente de l'OPECST. Je ne suis ni chercheur ni médecin en biologie santé. Nous sommes ici à des niveaux de travail et de précision qui sont considérables et d'une immense valeur. Cependant, j'ai eu un peu le sentiment qu'on était très orienté sur le cancer, un peu sur l'infectiologie, mais pas trop sur l'immense majorité des maladies que vivent les hommes. Le cancer, tout le monde le vit, et c'est lié en partie au vieillissement de la population. C'est une réalité objective dans nos pays développés. On sauve de plus en plus de vie, de la naissance à la mort. On étend de manière considérable la vie, c'est essentiel et formidable. Ensuite, cela a été explicité reste la question du bénéfice médical, en termes de soins, de santé ou de vie de la personne, et du coût sociétal. Ce dernier point a été évoqué, mais finalement on l'évoque assez peu.

Ma question porte donc sur le lien entre ce travail exceptionnel et la médecine de ville, et le lien avec les cancérologues que les malades rencontrent. Les patients ne sont pas tous soignés dans le système hospitalier, public ou privé. Ils sont souvent soignés en ambulatoire et se pose le problème du lien entre médecine de ville et s progrès scientifiques.

Cette problématique nous éloigne certes quelque peu de la randomisation des essais ou des cibles plus précises. Nous sommes en train de lutter contre la sélection naturelle, et il est bon que chacun puisse en bénéficier. L'approche individualisée est aussi une lutte contre cette sélection naturelle, il faut le rappeler. Or sur la médecine personnalisée, je pose la question : comment, par rapport aux maladies banales que nous vivons tous, le travail scientifique se fait-il aujourd'hui ? Entre les grands cancers, qui sont nombreux, et les maladies orphelines, existe l'espace pour le quotidien de chacun et le lien avec la médecine de ville individuelle. 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 médecine personnalisée. Comment va-t-on le construire, et comment vous, les scientifiques et les médecins, allez-vous nous aider à le construire ?

M. Alain Claeys. Cette interpellation est très importante, pour nous, parlementaires. Qui veut répondre ?

Pr Pierre Laurent Puig. Je serais bien incapable de répondre à l'ensemble de vos interrogations, mais j'estime qu'un effort de formation doit être accompli pour expliquer la médecine personnalisée. Actuellement, pour les pathologies graves le ciblage thérapeutique et l'accès à certains médicaments, uniquement si la tumeur possède certaines caractéristiques, cela ressemble à une double peine. C'est-à-dire que vous avez le cancer, mais vous ne pouvez pas accéder au traitement. C'est une phase transitoire tant qu'on ne dispose pas pour tous les types tumoraux, tous les sous-types pour un type tumoral donné, de l'accès à une thérapeutique qui permettra de pouvoir traiter le patient. C'est relativement compliqué de faire comprendre cela, et je pense que cela exige un effort de formation. Le bénéfice est qu'on évite des effets secondaires inutiles.

En ce qui concerne la médecine de ville, je ne pense pas que la médecine personnalisée change particulièrement les choses. C'est plus un effort d'explication. Si on a accès à la détermination du phénotype tumoral, de manière égalitaire, ce qui est le cas pour l'instant, il n'y a pas de difficulté sur ce point dans l'immédiat. Grâce à l'effort fourni par l'INCa sur les plateformes de génétique, tout le monde a accès à la détermination des altérations génétiques ciblables de sa tumeur. Peut-être que l'introduction de l'exome ou du génome modifiera cet aspect.

M. Jean-François Deleuze, directeur du Centre national de génotypage au CEA. Je vais apporter une autre dimension. Effectivement, ces avancées donnent l'impression d'être très techniques, mais je pense qu'elles sortiront aussi du champ de l'hôpital et de la recherche, et que le patient aura accès, de par lui-même, à son information génétique. C'est le cas aujourd'hui à l'étranger et ce le sera peut-être en France demain. Pour quelques centaines d'euros, on peut déjà l'acheter ailleurs. Le patient viendra avec son information génétique, et il aura accès à des logiciels d'analyse, qui se trouveront certainement aussi sur des bases de données publiques, permettant de décrire déjà un ensemble de prédispositions. Il sera donc déjà en possession de son information génétique. Par rapport au lien entre médecine de ville et hôpital, l'information appartiendra au patient.

Pr Philippe Armouyel. Aujourd'hui, vous pouvez avoir accès à cette information. De toute façon, les médecins de ville y seront confrontés, puisque les

patients viendront avec cette information dans leur cabinet.

En réponse à la première question : applique-t-on ces principes pour les maladies autres que le cancer ? La réponse est positive, mais ce qui est particulier dans le domaine du cancer, c'est qu'on est plus avancé et qu'on dispose de réelles preuves d'intérêt thérapeutique. Dans tous les domaines, on pratique le même type d'approche, et comme le soulignait le Pr André Syrota, c'est la recherche qui nous fait avancer dans ce domaine-là.

À l'autre bout de la chaîne, on a bien sûr la formation, mais aussi l'intégration des informations, comme dans l'essai SHIVA. Quand on mesure l'importance du transfert et la complexité des informations, on constate qu'il est impossible de faire tout cela seul, que l'on soit un universitaire, un chercheur ou un médecin généraliste. D'où le besoin d'outils d'informations et d'informatique, de la bioinformatique, de la biostatistique nécessaires pour intégrer cela et produire des éléments exploitables par le médecin généraliste.

M. Jean-Louis Touraine. Pour le médecin de ville, je ne suis pas sûr que ces avancées soient une authentique révolution. C'est l'évolution, plus scientifique, plus rigoureuse, de ce qu'il faisait précédemment. Comme vous l'avez expliqué, c'est effectivement le rôle de la médecine, depuis toujours de lutter contre la sélection impitoyable de la nature, qui élimine les faibles, généralement avant l'âge de reproduction, écartant ainsi les gènes de susceptibilité, et ne laisse suivre que les plus forts d'entre nous qui survivront jusqu'à l'âge adulte. Donc le médecin généraliste, le pédiatre, tous les médecins, de tout temps dans leur pratique, ont toujours lutté et favorisé la possibilité aussi bien pour les personnes vulnérables que pour les autres, d'atteindre un âge plus avancé.

Par le passé, on avait déjà cette pratique, mais avec des notions moins rigoureuses. L'interrogatoire des comportements des personnes, mais aussi de leurs antécédents, apportait au médecin la précision. Les femmes dont les mères ou les grand-mères avaient eu un cancer du sein, on le savait depuis longtemps, avaient plus de risques d'avoir un tel cancer. C'était également le cas pour les maladies cardiovasculaires, ce qui imposait davantage de propension à une alimentation mieux contrôlée et un exercice physique plus important. Tout cela était déjà établi.

Aujourd'hui, ce qu'on apporte en plus au médecin, ce sont des données scientifiques, rigoureuses, qui lui permettent de pouvoir étayer son argumentation sur des éléments très précis. Et cela a été souligné par le Pr Axel Kahn, ce n'est pas pour autant que cela aboutira à une translation immédiate. On sait déjà tous les méfaits du tabagisme et on a beaucoup de peine à lutter contre, à obtenir une réduction de ce fléau dans la population générale.

Dr Catherine Bourgain, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM. Je citerai un éditorial paru récemment, le 28 mars 2013, dans *Science*, qui posait la question du « risque de dépersonnalisation de la médecine », avec la montée en puissance de toutes les technologies qui permettront certains progrès. Cela a été mentionné à propos du recrutement de personnel dans l'essai SHIVA, on voit que les compétences ne sont pas les mêmes pour ce type de médecine. Cela pose la question de la répartition des moyens : doit-on payer des informaticiens, des bio-informaticiens, des personnels capables de traiter tous ces flux de données mais qui à l'évidence seront moins au contact des patients. Une tension se joue là. Il ne faut pas la négliger, car elle fait partie de la réflexion autour des promesses de la médecine personnalisée.

Pr Jean-François Delfraissy. Je ferai trois remarques très rapides. Il est vrai que la cancérologie est en avance. On a évoqué l'infectiologie mais en neurosciences, dans le domaine des maladies cardiovasculaires et du métabolisme, des avancées en médecine personnalisée sont vraiment en cours. Les applications sont beaucoup plus larges que celles présentées ce matin.

Deuxièmement, j'estime qu'il faut faire un effort considérable, et cela rejoint les médecins généralistes, sur la formation, y compris celle des étudiants. Cela dépend des facultés, selon qu'une personnalité s'intéresse particulièrement à ce domaine, mais globalement on constate un retard autour de cela. Et donc la transmission par rapport aux médecins généralistes est en jeu.

Troisièmement, sur la place du milieu associatif, je partage ce qui a été évoqué -on trouve énormément d'informations sur Internet et il y en aura de plus en plus-. On peut s'interroger sur l'interaction avec le milieu associatif. Personnellement je l'ai vécu il y a quelques années dans le domaine du VIH où l'on a joué l'interaction avec le milieu associatif qui a contribué à nous stimuler et qu'on a contribué à former. Le bilan vingt ans plus tard est solide, le milieu associatif continue de nous interpeller, et il nous faut d'une certaine façon continuer à les former. Je considère qu'en ce moment, sur une série de pathologies, il faut que le citoyen puisse s'emparer de cette expérience et qu'on contribue, nous scientifiques et médecins, à les amener et à les former à cette réflexion. C'est un enjeu sociétal particulièrement important.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. Je vous remercie de la diversité de vos réponses. C'est très éclairant, non seulement sur ce que vous faites les uns et les autres, mais aussi sur l'humanité avec laquelle vous le faites. Je crois que le public a besoin d'être rassuré là-dessus aussi et de savoir que nous ne sommes pas dans une médecine en train de se déshumaniser.

Je m'interroge sur cette information très juste, selon laquelle bientôt les patients arriveront avec leur carte génétique chez le médecin. Ils peuvent acheter cela pour pas très cher sur Internet. C'est interdit mais on peut le faire.

M. Alain Claeys. Il faut peut-être nuancer cela.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. Certes mais malheureusement, il faut quand même le souligner, et mon propos est de rappeler que la vie humaine n'est pas qu'une affaire de gènes. On n'a pas un gène à la naissance qui amènera à avoir un cancer à 57 ans ou à 12 ans, ou un accident vasculaire cérébral à 43 ans. Cela n'est vrai qu'en partie, pour un certain nombre de pathologies, peut-être identifiables, et peut-être même déjà identifiées. Cependant dans la plupart des cas, les caractères sont polygéniques, certainement liés à l'environnement, les conditions de vie et les lieux de vie. Tous les travaux d'épi-génétique, et de modélisation sur les conditions de vie, sont absolument indispensables à conduire et à mener. Il faut rappeler que nous ne sommes pas déterminés parce que le monde n'est pas déterministe.

M. Jean-François Deleuze. Je suis assez d'accord mais il existe quand même des dizaines de marqueurs monogéniques et très déterministes. Rien que pour ceux-là, il faut continuer. Tous les autres ne constituent que des facteurs de risques. Il faut donc effectivement, moduler l'analyse.

M. Alain Claeys. Je vous remercie et nous allons entamer la deuxième table ronde.

DEUXIEME TABLE RONDE : AVEC QUELS OUTILS ?

M. Jean-Sébastien Vialatte. Nous allons entamer cette deuxième table ronde. La première, comme nous l'avons vu, a soulevé un certain nombre d'interrogations sur la formation médicale et sur la formation des métiers accompagnant les médecins, notamment les bio-informaticiens. Ont également été posées la question de la protection des données et de leur stockage dans le cadre du décryptage total du génome, et la question de l'égal accès à ces techniques pour tous nos concitoyens.

Il existe une autre problématique à examiner, celle des outils dont nous avons besoin pour mettre en œuvre cette médecine personnalisée. C'est l'objet de cette table ronde. Je vous donne la parole, professeur Patrick Boisseau.

Pr. Patrick Boisseau, responsable du programme nanomédecine au CEA-Leti, président de l'European Technology Platform on Nanomedicine. Je tiens tout d'abord à me présenter. Je travaille au CEA-Leti à Grenoble. Nous faisons de la recherche technologique et transférons ensuite nos technologies vers l'industrie. Je représente également la plateforme technologique européenne Nanomédecine, une structure européenne qui rassemble depuis 2005 les cliniciens, industriels, chercheurs académiques et agences concernés par le développement de la nanomédecine.

Ma présentation portera sur une boîte à outils, actuellement en pleine évolution, que l'on appelle « les nanotechnologies appliquées à la médecine » ou « nanomédecine ». Les nanotechnologies, c'est tellement petit que l'on a du mal à imaginer ce que c'est ! Pour éviter que mon exposé ne soit trop obscur pour certains d'entre vous, je vais donc essayer d'illustrer mon propos avec le plus grand nombre d'exemples possible.

Nos collègues américains de l'*Alliance for Nanotechnology in Cancer (NCI)* ont présenté un schéma extrêmement intéressant qui résume les différentes étapes qui ont d'ailleurs été évoquées ce matin au travers des exposés de mes confrères cliniciens. C'est comme si, en France, l'Institut national du cancer (INCa) engageait une action spécifique pour identifier toutes les situations dans lesquelles les nanotechnologies peuvent permettre d'appréhender le cancer, et ce dans les phases de diagnostic, de traitement et de suivi thérapeutique. On s'aperçoit que la nanomédecine peut apporter – elle n'est bien sûr pas la seule à le faire – des solutions, ou des réponses, en tout cas des outils à chacune de ces étapes.

Le terme de nanomédecine désigne le recours aux nanotechnologies en médecine. Que sont les nanotechnologies ? C'est le fait d'utiliser des nanomatériaux qui ont, à l'échelle nanométrique, des propriétés physiques, chimiques et biologiques particulières. Il faut tout de même souligner que le préfixe « nano » représente 10^{-9} unités de base, ici des mètres. Cela ne vous dit rien du tout. Prenez un cheveu, coupez son diamètre en 100 000 et cela vous donnera un ordre de grandeur de ce qu'est un nanomètre. C'est vraiment très petit. C'est 1 000 fois plus petit qu'une cellule.

Quand on fait des nano dispositifs, des nano assemblages moléculaires, on travaille à peu près, dans la même échelle de taille que les biomolécules, c'est-à-dire toutes les molécules intervenant dans des processus pathologiques. Par conséquent, dès lors que l'on réussit à fabriquer des entités d'une taille à peu près équivalente à celle de la molécule que l'on veut capter, suivre, détruire ou neutraliser, dès lors que l'on se situe dans le même rapport de taille, on parvient à le faire. Il y a des exemples de la reconnaissance entre un nano assemblage et une cible thérapeutique, par exemple un antigène ou des récepteurs surexprimés sur la surface d'une cellule. En étant 1 000 fois plus petit qu'une cellule, on se situe dans un rapport de taille correct pour pénétrer dans une cellule et effectuer un traitement ou de l'imagerie à l'intérieur de celle-ci.

S'agissant notamment de la détection de ce qui a déjà été mentionné en matière de prédispositions génétiques, de fond génétique, et plus largement de l'analyse des « omics », on a utilisé les puces à ADN, que j'appelle les « dinosaures de la nanomédecine », et on dispose désormais de dispositifs un peu plus sophistiqués, comme les nanopores, permettant de faire du séquençage à haut débit. En matière de détection et donc de diagnostic, interviennent les capteurs, voire les biocapteurs. Ce diagnostic pouvant être fait *in vitro* ou *in vivo*, on trouve là aussi tout le domaine de l'imagerie moléculaire, dans lequel les nanotechnologies apportent de nouvelles fonctionnalités.

Puis, dans la phase de thérapie, citons les thérapies ciblées, notamment grâce aux nano vecteurs que j'évoquerai ultérieurement. C'est un domaine important et sur le plan industriel, aujourd'hui, le plus large domaine d'application des nanotechnologies. Enfin, au niveau du suivi thérapeutique, on retrouve la grande diversité des capteurs : capteurs portés sur la personne, capteurs implantés ou capteurs d'ambiance.

Il y a trois grands domaines dans lesquels les nanotechnologies apportent de l'innovation. Le premier d'entre eux est le diagnostic personnalisé. C'est le diagnostic *in vitro* qui se fait grâce à des microsystèmes pouvant être multi-paramétrés, plus rapides, capables de traiter un plus grand nombre d'échantillons ou permettant de travailler sur des échantillons de bien plus petite taille. C'est accessible soit dans les laboratoires centraux, soit, comme cela a déjà été souligné, à travers le *point-of-care* : au lit du patient, au cabinet du médecin

traitant ou dans d'autres configurations.

Mais il y a aussi tout le domaine de l'imagerie moléculaire. On peut amener à peu près n'importe quel dispositif d'imagerie –IRM, imagerie nucléaire, imagerie de fluorescence, opto acoustique, photo acoustique– au plus près de la cible thérapeutique, pourvu que l'on possède sur cette cible, une modification de surface suffisamment spécifique pour qu'on puisse la reconnaître dans le grand brouhaha du reste de l'organisme. Par exemple, la société française Fluoptics propose un dispositif d'imagerie moléculaire permettant de guider le geste chirurgical dans l'exérèse des tumeurs abdominales. On rend les tumeurs et, surtout leurs marges, fluorescentes, afin de permettre au chirurgien d'enlever, avec d'autant plus d'efficacité, toutes les cellules tumorales et ainsi éviter qu'il puisse y avoir une reprise du cancer quelques mois plus tard.

Le deuxième grand domaine concerne les thérapies ciblées. On a coutume de considérer que la nanomédecine, même si elle intervient à l'échelle nanométrique, l'échelle moléculaire, ne recouvre pas toutes les molécules thérapeutiques. La molécule « simple », ou éventuellement couplée à un anticorps pour cibler son adressage, relève de la chimie ou de la biochimie. Dans le cas des thérapies ciblées, le grand domaine d'application des nanotechnologies, c'est bien sûr l'utilisation des nanovecteurs, que vous avez peut-être connus sous des noms tels que liposomes, micelles, particules polymériques de l'épidote. De la même manière que l'on transporte des agents d'imagerie, ces particules servent de transporteurs à de petites molécules médicamenteuses. Après une administration veineuse, nasale ou orale – là encore, toutes les formulations sont possibles –, elles amènent le traitement thérapeutique au bon endroit dans l'individu.

Quelqu'un évoquait ce matin la réduction des effets secondaires adverses : si elle n'est pas la seule solution possible, l'encapsulation dans ces nanoparticules peut permettre de transporter des drogues extrêmement toxiques jusqu'au point souhaité, et pas à côté. On évoque en règle générale de « *nanotherapeutics* », car on peut transporter des drogues, mais aussi encapsuler des cellules – dès lors, on ne se situe plus à l'échelle nanométrique –, comme c'est le cas dans certaines transplantations.

Le troisième domaine est celui du suivi thérapeutique, où les technologies font œuvre d'une grande créativité pour développer des capteurs. Les capteurs peuvent être portés sur la personne, implantés dans la personne, sachant qu'à l'échelle nanométrique ou micrométrique et nanométrique, on arrive à réduire d'une manière assez extrême les capteurs comme l'indiquait le Pr André Syrota. À partir du moment où le capteur est très petit, on peut alors l'implanter assez intimement dans l'individu pour mesurer des biomarqueurs ou la variation de paramètres physiques ou physico-chimiques.

Les nano assemblages ont la même taille que les particules biologiques. L'intérêt de détecter des phénomènes à l'échelle moléculaire, est de pouvoir le faire à un stade plus précoce que celui du symptôme global, au niveau d'un tissu. Par ailleurs, si le capteur que l'on va placer sur une personne n'est pas nanométrique, il y a ce qu'on appelle du « *nano inside* », c'est-à-dire qu'une partie du capteur est de taille nanométrique.

La médecine dite « asymptotique » ou « préventive » peut être envisagée avec l'utilisation des nanotechnologies. En détectant d'une manière précoce, et en effectuant un diagnostic précoce, on peut prendre en charge un patient avant qu'il ne développe des symptômes cliniques. C'est une évolution dans la manière d'appréhender cette prise en charge, sachant qu'il s'agit là d'un concept vers lequel nous tendons, mais qui n'est pas encore mis en œuvre à l'hôpital. On ne trouve pas les nanotechnologies seulement dans les laboratoires de recherche.

Il existe un ensemble d'applications médicales qui concerne des pathologies très variées et différentes phases : diagnostic ou thérapie. Aujourd'hui, 44 produits utilisent des nanovecteurs, dont 18 produits nanopharmaceutiques qui sont déjà mis sur le marché. Il existe 15 agents d'imagerie utilisés en nanotechnologie et actuellement 70 essais cliniques à travers le monde utilisent des nanotechnologies. Je voudrais citer un exemple, le plus proche géographiquement. Il s'agit de l'essai clinique de phase I qui est mené actuellement, à l'Institut Gustave Roussy, par la société Nanobiotix : des nanoparticules métalliques sont implantées en intra-tumoral, en l'occurrence dans des sarcomes, et permettent de magnifier l'effet de la radiothérapie. À terme, un tel procédé pourrait permettre de diminuer les doses de radiothérapie.

Aujourd'hui, non seulement les produits sont disponibles sur le marché mais, selon les dernières études, celui-ci représenterait un peu moins de 100 milliards de dollars au niveau mondial, avec des perspectives de croissance assez importantes. Ces perspectives sont corroborées par tous les essais cliniques en cours : ce sont des produits qui arriveront demain sur le marché.

Pour montrer que la nanomédecine est une réalité y compris chez nous, je voudrais conclure en présentant quelques exemples de sociétés françaises positionnées sur le secteur. Ces entités représentent la partie visible de l'iceberg, celui-ci étant constitué de toute une activité académique, qui est d'ailleurs de très bonne qualité en France, comparée à celle de nos confrères européens, voire d'Amérique du Nord.

Les entreprises sont souvent le fruit de développements issus de la recherche académique, plus en amont. À partir du moment où des technologies ont été développées, elles sont transférées parce qu'un nanomédicament est un médicament avant tout, un nanodispositif est un dispositif médical et, en ce sens, tous deux suivent les mêmes voies réglementaires que les autres médicaments ou

dispositifs, avec notamment ce temps d'accès au marché qui est un peu long. Cela nécessite que ces entreprises gèrent des essais cliniques pendant un certain temps.

En parvenant à contrôler la construction de nanoassemblages à l'échelle nanométrique, on parvient à développer de nouveaux outils pour le diagnostic et la thérapie. Ces outils peuvent être appliqués dans le cadre de la médecine personnalisée. Ils permettent même de mettre en place une stratégie de médecine personnalisée parce que l'on va cibler un tissu spécifique, particulier à l'individu. Ce n'est pas que du rêve : aujourd'hui, des produits sont sur le marché. Je ne sais pas s'il faut employer le terme « tsunami », mais on voit déferler actuellement, dans les laboratoires et au niveau des essais cliniques, une grosse vague de produits très innovants. Ces évolutions se feront au bénéfice du patient en Europe, mais aussi de notre industrie et de notre économie.

M. Jean-François Deleuze, directeur du Centre national de génotypage au CEA. Comme je viens du Centre national de génotypage, je vais donc essentiellement présenter les technologies et d'ADN. J'ai un profil un peu atypique dans le monde académique car, pendant quinze ans, j'ai été responsable de la recherche en génétique chez Sanofi, société que j'ai décidée de quitter voilà quelques mois. J'ai pu apprécier combien il est difficile de faire entrer ces concepts dans le monde industriel de façon assez pratique. Peut-être pourrions-nous en débattre plus tard...

Ma présentation concernera donc l'ADN, la génomique, et même plus, la génétique. Je n'ai pas volontairement choisi de la focaliser sur cet axe : nous pourrions aborder bien plus de sujets, mais cela prendrait beaucoup plus de temps et concernerait des aspects un peu plus techniques. Mon propos sera également très redondant puisque des généticiens, bien plus éminents que moi, se sont déjà exprimés et m'ont « enlevé » tous mes scoops.

Pourquoi personnaliser ? Je pense que la réponse à cette question est claire : parce que nous sommes tous différents ! Nous le sommes déjà en apparence. Il suffit de regarder autour de la table : nous ne sommes pas deux à être pareils ! Ces différences, qu'elles soient déterministes ou pas, sont tout de même pour beaucoup d'entre elles, inscrites dans notre séquence d'ADN. Nous sommes différents en apparence, évidemment en sexe, mais aussi face à la maladie ou en termes de réponse aux médicaments.

Le Pr Axel Kahn a évoqué le problème de la réponse aux traitements. Certaines personnes n'ont pas de traitement du tout. On doit donc personnaliser car au sein d'un groupe, on trouve ceux qui répondent au traitement, ceux qui ne répondent pas, mais aussi des populations qui sont dans des impasses médicales totales et pour lesquelles les traitements n'existent pas. On a signalé que, dans le cas des maladies rares, les populations sont trop petites pour que l'incitation au développement de thérapies soit suffisamment forte. Cependant bien d'autres raisons entrent en jeu et, effectivement la question de la personnalisation peut

revêtir de nombreux aspects.

Par ailleurs, comme cela a aussi été mentionné, ces pratiques ne sont pas très nouvelles. Aujourd'hui on a tendance, peut-être trop rapidement, à associer personnalisation à génomique. À cet égard, j'ai beaucoup apprécié l'intervention de du Pr Patrick Boisseau : la personnalisation passera aussi par des dispositifs, comme les pompes à insuline qui, implantées demain dans le bras d'un patient, pourront permettre de réguler la façon dont celui-ci doit prendre l'insuline. Ce genre d'avancées constituera déjà un effort majeur, sans qu'il soit nécessaire d'aller tripoter le génome.

On observera donc différentes époques dans la médecine personnalisée, qui ne se réduira pas à une médecine génétique. Ce sera aussi une médecine de dispositifs, une médecine de phénotypage, une médecine de caractérisation. Ainsi une prise de sang est une personnalisation puisque l'on ne vous transfusera pas un sang ne correspondant pas à votre groupe sanguin. Elle est peut-être partielle, mais c'est bien une personnalisation. Avec l'examen cyto bactériologique des urines, (ECBU), on cherche en général à donner l'antibiothérapie correspondant à la bactérie qui peut infecter le patient.

En avançant dans des domaines plus moléculaires, on trouve la greffe avec le système HLA et les questions de compatibilité. Dans le cas d'une greffe allogénique, le patient reçoit l'organe d'un tiers, et on ne le lui transplantera pas si cet organe n'est pas *a minima* compatible avec le système immunitaire de ce receveur. Cette personnalisation est certes partielle, mais je pense que personne ne reviendrait aujourd'hui sur le bénéfice à la fois thérapeutique et économique de ces tests. Où a-t-on progressé? On utilise de plus en plus du phénotypique et du moléculaire et, effectivement ce qui nous pousse à vouloir personnaliser, peut-être plus que nous ne le devrions, est l'accès au génome humain ce qui constitue une révolution.

Faisons un bref rappel sur le génome humain, il représente 3 milliards de paires de bases et il ne se passe pas une semaine sans qu'on en apprenne des sur le sujet. Comme nous sommes à l'Assemblée nationale, je n'ai pas résisté à cette petite phrase tirée de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen : « nous naissons et demeurons libres et égaux en droits »... mais nos génomes sont différents ! Malheureusement, nous ne sommes pas égaux devant la maladie et devant la réponse aux médicaments. J'ignore comment cela doit être pris en compte au niveau sociétal, mais c'est une réalité.

Le séquençage d'ADN humain représente 3 milliards d'éléments groupés en 46 chromosomes, et sur ces 3 milliards d'éléments, on comptabilisera 3 millions de différences entre les génomes de deux individus. Ces différences sont à l'origine de notre apparence – notre phénotype extérieur, mais aussi nos maladies –, de notre réponse aux médicaments et de nombreux autres phénomènes.

Effectivement, comme le rappelait précédemment une intervenante, l'environnement se surimpose à cela. Or l'environnement sans le patrimoine génétique et ce que celui-ci exprime n'aurait pas non plus d'influence. Il s'agit en fait d'un mariage entre les deux. Pour compliquer un peu la situation, 200 types cellulaires existent. Il faut en effet sortir d'un certain dogme qui consiste à croire – c'est un peu moins vrai aujourd'hui qu'il y a quelques années – que l'ADN est exactement le même dans toutes les cellules. Quand on évoque l'ADN, il s'agit le plus souvent de l'ADN issu du sang, car le sang est le plus accessible de façon la moins invasive. Notre ADN, qui est différent selon les 200 types cellulaires, subit aussi des modifications chimiques : on appelle cela l'épigénome, qui peut également être un révélateur de maladies, d'influences à l'environnement, *etc.* La question est donc bien plus complexe que le simple fait de regarder l'ADN dans le sang.

Les différences sont de multiples types. Dans le cas des mutations ponctuelles, une lettre est changée par une autre. Un « A » devient un « C » par exemple. Cela peut être absolument neutre ou totalement délétère. Il y a également des délétions – des morceaux entiers sont enlevés –, des inversions – l'ordre dans lequel sont placées les bases est modifié – ou des amplifications.

Voici deux exemples d'implications fonctionnelles d'une mutation par rapport à un phénotype. La mucoviscidose, tout d'abord, est une des maladies monogéniques les plus fréquentes. Si, dans la séquence normale 3 bases « CTT » sautent – 3 bases sur 3 milliards ! –, on passe à la forme suivante. Si malheureusement, on a deux copies de cette forme obtenue par cette fameuse mutation, extrêmement commune, qui s'appelle $\Delta F508$ – delta pour « délétion » –, on est atteint de mucoviscidose. Au regard de la réflexion précédente sur la question du déterminisme, je me permets d'insister : malheureusement, avec deux copies de $\Delta F508$, on est atteint de mucoviscidose dans 99 % des cas, même si les formes peuvent varier. C'est extrêmement déterministe. Une variation génétique peut donc conduire à l'introduction d'une maladie.

Le deuxième exemple aborde la réponse au médicament. Le Pr Axel Kahn et le Pr André Syrota ont traité ce matin des effets toxiques. Le cas qui nous intéresse concerne un cytochrome, le cytochrome 2D6, qui est un enzyme hépatique prenant en charge de nombreux médicaments pour les détoxifier. Ce cytochrome est malheureusement 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 copies et vont donc métaboliser très rapidement. On comprend immédiatement que la posologie d'une drogue devrait être adaptée à notre contribution génétique par rapport à ce polymorphisme. Et sur ce point, c'est assez déterministe. C'est vrai pour une grande partie des enzymes du métabolisme des médicaments.

Un article assez ancien de *Nature* sur le sujet, dans lequel il est question d'adaptation s'y réfère, et j'estime que c'est acceptable en termes de stratification. On n'en est pas à dire qu'il faut tel ou tel médicament. Mais, de façon intermédiaire, on pourrait imaginer adapter la posologie au profil génétique du patient. La question du *business model* sera évoquée ultérieurement. De nouveau, nous discuterons des dispositifs certainement acceptables.

Quels sont les outils ? Comme cela a été expliqué, et pour broser la situation de manière un peu simpliste, il existe deux outils majeurs pour observer l'ADN : le génotypage et le séquençage. Le génotypage consiste à observer des endroits précis : plutôt que d'examiner tout le génome, ce qui coûte cher, je regarde des zones décidées à l'avance, des marqueurs. Le séquençage, de façon manichéenne, consiste à tout regarder.

Un point probablement important pour vos débats futurs, Messieurs les députés, réside dans la question de l'utilisation de ces technologies pour la découverte ou pour le diagnostic, car ces finalités ne recouvrent pas du tout le même monde réglementaire. Les thèmes discutés ce matin au sujet des hôpitaux concernaient, pour beaucoup, le domaine de la recherche clinique, et pas franchement celui du diagnostic, avec une réglementation posée derrière. La façon dont on réglementera le séquençage total, l'utilisation du génome humain, est déjà en soi un débat majeur. On dispose de deux grandes techniques, et de robots nombreux et variés pour effectuer ensuite l'analyse génétique.

Un exemple concerne le laboratoire Bayer qui a développé une statine ayant entraîné un certain nombre de cas, assez rares, de rhabdomyolyses. Cette situation est bien sûr très préjudiciable au patient, mais elle a également causé beaucoup de tort à l'industrie pharmaceutique, qui a failli ne pas s'en relever. Ceci est un exemple d'analyse génétique par génotypage qui a donc été faite, en partie en France, en collaboration avec Merck, pour tenter de répondre à la question suivante : est-ce que ces personnes ont des rhabdomyolyses parce qu'ils ont une susceptibilité génétique ?

Il n'y avait pas tant de cas que cela moins de 90, me semble-t-il, sur 3 000 contrôles effectués dans cette étude, et, pour ces 90 personnes ayant fait une rhabdomyolyse sous statines, on a interrogé environ 300 000 positions du génome humain pour savoir si l'une d'entre elles était liée à l'apparition de la rhabdomyolyse. Il s'est avéré qu'un seul signal fonctionne : c'est un gène candidat. Sur les 387 000 marqueurs, il y en a un qui, de façon statistique, répond à la question : oui, ce marqueur est associé à l'apparition de la rhabdomyolyse en cas de prise de statines. Qu'en est-il de ce marqueur ? Il s'agit d'un variant du transporteur hépatique des statines. C'est donc logique. Malheureusement, quand on a le mauvais variant, la mauvaise forme du transporteur hépatique des statines, et qu'on prend cette statine-là, on a une plus grande chance de développer une rhabdomyolyse.

Cette étude a donc un impact immédiat : éviter de donner éventuellement des statines aux personnes ayant le mauvais génotype CC. Mais elle ouvre aussi une autre voie pour l'industrie, qui consiste à trouver une statine qui n'est pas sensible à ce phénotype. On parle de personnalisation, mais le modèle peut être aussi d'éviter de trouver des cibles thérapeutiques qui sont polymorphes dans la population, en évitant justement d'être dans des systèmes trop polymorphes. C'est une autre stratégie possible !

L'exemple suivant, cité par le Pr Pierre Laurent-Puig, concerne le cancer. À ce propos, on a oublié de rappeler qu'il y a des tumeurs que l'on peut réséquer, prendre et étudier. Quand on veut étudier le pancréas d'un patient, on ne le lui enlève pas ; on n'enlève pas le cœur d'un individu. On peut donc extraire une tumeur en morceaux et l'étudier de façon moléculaire. Or les altérations individuelles moléculaires du cancer sont très fortes. C'est une maladie très fréquente, mais aussi une maladie sur laquelle il était envisageable de progresser.

Un certain nombre de thérapies ciblées représentent des succès de médecine stratifiée. Il y a tout d'abord eu, pour le cancer du sein métastasé, l'Herceptin – Christophe Le Tourneau a évoqué la question du récepteur HER-2 – qui a apporté un réel bénéfice thérapeutique. Et les solutions ne cessent d'augmenter, avec de nombreux anticorps.

Je crois que l'on dispose d'environ 17 ou 20 couples d'altérations génétiques pour lesquelles, aujourd'hui, on peut attribuer une thérapeutique dite « cliniquement actionnable ». Quand on peut associer à une altération une intervention thérapeutique, on aboutit à des procédés puissants.

Le Centre national de génotypage (CNG) que je pilote depuis le mois de septembre dispose, en capacité machines de 11 séquenceurs, ce qui en fait probablement le deuxième centre européen de séquençage. Il faut néanmoins y mettre un bémol : en tant que séquenceurs, nous intervenons dans le domaine de la recherche et n'avons pas, à l'heure actuelle, de capacité en termes de diagnostic. Nous sommes capables de séquencer quasiment trois génomes humains par jour. Ce résultat peut être mis en parallèle avec les efforts qu'il a fallu déployer, voilà dix ans, pour séquencer un génome : cela a pris plusieurs années et coûté des centaines de milliers de dollars. Si l'on raisonne en consommable, le prix d'un génome avoisine désormais 3 000 euros et ce coût continuera de baisser. Il existe donc une force de frappe en France, elle sert beaucoup la communauté scientifique nationale essentiellement sur des activités de recherche et c'est d'ailleurs sa mission. Par ailleurs, nous sommes certainement le leader européen en matière de génotypage, c'est-à-dire pour l'examen d'altérations spécifiques.

Qu'en est-il de l'évolution ? Nous avons *grosso modo* trois solutions. Selon l'argent dont nous disposons et l'évolution des coûts, nous pouvons regarder la séquence totale. Comme je l'ai indiqué, le prix est de 3 000 euros environ et, si nous ne disposons pas actuellement des outils d'analyse, une évolution se profile

dans les mois et années à venir. Nous sommes déjà capables d'analyser de façon localisée des marqueurs, ce qui revient beaucoup moins cher. Enfin, nous pouvons examiner des gènes ou l'ensemble des gènes, et ce que l'on considère être aujourd'hui l'endroit comprenant le plus d'information du génome.

Tous ces concepts sont en train d'évoluer et, aujourd'hui, en 2013, les coûts ne sont plus les mêmes que par le passé. Nous ne séquençons pas tout le monde massivement, mais il est évident que le prix du *whole genome sequencing* sera, dans les deux ans qui viennent, équivalent au prix de l'exome ou du génotypage que l'on faisait avant. Se posera alors la question de savoir comment on réagit. Il me semble que personne ne pourra contrecarrer ces évolutions, et que tout le monde est d'accord sur ce point.

J'en viens aux défis. Premier défi, il manque une filière en France en bio-informatique et biostatistique. Nous générons beaucoup plus d'informations que nous sommes capables d'en traiter. Il faudra donc des bioinformaticiens, des bioanalystes, des biostatisticiens en nombre beaucoup plus important que les effectifs actuels. Le fait d'être capable de générer des giga-bases de données ou des centaines de giga-bases de données chaque jour sans être en mesure d'analyser un tel volume de données est un vrai défi, aussi bien en termes d'outils d'analyse qu'en termes de filière et de personnel.

Deuxième défi, il y a un problème au niveau de l'informatique, ce point, me semble-t-il, a été soulevé par le Pr Axel Kahn ou le Pr André Syrota – dans la mesure où le stockage des données coûtera pratiquement plus cher dans le futur que leur génération. Des efforts majeurs doivent donc être fournis dans le domaine informatique, en matière de stockage et de capacité de calcul.

Troisième défi, la génomique fonctionnelle. C'est aussi une science qu'il ne faut pas oublier. Nous sommes capables de décrire beaucoup de marqueurs, mais nous ne comprenons pas vraiment comment ils fonctionnent. Si nous voulons être capables de personnaliser, pour reprendre les exemples donnés par Axel Kahn, au niveau des cibles thérapeutiques, nous devons être capables de comprendre l'intérêt de nos cibles.

Quatrième défi, l'accès aux échantillons biologiques. Il faut arrêter de penser que le sang est le seul tissu pertinent pour l'analyse. Dans le cas de nombreuses pathologies, il faudra aller chercher les échantillons dans les tissus car il faudra regarder l'épigénome. Des technologies sont à développer pour permettre cet accès. Si, par exemple, on pense « épigénome » et « cerveau », on perçoit immédiatement la complexité de travailler, en situation « non *post mortem* », sur le cerveau d'un individu. Ce n'est pas possible et soulève effectivement beaucoup de problèmes.

Dr Catherine Bourgain, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM. Je poursuivrais la réflexion sur la génétique, puisque je suis généticienne moi aussi. J'ai choisi de me concentrer sur un point qui a été évoqué ce matin et qui constitue un des enjeux de la médecine personnalisée, à savoir la problématique de la prédiction. En quelques minutes, j'essayerais de faire le tour de ce que l'on peut, ou ce que l'on pourra prédire, à partir de l'analyse de l'ADN.

Le premier domaine dont il a été question est celui des maladies monogéniques. Actuellement, les progrès réalisés portent sur les nouvelles méthodes d'analyse par génotypage ou par séquençage, lesquelles permettent, dans une même analyse, de rechercher de façon simultanée un très grand nombre de mutations impliquées dans de nombreuses maladies génétiques pédiatriques différentes.

Dans un article sorti en 2011, qui a eu un grand retentissement, il était question d'effectuer des recherches systématiques de mutations concernant près de 500 maladies pédiatriques différentes. En faisant ces recherches sur des personnes non malades, on arrivait à la conclusion qu'en moyenne, chacun des individus analysés était porteur de 3 mutations pour une de ces maladies, ce nombre de mutations variant entre 0 et 7 à peu près. Ces nouvelles technologies permettant de faire des analyses concomitantes d'un grand nombre de mutations peuvent être couplées avec d'autres progrès, en particulier ceux qui sont liés à la capacité d'analyser le génome des fœtus quand ceux-ci se trouvent encore dans le ventre de leur mère.

On a récemment parlé de la mise au point de la technologie permettant le dépistage de la trisomie 21 dès la dixième semaine de grossesse à partir d'une simple prise de sang chez la mère. Depuis, cela a progressé, l'année dernière, un article a été publié, montrant qu'il avait été possible de procéder à un séquençage intégral d'un génome de fœtus à 19 semaines de grossesse, à partir d'une simple prise de sang chez la mère. Cela illustre bien comment différentes technologies peuvent se combiner pour engendrer de nouvelles capacités.

Ces évolutions ont des conséquences en termes de diagnostic prénatal, de diagnostic préimplantatoire, mais également sur le développement de ce que l'on appelle les tests génétiques préconceptionnels. 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 tests préconceptionnels, le nombre de personnes potentiellement concernées par ces tests 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.

Je perçois au moins deux enjeux autour de ce type d'analyses. Le premier enjeu porte sur la précision technologique. Dans quelle mesure les outils disponibles permettent-ils de détecter avec une bonne fiabilité la présence de mutations ? Dans le cadre du fort développement actuel des technologies, des interrogations se posent véritablement. Est-on sûr de ce que l'on détecte ? N'y a-t-il pas des erreurs de technique ? On sait effectivement que celles-ci sont assez nombreuses.

Le deuxième enjeu est de savoir si les valeurs de pénétrance que l'on a employées jusqu'ici, c'est-à-dire la probabilité de tomber malade pour les personnes porteuses de ces mutations, sont si bonnes que cela. En effet, 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.

Venons-en à la deuxième catégorie de maladies. Ce sont toutes les « maladies multifactorielles », parce qu'elles résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement, au sens le plus large de ce terme, c'est-à-dire 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. C'est la mesure d'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 %.

Or cette 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 d'environnement. On sait pertinemment que c'est faux. Un même 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.

Les mesures censées décrire la part de la génétique dans les maladies complexes sont donc à prendre avec beaucoup de précautions. Pour autant, depuis trente ans, de nombreux travaux ont été menés pour essayer d'identifier les facteurs de risque génétiques de ces maladies multifactorielles et certains l'ont été, comme ceux dont il a été question dans la présentation précédente. Ces risques qui sont associés à tel ou tel facteur génétique sont des valeurs moyennes sur l'ensemble des individus porteurs du variant génétique identifié. Il s'agit bien d'une valeur en population. Or si l'on veut faire de la prédiction, il faut se mettre au niveau de l'individu, et à ce niveau, les risques calculés uniquement sur l'ADN sont en définitive de très mauvais déterminants, et ce pour au moins deux raisons.

Premièrement, les risques mesurés sont toujours des risques qui ne sont absolument pas déterministes. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, par exemple, pour laquelle une personne aura un risque moyen, si l'on ne fait pas d'analyse génétique, de 10 % environ, son risque variera de 8 % ou de 51 % selon son génotype pour le gène ApoE. Cela signifie qu'en prenant en compte l'information génétique, on fait varier la mesure du risque, mais en restant dans des échelles de risque qui ne sont pas du tout celles des maladies monogéniques. Ce n'est absolument pas du déterminisme, comme cela a été évoqué précédemment.

Deuxièmement, pour toutes ces mesures, il y a en pratique très peu de recommandations efficaces, voire aucune, qui soient applicables à ces individus plutôt qu'à d'autres. La plupart du temps, ce qui va être suggéré est de faire attention à son alimentation, à sa pratique sportive, *etc.*, autant de recommandations applicables à pratiquement toute la population, puisque nous sommes tous à risque.

La faiblesse de cette information génétique pour prédire l'apparition de maladies multifactorielles a été illustrée par un exemple. En 2007, aux États-Unis de nombreuses compagnies se sont développées pour vendre des mesures de risques individualisés pour les maladies multifactorielles, directement au consommateur, sur Internet. Deux des plus emblématiques entreprises ont fermé en 2012 et ont été rachetées par d'autres sociétés. Les services de mise en ligne de mesures de risque ont quant à eux été fermés, l'objectif des industries ayant racheté ces compagnies étant de mettre la main sur les bases de données qui avaient été constituées. Ces mesures de risque individuel n'ont effectivement pas d'utilité. En revanche, le fait de disposer d'importantes bases de données peut être utile pour le développement ultérieur de traitements plus ciblés.

Je voudrais évoquer rapidement un troisième point. D'aucuns pensent qu'il faut aujourd'hui intégrer les données génétiques avec les données environnementales pour peut-être obtenir des améliorations notables dans la précision des prédictions. Il a été question, dans les interventions précédentes, d'un nombre considérable de données additionnelles que l'on peut envisager d'intégrer aux données génétiques. Les biocapteurs ont été évoqués, ainsi que la possibilité d'effectuer des mesures régulières au cours d'une journée, au cours de la vie, et le fait qu'il y a plusieurs génomes et plusieurs épigénomes. Cela forme un ensemble d'informations pouvant se cumuler, ce qui aboutit à des modèles de plus en plus complexes.

Il me semble que la question de savoir s'il suffira d'avoir le bon nombre de bio-informaticiens et la bonne puissance de calcul pour intégrer réellement toutes ces données est ouverte. En effet, il existe aussi des difficultés conceptuelles à modéliser des systèmes aussi complexes, dans lesquels les paramètres ne cessent d'être toujours plus nombreux et qui, en plus, sont en

interaction les uns avec les autres, avec des effets « système », si je puis dire, créant des interactions supplémentaires.

En définitive, on ne peut absolument pas savoir si, demain, même avec toutes ces données, on sera en mesure de faire des prédictions ayant une valeur certaine, parce que l'on sait qu'au-delà d'un certain niveau de complexité, on a souvent des difficultés à trouver des concepts permettant de traiter toutes ces informations. J'ajoute qu'il s'agit souvent de données issues de multiples sources et dont le traitement et l'analyse, de façon concomitante, posent des problèmes.

Sur ces enjeux de prédiction à partir de l'ADN, beaucoup de promesses importantes ont été faites, de nombreux discours surfent sur le sensationnel, mais je crois qu'il est extrêmement important d'aller dans le détail pour savoir comment, déjà à l'heure actuelle, nous utilisons ces informations, et cerner ce que nous sommes vraiment capables de réaliser aujourd'hui et ce que nous pensons avoir de bonnes chances de réaliser demain. Quand on interroge les scientifiques, on est souvent capable de faire la différence entre ce qui a de bonnes chances d'advenir et ce qui est de l'ordre de la promesse totalement ouverte. S'agissant de la constitution de toutes ces grandes bases de données, de nombreuses questions demeurent.

Le problème du bénéfice-risque doit donc être abordé avec une mesure la plus fine possible des bénéfices, tels qu'ils sont aujourd'hui, et la problématique de la prédiction, en tout cas pour les maladies multifactorielles, reste tout de même très ouverte.

Dr. Anne Cambon-Thomsen, 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, biothérapies et santé publique ». Je souscris à bien des points évoqués par le Dr Catherine Bourgain. Mon propos sera orienté sur les biomarqueurs. Pour commencer, je vais citer une phrase tirée d'une assemblée australienne similaire à celle que nous tenons aujourd'hui, préalablement à l'examen d'une législation concernant la génétique dans ce pays : « La rapidité des changements a produit deux réactions sociales puissantes, mais opposées. On constate d'un côté, une très forte attente du public pour des avancées prometteuses en termes de diagnostic et de traitement, et de l'autre, des craintes concernant la perte grandissante de la sphère privée, le risque de discrimination génétique, et la possibilité de réguler la science génétique pour l'intérêt public. » C'est sur ce dernier point que je vais insister. Je crois en effet que la dernière partie de cette phrase se trouve au cœur de ce dont nous discutons aujourd'hui.

Nous avons déjà parlé des définitions que l'on peut donner de la « médecine personnalisée » et de l'importance de ces termes. Je veux souligner que l'expression peut devenir un slogan. Je ne peux plus entendre des phrases telles que « Le bon traitement, au bon moment, pour le bon patient ». Cela a été

totallement galvaudé. Cela donne une fausse idée de ce qu'est la réalité. Ce qui est vrai dans certains cas, ne l'est pas pour d'autres. En d'autres termes, il faut susciter l'espoir, mais sans fausses promesses. Or de fausses promesses sont faites tout le temps ! L'espoir et des réalisations existent aussi. Il faut donc faire la part des choses et c'est là toute la difficulté de l'exercice.

S'agissant des biomarqueurs, nous nous sommes déjà arrêtés sur les caractéristiques des sauts technologiques et sur la plus grande lenteur de leur application dans la médecine. Cela est évidemment dû au fait qu'on ne prend pas en compte les seules capacités techniques lorsque l'on met en application un certain nombre d'avancées dans un système de santé. La problématique du niveau de preuves à établir peut donc se résumer ainsi : on se trouve face à des biomarqueurs extrêmement variés, apportant des messages plus ou moins validés et des degrés d'information différents, et cet ensemble est très difficile à appréhender.

Ces enjeux sont aussi liés à la définition du niveau de preuve avant la mise en œuvre. Il n'existe pas forcément d'éléments précis pour tous les types de marqueurs que l'on peut générer. Ils sont bien sûr liés aux conséquences au niveau individuel et collectif. Il y a des conclusions au niveau individuel dans certains cas et des enjeux à l'échelle de populations dans d'autres cas, la frontière n'étant pas toujours tranchée entre les deux. Enfin, les enjeux sont liés aux relations entre médecins et patients, au rôle joué par les patients et leurs associations, et aux stratégies industrielles.

On se retrouve avec un paysage complexe, dans lequel les biomarqueurs sont des éléments centraux. On en dénombre plusieurs catégories : ceux que j'appellerai « constitutionnels », comme les marqueurs génétiques ; ceux qui ont un rapport avec l'évolution de la maladie ou le développement de la maladie elle-même, comme les marqueurs de tumeur ; ceux qui sont liés aux capacités de réponse à des molécules, donc au traitement et à l'évolution de ce dernier. Outre l'environnement, cet ensemble, composé d'éléments assez variés, forme l'ensemble des paramètres à prendre en compte dans la médecine personnalisée.

Comme cela a été souligné dans les propos introductifs, il existe une sorte de paradoxe, car on parle de personnalisation pour des démarches consistant à définir plus finement des groupes. On se trouve tout de même dans la stratification et la constitution de groupes. Or le fait d'employer le terme « personnalisée » génère une autre attente. C'est pourquoi, je préfère utiliser les notions de « médecine de précision », ou de « stratification », parce que cela correspond davantage à la réalité.

Par ailleurs, la personnalisation vue à travers la caractérisation biologique, fine, peut aussi être perçue comme réductrice, d'où l'importance du dialogue. Le dialogue avec les professionnels de santé reste donc au cœur de la médecine. Ces professionnels, certes aidés par des outils informatiques, doivent en

outre intégrer une quantité importante d'informations de différents types, et il n'est pas toujours facile d'apporter une information claire. De ce fait, la question de l'éducation est extrêmement importante, on l'a mentionnée pour les étudiants en médecine, mais c'est également vrai pour les professionnels de santé, au fil de l'apparition des nouveaux outils, dans le cadre de la formation continue.

J'en viens au sujet de la prédictivité, déjà abordé. S'agissant de génétique, on se situe dans cette idée de prédictivité, derrière laquelle se profile la question de l'interprétation. 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. Ce constat n'est pas toujours mis en avant. On sait générer toute une série d'informations sans savoir les interpréter.

À propos de cette prédictivité, je citerai 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* ». Ce point, me semble-t-il, a été rappelé dans les propos du Dr Catherine Bourgain.

J'en viens à cette question : peut-on considérer, réguler, expliquer tout type de test génétique, de biomarqueur, de la même façon? La réponse est négative. Mais quand on en vient à la régulation et à l'organisation au niveau d'un système de santé, on se trouve en face de certaines réalités et, dans ce cadre, il est commode d'avoir des éléments clairs et des catégories. Or l'information génétique peut être classée dans une catégorie un jour donné et, parce qu'on aura un peu plus d'informations sur l'environnement, sur les interactions, parce qu'on aura progressé dans la capacité à interpréter certains domaines du génome, elle se retrouvera le lendemain dans une autre catégorie, au niveau des capacités productives. Comment gérons-nous cela? L'information génétique est évidemment à considérer parmi d'autres biomarqueurs. La dimension familiale de cette information, ainsi que la dimension de catégorie ou de groupe, doivent être prises en compte dans ce cadre. Je reviendrai sur les associations en terminant mon propos.

Par ailleurs, la masse d'informations générées par les tests et examens variés, d'informations génétiques notamment, est bien supérieure à l'information utile dont on se servira au temps T. Dès lors, que faire des informations qui deviennent disponibles, mais sont *a priori* non recherchées? Jusqu'où faut-il fouiller la masse d'informations générées quand on a tout un génome? Que faut-il systématiquement analyser? Autour de ces enjeux, d'importants débats sont engagés au sein du collège des généticiens aux États-Unis, et une réflexion est entamée sur le sujet à la Société européenne de génétique humaine. Il s'agit bien de déterminer ce qu'il faut faire des découvertes incidentes et s'il doit exister une obligation à regarder systématiquement certains aspects du génome. Évidemment,

derrière ces problématiques, se profile tout un pan de l'éducation professionnelle et de l'accompagnement.

Nous avons évoqué le sujet économique. En définitive, au-delà de la question du coût, se pose aussi celle de l'accès équitable. Par ailleurs, les patients sont de plus en plus « catégorisés », peut-être jusqu'à l'individu, c'est le cas dans les thérapies cellulaires, mais, pour le reste, on travaille par groupe, et ce n'est pas toujours à leur avantage. Il est sans doute nécessaire d'envisager des formations particulières pour faciliter la gestion et le partage de certaines informations, par exemple lorsque l'on doit expliquer à un patient qu'il n'est pas dans le groupe que l'on sait traiter, mais que l'on espère que cette situation évoluera. La multiplication des outils et des informations rend ces cas plus fréquents que par le passé. Auparavant, au moins, on gardait espoir même s'il fallait parfois gérer, par la suite, effets secondaires et problèmes thérapeutiques. Il est important de ne pas tuer l'espoir par l'information et la qualité du dialogue est un élément majeur qui ne se résoud pas par la bioinformatique.

Je considère en outre, qu'en santé publique il y a une grande nécessité à mener des études d'impact. Nous avons entendu un certain nombre de propos, notamment en matière d'économie de la santé, mais il me semble que des points sont à développer, plus largement, dans le domaine de la santé publique, autour de la question de l'impact de ce qu'on appelle la « médecine personnalisée ». À cet égard, l'Institut thématique multi-organismes (ITMO) de santé publique organise un colloque annuel à l'automne, le 5 décembre 2013. Cette année, le thème en sera la médecine personnalisée. Il serait très intéressant que certaines des personnes ici présentes participent aussi à cet événement et puissent confronter ce qui se dit dans ces auditions publiques et ce qui se dira dans ce colloque scientifique.

Les enjeux sont variés. Ils sont tout d'abord liés au concept, la question étant la suivante : la personnalisation d'une médecine est-elle plus grande parce qu'elle est « biologiquement fondée » ? Le fait de détenir plus de précisions biologiques conduit-il automatiquement à plus personnalisation, au sens de la considération centrale de la personne et non de « ses données biologiques » ? Cette interrogation a été soulevée précédemment et je crois qu'elle est essentielle.

Je conclurai en indiquant que nous avons à différencier plusieurs éléments. Tout d'abord, il y a l'application d'un degré de précision nouveau à l'exercice médical, enjeu assez classique et standard. Des exemples ont été donnés sur ce point. Puis vient l'aspect lié à la médecine de prévision ou médecine prédictive, qui constitue une partie de la personnalisation ou de la stratification. On a ensuite ce que l'on appelle « la médecine basée sur les données ». Ces informations sont générées à grande échelle, parce que cela coûte (ou coûtera bientôt) moins cher que leur acquisition en plusieurs étapes successives, parce que la technologie nous pousse à le faire, parce que, finalement, il est logique d'aller dans ce sens, et ce, avec des niveaux d'utilité variés. C'est un sujet que l'on ne sait

pas véritablement gérer et il n'y a pas encore de recommandations consensuelles dans ce domaine qui change la logique intrinsèque de l'exercice médical.

Enfin, il faut considérer l'individualisation de l'accès aux données biologiques, notamment les aspects abordés par le Dr Catherine Bourgain sur la mise à disposition publique d'informations. On ne se trouve pas tout à fait dans une situation où c'est systématiquement le médecin qui ordonnera la génération d'informations. Dans certains cas, les patients pourront, et ils le font déjà, se présenter avec des informations sur lesquelles ils n'auront pas toujours obtenu une explication précise, exacte, prenant en compte les hypothèses qui sous-tendent les modèles donnant naissance aux calculs de risques tels qu'on les connaît aujourd'hui.

Dr. Laurent Alexandre, président de DNAVision, membre de l'Académie des technologies. Je voudrais apporter un témoignage personnel de ce que l'on observe au travers de la médecine personnalisée. En effet, j'ai effectué le séquençage de la totalité de mon propre génome à deux reprises, à très haut *coverage*, je le précise à l'attention des techniciens, donc sans faux-positifs. Entendons-nous bien, mais c'est là un débat de spécialistes, je veux dire qu'à un *coverage* de 200 ou 300, au lieu d'avoir quelques centaines de milliers de faux-positifs sur les 3 milliards de paires de bases, on n'en aura que quelques-uns. Il y en a tout de même peu !

Cette expérience m'a interpellé par rapport aux discours théoriques, aux discours d'industriels que je tenais sur le sujet, mais également par rapport à l'approche que j'ai développée, voilà quinze ans, en tant que fondateur du site Doctissimo. Cette approche pouvait se résumer ainsi : il faut tout dire au patient en direct ; le patient peut tout entendre, même sans l'intermédiaire du médecin.

Même si l'univers dans lequel nous nous trouvons n'est pas toujours déterministe, la masse d'informations auxquelles j'ai eu accès en me séquençant m'a interpellé, et je suis personnellement opposé à ce que les individus accèdent à leur séquençage sans un intermédiaire médical. On ne peut pas apprendre que l'on a des variants graves sans un intermédiaire médical. Les résultats sont très difficiles à interpréter, y compris pour un spécialiste de la génomique, pour un médecin comme je le suis. On imagine donc les difficultés que rencontreraient des personnes n'ayant pas de culture génomique pour comprendre ce qu'est un variant sur une maladie récessive ou pour interpréter des variants évalués sur des « *SNP flags* » (*Single Nucleotide Polymorphisms*) qui ne sont pas fonctionnels. C'est très difficile.

Bien évidemment, on rencontre dans ce domaine un phénomène de « surpromesses ». Des compagnies comme 23andMe, avec des technologies de génotypage et de *microarray* relativement rudimentaires, ont proposé des offres grand public. Il faut réfléchir à cette question, car elle soulève de vrais problèmes, que l'on perçoit encore mieux après s'être soi-même séquençé et avoir découvert

que l'on était porteur de variants, dont certains sont de mauvais variants. À ce titre, il est important de noter que plus on vieillit et moins le séquençage est informatif. À 90 ans, on peut être certain de ne pas avoir eu de maladie de Huntington, de ne pas être porteur d'une mutation du gène LRRK2, qui donne une forte probabilité de développer la maladie de Parkinson, de ne pas avoir de myopathie.

C'est donc sur le fœtus que le séquençage est, par définition, le plus informatif, puisque l'on connaît alors peu de choses. *A contrario*, plus on vieillit, moins ce caractère informatif est important. Savoir que j'ai les deux principaux variants de protection contre la calvitie ne m'apporte pas grand-chose : je me suis bien rendu compte que je n'étais pas chauve ! Si j'avais été séquencé à cinq ans, cela aurait été plus informatif.

Par ailleurs, il est très difficile de prévoir ce que l'on fera avec ces technologies. Il faut rappeler, à l'attention de ceux qui n'ont pas l'historique du séquençage en tête, que l'on assiste tout de même à un véritable tsunami technologique. 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. À l'époque, deux ou trois iconoclastes avaient déclaré qu'on y arriverait. D'après eux, il fallait trois à cinq siècles. Or nous y sommes arrivés !

La première fois, cela a coûté 3 milliards de dollars, mobilisé 20 000 personnes et duré treize ans. La deuxième fois, il a fallu six mois et 1,5 milliard de dollars. Aujourd'hui, un séquençage vaut entre 1 000 et 2 000 dollars, et tombera à 100 dollars. Le coût baisse de 50 % tous les cinq mois. Personne n'avait imaginé cette évolution. Nous avons donc beaucoup de mal à déduire les conséquences médicales, industrielles, technologiques et éthiques de cette évolution du séquençage, parce que personne ne l'avait prévue.

Au-delà de l'effondrement des coûts du séquençage, nous avons aussi découvert que ce que nous avons longtemps appelé le *junk DNA* ou « ADN poubelle » – pardon pour les spécialistes – n'existe pas. Depuis 1971, on était persuadé que 98,5 % de l'ADN ne servait à rien. On avait appelé cette zone ADN poubelle, le « *junk DNA* ». Or on se rend compte que ces 98,5 % de l'ADN contiennent en réalité de nombreuses zones régulatrices très importantes, des *long ncRNAs*, des *enhancers*, des régulateurs à distance, *etc.* Les 3 milliards de paires de bases servent à quelque chose, et une bonne partie de cette zone sombre influence notamment le câblage neuronal, la neuro-embryogénèse et l'immunité. Ainsi nous découvrons que nous devons analyser les 3 milliards de paires de bases, alors que nous pensions ne séquencer que quelques petits morceaux de nos gènes, et il nous faut un peu de temps pour en comprendre toutes les implications.

Enfin, nous avons longtemps pensé « monovariants », c'est-à-dire que nous recherchions le gène du diabète, le gène de la schizophrénie,... Or, non seulement nous découvrons que les zones régulatrices, en dehors des gènes, jouent un grand rôle, mais nous comprenons aussi, que, hormis les maladies monogéniques comme la mucoviscidose, la plupart des pathologies sont un mélange complexe de facteurs environnementaux et de multiples variants génomiques. Il n'y a pas un variant, mais il y en existe plein, et ils sont différents d'un individu à l'autre.

En matière de médecine personnalisée, on commence à voir deux grands sujets. Le premier, c'est la personnalisation des traitements cancérologiques, c'est-à-dire le souci de donner le bon traitement, au bon malade, au bon moment. Contrairement à ce que l'on a pu espérer après l'expérience très favorable du Glivec, il n'y a pas, dans la plupart des cancers, un biomarqueur qui permet de savoir quelle chimiothérapie donner. En réalité, de nombreux marqueurs doivent être examinés et il faudrait faire des cocktails de drogues. C'est très compliqué. La stratégie utilisée jusqu'à présent, qui consiste à aller chercher un test compagnon, un biomarqueur unique, avec une chimiothérapie, a échoué. Cela ne donne que quelques mois de survie supplémentaire, à l'exception heureuse du Glivec sur lequel la rémission est de plusieurs années, mais c'est un cas très particulier du point de vue génomique.

En France, on a généralisé les analyses monomarqueurs en cancérologie. C'est comme si l'on avait donné le minitel pour tous, et c'est une très bonne chose. Mais dans les grands centres aux États-Unis, c'est Internet que l'on commence à proposer, à savoir l'analyse complète du génome tumoral. Nous allons donc vers une vraie problématique éthique et médico-économique. Faut-il continuer avec le minitel pour tous ? Peut-on donner l'Internet, soit une analyse globale de l'ADN tumoral, à tous ?

Autre sujet brûlant, déjà évoqué, on parvient désormais à faire ce qui était inimaginable voilà seulement cinq ans : séquencer le génome du fœtus sans amniocentèse autour de 18 à 20 semaines. Et il est probable qu'avec l'amélioration des techniques d'amplification, on puisse le faire à partir de 11 à 12 semaines ; ce qui signifie que l'on pourra séquencer le génome des fœtus alors même que l'avortement pour convenance personnelle est libre dans notre pays. Dès lors, on risque d'avoir un peu de mal à empêcher certaines personnes d'opter pour un fœtus à la carte et de choisir d'avorter. À moins d'interdire l'avortement, cette question se posera rapidement. C'est donc un sujet très important, auquel on n'a pas beaucoup réfléchi.

Quand le premier séquençage intégral du génome d'un fœtus a été annoncé dans un article publié dans la revue *Science*, voilà environ deux ans, cela semblait impensable. D'ailleurs au début, on n'y a pas cru. Il a fallu attendre un deuxième article pour que l'on croie que cela fonctionnait. Et effectivement, cela

fonctionne ! Le problème est important. Quelqu'un mentionnait tout à l'heure la possibilité de séquencer le conjoint d'une personne chez qui l'on a découvert un mauvais variant. C'est un vrai sujet. Moi, j'ai par exemple trois mauvais variants sur des pathologies graves, mais je n'ai qu'une fois l'allèle. Étant hétérozygote, je ne suis bien sûr pas touché. J'ai eu mes enfants avant d'être séquencé. Si je devais les avoir aujourd'hui, je pense que je ferai séquencer ma femme. Au vu de la gravité des variants concernés, elle accepterait sans aucun doute. Voilà pourquoi il y a là un vrai sujet et des possibilités de développement de ce domaine. Quand on connaît ses variants graves hétérozygotes, on se demande s'il est raisonnable de prendre le risque que le conjoint ait le même variant et que l'on ait un enfant très gravement malade.

S'agissant des maladies multigéniques, multifactorielles, multivariants, telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer, etc..., on se trouve en présence d'un mélange entre environnement, épigénome – épigénome étant presque synonyme d'environnement – et de multiples variants génomiques. C'est tellement compliqué que nous n'allons pas avancer très vite sur ces pathologies. Par exemple sur la génomique du diabète, pour que l'on soit capable de connaître le degré de déterminisme et d'analyser l'épigénome, on parle de 2020, plutôt que 2014 ou 2015. On est donc face à plusieurs problématiques : le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire, le traitement du cancer, et puis bien sûr la question des maladies monogéniques traditionnelles. Ces technologies ne sont pas encore complètement banalisées, mais elles le seront bientôt, et le coût du séquençage baissera beaucoup.

Je suis en désaccord sur un point de stratégie avec l'évolution actuelle : il concerne la bio-informatique. Celle-ci est évidemment nécessaire, mais nous devons faire attention car, à l'heure actuelle, on est en train de réinventer le fil à couper le beurre dans chaque centre de séquençage. Chaque centre refait son aligneur, son logiciel d'analyse de variants, etc... C'est un peu comme si en 1985, dans chaque PME française, on avait cherché à réinventer Word et Excel. Il est clair que ce n'est pas tenable. Je pense donc que 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.

Le principal problème auquel nous allons nous heurter est de prévoir une stratégie politique et médicale sur ces sujets-là, car nous avons une assez mauvaise connaissance des évolutions qui vont survenir d'un point de vue technologique et nous ne savons pas très bien comment nous allons nous servir des nouvelles technologies.

Enfin, en tant que médecin, permettez-moi de vous dire que le corps médical est, globalement, complètement dépassé. La connaissance génomique des médecins est nulle. La moyenne d'âge du corps médical en France est très élevée puisqu'après les années 1969 à 1973 pendant lesquelles les portes des facultés de

médecine ont été laissées ouvertes, un *numerus clausus* a été mis en place. Pour une grande partie, les médecins sont donc de cette génération 1969-1973. Leur moyenne d'âge est l'une des plus élevées au monde. Or, apprendre la génomique à 55 ans, n'est pas facile. Apprendre un gène, c'est faisable, mais apprendre à gérer 3 milliards de paires de bases, c'est un peu compliqué. Cette question constituera également un vrai sujet dans le cadre du déploiement de la médecine personnalisée.

Je terminerai par une remarque d'éthique. Certains d'entre vous ont probablement noté que les Chinois qui possèdent le plus grand centre de séquençage au monde -il est un peu plus grand que le Centre national de génotypage puisqu'il compte 200 séquenceurs- viennent de lancer un programme très controversé. Ce programme vise à séquencer le génome de 2 000 surdoués ayant un quotient intellectuel supérieur à 160, surdoués que les Chinois sont allés chercher dans le monde entier, y compris chez Google, à la recherche de variants expliquant le surdoué. On ne sait pas s'ils vont trouver des variants, mais le sujet est très délicat. Chez nous, cela semble tabou et impensable. Selon le *Wall Street Journal*, le gamin qui gère le programme et qui est lui-même un surdoué -le chef de projet a 21 ans- a dit : «c'est un problème pour vous en occident, mais pour nous, le fait de rechercher les gènes permettant d'être surdoué n'est pas du tout un problème ». On comprend ainsi que nos principes éthiques, humanistes, ne seront pas forcément partagés. La science génomique étant mondiale, il n'est pas certain que les conséquences éthiques et médicales du séquençage complet du génome aillent dans le sens que nous souhaitons.

J'ajoute que nous ne maîtrisons pas les technologies sous-jacentes. Que ce soit au niveau du Centre national de génotypage ou au niveau de mon propre centre de séquençage, qui est plus petit, nous utilisons des machines qui viennent d'ailleurs. Ce n'est donc pas nous qui déterminons la technologie, et compte tenu de notre retard technologique, il n'est pas certain que nous soyons capables de déterminer les bornes éthiques – les lignes Maginot éthiques – correspondant aux valeurs que nous partageons.

M. Alain Claeys, rapporteur. Je remercie tous les participants à cette table ronde et j'ouvre le débat.

Débat

M. Hervé Chneiweiss, directeur de recherche groupe « Plasticité gliale et tumeurs cérébrales » à l'université Paris-Descartes, membre du conseil scientifique de l'OPECST. J'ai entendu des propos extrêmement intéressants, auxquels je peux adhérer, et je poserai aussi quelques questions.

Prenons justement le risque d'idéologie de la promesse. Quand on sait qu'on évalue aujourd'hui à environ 15 millions les types de variations existant entre le jeu de gènes que l'on reçoit de son père et celui que l'on reçoit de sa mère, c'est-à-dire simplement des variants – soit dans les changements de l'être, soit dans des répétitions de certains duplex, soit dans des trous que l'on a au milieu du génome –, la prise en considération de la combinatoire et de l'interaction de cette combinatoire avec l'environnement amène tout de même à garder un certain degré de modestie par rapport à l'ampleur de notre ignorance, y compris de notre ignorance sur le plan du génome lui-même.

J'analysais, il y a quinze jours, un certain nombre de programmes européens dans lesquels cet épigénome s'étend aujourd'hui sur des modifications des ARN. Comme la plupart des stratégies utilisent la copie inverse du transcriptome, si l'on a de nouvelles modifications, de type méthylation, sur différentes bases de ces ARN, alors un grand nombre des données du transcriptome telles que nous les avons actuellement sont fausses. C'est simplement lié au fait que nous sommes encore ignorants d'une grande partie des modes d'expression de nos gènes.

Je suis aussi médecin et je m'occupe aussi de tumeurs. J'adhère donc à certains éléments forts qui ont été évoqués. Je suis très heureux de pouvoir diagnostiquer, peut-être prédire et, désormais, éventuellement cibler un certain nombre de modifications dans des tumeurs. Mais je pense que l'étendue de notre ignorance, qui comprend aussi ce que nous ignorons ignorer, doit nous conduire à une certaine modestie.

Dr. Christelle Besnard-Charvet, gynécologue. Je suis gynécologue-obstétricienne et j'ai travaillé en centre anticancéreux. Je souhaiterais vous faire réfléchir quelques instants sur la question du dépistage des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 car je connais les femmes concernées par ce type de démarches au quotidien. On a essayé de mettre en place un procédé personnalisé. On a donc dépisté une mutation chez des femmes ne se plaignant absolument de rien, mais ayant des antécédents familiaux. On se sert d'une technique individualisée pour leur proposer, comme solution thérapeutique face à un risque de cancer, des ovariectomies et des mastectomies bilatérales. Or, il n'est pas du tout certain que le risque identifié se concrétise finalement.

D'une part, en tant que médecin, je ne suis pas persuadée de rendre service à ces femmes. D'autre part, on s'est aperçu que chez ces femmes qu'on surveillait par le biais de mammographies, celles-ci étaient dangereuses, comme on aurait pu le prévoir. En effet, ces personnes ont forcément des seins beaucoup plus sensibles aux rayons, puisqu'elles sont porteuses de la mutation. Non seulement nous n'avons pas rendu service à ces femmes mais en plus, notre action a été délétère pour elles, puisque nous avons probablement aggravé leur risque de cancer.

C'est une réflexion que je livre. J'ai beaucoup de mal à gérer ces femmes au quotidien, des femmes se retrouvant ménopausées pour un risque qui n'est pas connu. Je me demande donc ce qui se passerait si on commençait à tester les mutations BRCA1 et BRCA2 dans toute la population. Combien de femmes se retrouveraient avec une mastectomie bilatérale ?

Pr. Florent Soubrier. Je me permets d'intervenir en tant qu'oncogénéticien. Nous avons monté à l'hôpital Tenon le premier centre de suivi des femmes à haut risque en France. Je ne peux pas ne pas m'émouvoir des propos qui viennent d'être tenus : cela signifierait qu'il ne faut pas dépister ces femmes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2, alors que différentes études ont prouvé que par le dépistage et en adaptant les mesures de surveillance à leur risque, on améliore leur survie. Vous faites allusion, madame, à un certain nombre de mesures drastiques telles que les mastectomies, les ovariectomies, les femmes mutilées, mais je pense qu'il faut raison garder. Ces mesures sont adaptées en fonction de l'âge de la femme, de sa vie génitale, des enfants qu'elle a eus ou qu'elle souhaite avoir dans l'avenir. Il faut donc vraiment décrire les choses telles qu'elles sont. Aujourd'hui, le risque lié aux mutations BRCA1 et BRCA2 a été largement dépisté en France, grâce au soutien de l'INCa, et ce faisant, il me semble que nous avons fait gagner de nombreuses années de vie à ces femmes en dépistant leur risque.

Je crois que vous allez très loin en émettant des doutes sur le fait que vous leur rendez service. Cela voudrait dire qu'il faudrait laisser ces femmes dans la nature, ne plus les dépister et que finalement, on surveillera de la même façon ces femmes présentent un risque de 50 % ou 60 % de développer un cancer du sein ou de 40 % de développer un cancer de l'ovaire, qu'une femme qui a moins de 20 % ou 10 % de développer ces pathologies. Il faut être très prudent avec ce type de discours.

Dr. Christelle Besnard-Charvet. C'est certainement mon ressenti, lié à des épisodes difficiles que j'ai vécus avec ces patientes. Mais je suis aussi très amie avec de nombreux oncogénéticiens, qui m'ont donné les mêmes explications que celles qui viennent d'être avancées. Je les comprends parfaitement. Ce qui me gêne, c'est plus la « non-personnalisation » actuelle. Certes, les choses évoluent, mais il y a tout de même des protocoles que les centres anticancéreux appliquent, dans ma région en tout cas.

Évidemment, cela se fait toujours avec l'accord des patientes. Nous ne leur imposons jamais rien et les décisions sont systématiquement prises en discutant avec elles. J'ai eu, par exemple, deux cas de patientes qui ont fait la recherche et ne sont pas allées chercher leurs résultats. C'est ennuyeux, car on se retrouve avec des patientes qui, malgré les explications, n'ont peut-être pas compris jusqu'où la démarche les engageait.

À l'avenir, il serait peut-être souhaitable que nous ayons une réflexion éthique dans le cadre de la mise en place de programmes de dépistage de ce type et qu'une meilleure formation nous soit délivrée, à nous, praticiens de terrain, pour pouvoir suivre correctement ces femmes et leur donner des explications claires. S'agissant de la surveillance par radio, je voudrais justement avoir votre avis sur le sujet. On commence à entendre qu'il faudrait peut-être éviter de faire des mammographies à ces femmes à risque parce qu'elles ont des seins plus sensibles.

Pr. Florent Soubrier. C'est un débat très spécialisé. Des données montrent effectivement aujourd'hui que le fait de pratiquer des mammographies sur ces femmes, avant l'âge de 30 ans, peut augmenter le risque de cancer. Immédiatement, tous les centres qui suivent cette population ont réadapté leur mode de surveillance, en diminuant au maximum les mammographies, en recourant aux échographies, à l'IRM, aux mammographies sur une seule incidence en oblique tout au long de la vie, pour limiter les radiations. Tous les oncogénéticiens et les cancérologues sont extrêmement sensibilisés à ce problème.

Au sujet de ces femmes qui ne viennent pas chercher leurs résultats, quand on fait ce type de diagnostic présymptomatique, il faut faire très attention à l'environnement psychologique. Un véritable centre de suivi qui fait ce type de diagnostic proposera l'intervention d'un ou d'une psychologue spécialisée et une vraie prise en charge, la préparation pouvant prendre plusieurs mois avant que le test ne soit réalisé et le résultat rendu.

Dr. Laurent Alexandre. On voit bien que notre discipline est encore récente. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans ce que l'on appelle la réparation, l'intégrité de l'ADN. Les personnes ayant une mutation de ces gènes ont une plus grande fragilité des systèmes de réparation de l'ADN et de maintien de son intégrité. Il était évident que les rayons ne seraient pas très bons pour les individus ayant une telle faiblesse. Pourtant, on n'y a pas pensé, et il est invraisemblable qu'il ait fallu attendre 2012 pour se poser cette question. Alors que c'était évident, sauf qu'on n'y avait pas pensé et qu'on n'avait pas fait les études épidémiologiques permettant de trouver une corrélation entre mammographie et augmentation de la mortalité chez ces personnes à risque. Nous sommes donc au début de la connaissance des mécanismes génomiques et des évidences nous échappent encore.

Sur BRCA1 et BRCA2, il y a tout de même un espoir que l'on puisse à l'avenir mieux cibler les femmes ayant réellement un risque important. On a découvert, voilà quelques mois que d'autres variants que BRCA1 et BRCA2 sont impliqués. On a découvert une quinzaine de gènes et de variants, et on en découvrira encore, ce qui permettra d'améliorer la prédictibilité. Cela ne signifie pas qu'il faudra encore plus s'orienter vers la mammographie systématique dans le futur, mais on va pouvoir affiner la probabilité d'avoir un cancer.

Ce qui me choque personnellement, c'est que, sur le fondement d'un diagnostic prénatal, on a commencé à pratiquer des avortements pour des fœtus atteints de mutations BRCA1 et BRCA2. Ces cas ne sont pas fréquents, mais ils existent, notamment dans les pays anglo-saxons. Je trouve choquant de pratiquer un avortement sur un fœtus en 2012 ou 2013 au motif qu'il est porteur de telles variations BRCA1 et BRCA2, alors même que le risque de développer un cancer ne surviendra que vers 2035, 2040 ou 2045. On peut espérer que, d'ici là, les méthodes de dépistage et de traitement se seront améliorées. Il me paraît peu raisonnable de pratiquer un avortement sur la base d'une pathologie qui va apparaître aussi loin de nous dans le futur.

M. Jean-François Deleuze. Je pense qu'il faut tout de même que nous dissociions, dans notre discussion, les aspects liés à la recherche des aspects liés au diagnostic. Je suis assez d'accord avec de nombreux points évoqués, même si, bien évidemment, je ne partage pas tout. Il y a aujourd'hui des études populationnelles en génomique qui sont absolument fondamentales pour permettre des avancées thérapeutiques. Par exemple, pour la maladie d'Alzheimer ou d'autres, on a découvert des dizaines de gènes, mais on est encore en retard dans ce domaine et, malgré les nombreuses découvertes, on ne change pas vraiment la prise en charge thérapeutique du patient. Il faut donc continuer ces analyses génomiques pour trouver de nouvelles cibles qui permettront d'ouvrir de nouveaux accès thérapeutiques.

Je partage les remarques concernant la faiblesse de la prédiction dans de nombreux cas de maladies multifactorielles, mais il est vraiment nécessaire de dissocier les deux discussions. Il ne faudrait pas que reconnaître ne pas savoir nombre de choses sur le génome humain et avoir une capacité de prédiction faible, nous empêche de développer les grandes analyses génomiques dont nous avons besoin pour comprendre les pathologies.

Il existe énormément de pathologies que nous ne comprenons tout simplement pas : la schizophrénie, la maladie bipolaire, etc... Nous avons pratiqué toutes les analyses phénotypiques, intelligentes, biologiques, et utilisé la génomique au sens large, l'épi-génomique apparaît aujourd'hui comme une voie possible que nous voulons creuser pour essayer de détecter ces réseaux. Cela se fera au travers d'études populationnelles, sur la base desquelles on espère, à un moment donné, revenir pour un bénéfice individuel. Quoi qu'il en soit, selon moi, il faut vraiment distinguer deux parties : une partie recherche et une partie diagnostic.

M. Alain Claeys, rapporteur. Je vous remercie et vous propose d'en rester là pour cette deuxième table ronde.

APRES-MIDI

PROPOS INTRODUCTIFS

Pr Agnès Buzyn, présidente de l'Institut national du cancer (INCa). Je remercie l'OPECST de m'avoir donné l'opportunité de participer à cette réflexion et d'anticiper les problèmes à venir, et surtout de présenter le point de vue de l'INCa. Historiquement, la médecine personnalisée a été un axe majeur du deuxième Plan Cancer 2009-2013. C'était probablement l'un des premiers volets de la « médecine 4P » telle qu'on l'envisageait à l'époque : prédictive, préventive, personnalisée, participative.

L'objectif affiché de ce deuxième Plan Cancer était double : d'une part, favoriser l'accès aux thérapeutiques ciblées, qui étaient développées en premier dans le cancer, en particulier dès les années 2000 avec l'arrivée de l'Imatinib ; d'autre part, favoriser une meilleure compréhension de l'oncogenèse des tumeurs, et puis apporter des marqueurs pronostiques ou prédictifs de certaines tumeurs. Grâce à ce Plan Cancer, à l'INCa, nous avons décliné cette médecine personnalisée par la création de plateformes dédiées, dont une partie est financée par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère de la santé, une autre partie par l'INCa, et certaines le sont avec une participation de l'industrie pharmaceutique.

Les premiers types de plateformes ont été dédiés 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 plateformes a été dédié à la génétique somatique. 28 plateformes de génétique moléculaire permettant de donner une signature génétique de la tumeur de chaque patient, et de rationaliser la prescription face à des traitements innovants et très coûteux. L'idée était de rationaliser la prescription des médecins sur cette signature génétique, et d'améliorer l'accès aux thérapies ciblées.

Actuellement, nous avons 17 thérapies ciblées dans le cancer, et donc sur ces 28 plateformes labellisées INCa, nous effectuons les tests compagnons nécessaires à ces 17 thérapies ciblées. Le principe repose sur une égalité d'accès à ces tests sur tout le territoire français. 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 plateformes 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.

Pour l'instant en 2011, nous assistons à une montée en charge qui continue sur ces plateformes, avec plus de 55 000 patients testés au diagnostic. Il faut monter jusqu'à 155 000 patients testés chaque année si l'on considère à la fois le diagnostic et le suivi moléculaire de certaines hémopathies.

A ce stade, nous pensons cependant que le mot « médecine personnalisée » est un peu dévoyé. Pour nous, il s'agit pour l'instant d'une médecine stratifiée, c'est-à-dire basée sur le démembrement des cancers fréquents en cancers rares, qui ont une signature génétique particulière. Par exemple, 2 % des cancers du poumon vont avoir une mutation d'ALK donnant accès au crizotinib. Les enjeux sont nombreux pour l'avenir. En ce qui concerne la génétique somatique, nous sommes actuellement en train de pratiquer des monotests, un test compagnon est développé par thérapie ciblée. Avec l'arrivée du séquençage à haut débit, et la diminution du coût du séquençage, on peut imaginer pouvoir effectuer des multitests pour une tumeur donnée, et cesser de tester spécifiquement chaque anomalie génétique. Ce séquençage à haut débit pourrait cibler des zones de mutation, ou plus largement s'adresser à la totalité du génome (*whole genome sequencing*). On pourrait également imaginer ne séquencer que les exomes.

Mais nous nous demandons si rechercher simplement des mutations sur des voies de signalisation suffit pour interpréter la vie moléculaire d'une tumeur. Faut-il également réaliser systématiquement un transcriptome pour observer l'impact de ces mutations sur d'autres voies de signalisation et des hyper expressions de gènes ? Et puis quelle place aura l'épigénétique dans tout cela ? Très vraisemblablement, il faudra s'intéresser également à ce domaine.

Une autre question que nous nous posons : à quel rythme implémenter ces plateformes de génétique moléculaire avec du séquençage haut débit, s'il le faut réellement ? 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 » ? Quelle sera la soutenabilité à la fois technique et en ressources humaines de bio-informatique de ces plateformes ? Quelle sera la capacité des professionnels de santé à comprendre ces signatures ? Quel sera le niveau de formation à atteindre pour interpréter ces données ? Je pense que le Doyen Patrick Berche en traitera. Quelle sera la soutenabilité financière, à la fois pour l'INCa en termes d'équipements, et pour la société en termes de coût ? Enfin, cela générera énormément de données, de connaissances. Quelles capacités

aurons-nous, collectivement, à stocker l'ensemble de ces données pour favoriser la recherche française ? Cela nécessitera des équipements extrêmement lourds, et aura aussi un coût.

En ce qui concerne la génétique constitutionnelle, d'autres enjeux m'apparaissent. Celui de la pharmacogénétique, qui est encore relativement peu implémentée. Peut-on imaginer des développements de la connaissance de la pharmacogénétique pour chaque individu et de l'adaptation des drogues à ces profils ? Y a-t-il un impact de la génétique constitutionnelle sur l'addiction à certaines drogues, telles que le tabac ? Ceci nécessiterait pour nous de repenser autrement les messages de prévention vis-à-vis de l'addiction au tabac ou à l'alcool ce qui est également un champ d'action de l'INCa. Quel sera l'impact de la génétique dans la prévention et dans les dépistages ? Peut-on imaginer des dépistages plus à la carte, et pas uniquement ciblés sur des tranches d'âge, comme c'est le cas actuellement pour les dépistages organisés du cancer du sein ou du cancer colorectal ?

Enfin, en ce qui concerne les biomarqueurs, les marqueurs pronostiques, on sait bien qu'ils émergent actuellement mais qu'ils sont étroitement liés à des protocoles cliniques, à des usages de certains médicaments. En outre, ils ne sont pas forcément reproductibles d'une population à l'autre. À l'INCa, nous restons extrêmement vigilants sur l'implémentation de ces facteurs pronostiques en routine, -que ce soit des tests génétiques, ou biomarqueurs-, et dans l'appréciation des facteurs de risque des patients face à la maladie.

Ainsi pour l'INCa, les enjeux sont extrêmement nombreux. Nous nous posons beaucoup de questions, et nous considérons que nous n'en sommes qu'aux balbutiements de la médecine personnalisée. Aujourd'hui, ce terme reste un abus de langage. Il s'agit pour l'instant d'une médecine stratifiée. Les systèmes deviendront de plus en plus complexes, pour aller vers une vraie personnalisation de la prise en charge, fondée à la fois sur la génétique constitutionnelle et sur la génétique somatique. De plus, nous considérons qu'actuellement on confond médecine personnalisée et médecine basée sur la génétique. Cela nous semble un peu réducteur. Du point de vue de l'INCa, la médecine personnalisée doit s'envisager plus largement, et doit transcender la signature génétique. Un individu, une personne, demeure au-delà de sa signature génétique.

Nous souhaitons vraiment replacer l'individu et son parcours de vie, puis de santé, au cœur de la réflexion. C'est la raison pour laquelle nous essayons également de personnaliser les parcours de santé sur des caractéristiques de l'individu qui ne sont plus seulement des caractéristiques génétiques. Par exemple, nous organisons des parcours de santé autour des tranches d'âge, gériatrie ou pédiatrie, autour de certains types de cancer. Nous avons par exemple organisé des réseaux de cancers rares pour s'adapter à des prises en charge très complexes et spécifiquement adaptés à des cancers extrêmement rares.

Nous souhaiterions également personnaliser les messages de prévention. Actuellement, ces messages sont très généraux et mal entendus par la population. Par exemple, quand on s'adresse à des adolescents, il est clair que pour leur éviter de rentrer dans le tabagisme, le message ne sera pas le même que celui face à un chômeur qui fume depuis 30 ans. Je rappelle que plus de 50 % des chômeurs sont tabagiques. Il faut donc personnaliser la prévention primaire et les préventions secondaires, c'est-à-dire les dépistages organisés. Nous envisageons, sous le terme de médecine personnalisée, un concept qui va bien au-delà de la simple génétique.

Le troisième point que je souhaite soulever, c'est qu'il faut développer la médecine personnalisée pour le bénéfice des individus. Nous sommes attentifs aux risques de stigmatisation face à une signature génétique de haut risque de cancer par exemple, ou de haut risque d'addiction. Cela pose des problèmes éthiques que nous ne sommes pas capables à l'INCa de résoudre seuls. Une réflexion comme celle d'aujourd'hui participe à la nécessité de réfléchir collectivement, et bien en amont, à toutes ces problématiques, en particulier éthiques, qui se posent autour de la personnalisation.

Pr Patrick Berche, doyen de la faculté de médecine de Paris-V Descartes. La médecine est en transition. Elle connaît actuellement une phase d'explosion de connaissances qui va poser beaucoup de problèmes à la formation médicale dont je vais vous faire un bref exposé. Moi non plus je n'aime pas ce terme de « médecine personnalisée », puisque par définition la médecine est personnalisée, tout du moins il faut l'espérer. Je l'appellerai plutôt « médecine prédictive ». Mais « médecine stratifiée » me convient assez bien.

La médecine prédictive a un caractère dual. D'un côté, prédire l'avenir d'un bébé à la naissance en disant qu'il aura un risque de diabète ou de cancer, cela pose un problème difficile de sciences humaines et sociales. C'est la possibilité d'une dérive vers l'eugénisme ou le mercantilisme. Mais d'un autre côté, prédire qu'une tumeur va être sensible à telle chimiothérapie comme on le fait pour les antibiotiques, ou prédire la toxicité d'un médicament par la pharmacogénétique sera un apport considérable.

Il faut replacer les progrès continus de la médecine, comme d'autres sciences, en tenant compte de l'acceptation et de la compréhension par les citoyens de ces avancées. La population les ressent d'une façon ambiguë, entre la crainte et l'espoir. Aussi faut-il absolument remettre tous les progrès médicaux dans le contexte économique et sociétal pour essayer de faire mieux comprendre les enjeux à la population.

L'un des écueils de la formation médicale aujourd'hui est donc cette explosion énorme du corpus de connaissances. Personne n'est plus capable d'appréhender l'ensemble des connaissances médicales. Cela a deux conséquences. D'une part, il y a une nécessité pour l'enseignement

multidisciplinaire de la médecine. D'autre part il y a une nécessité de faire des choix pour adapter les programmes. Mais quels choix ? Qu'est-ce qui est essentiel ?

Quelles sont les forces et les faiblesses de l'enseignement médical en France ? Il y a indubitablement un certain nombre de forces. La qualité de la formation clinique est excellente : trois ans de formation à mi-temps pour les externes, et quatre ou cinq ans de formation à plein temps à l'hôpital. L'apprentissage par compagnonnage est, je crois, le point fort des études médicales en France. Et puis les facultés acceptent volontiers les nouvelles techniques de communication : Internet, simulations sur mannequin, jeux électroniques, E-learning, cours en ligne...

Mais faiblesses sont nombreuses. C'est d'abord l'obsolescence des programmes actuels. L'approche est très souvent mono-disciplinaire. La formation scientifique est médiocre, confinée souvent à la première année commune aux études de santé (PACES), et encore. L'absence des Sciences Humaines et Sociales (SHS) est absolument aveuglante : quelques 30 ou 40 heures dans le programme officielles pour les six ans de premier et deuxième cycles. On peut aussi relever une faiblesse de l'enseignement concernant certains domaines de la médecine qui sont très importants ; par exemple la médecine préventive, la douleur, les soins palliatifs, les addictions, les maladies chroniques, le handicap et le vieillissement ne sont pas réellement bien traités au cours des études de médecine.

De plus, ces études sont encadrées par deux concours archaïques. On a d'abord le concours de la PACES suivi du concours de l'examen commun national (ECN). Pour sélectionner les futurs médecins dont les qualités essentielles pour moi sont l'empathie et la capacité à travailler en équipe, le concours initial n'est pas satisfaisant. Quelques 50 000 étudiants se présentent au PACES, et 7 000 sont admis à poursuivre des études de médecine. Les autres ont perdu leur temps. L'ECN est un héritage du consulat. Il a été créé en 1801. C'est un classement de 7000 étudiants sur un concours national au mérite, c'est-à-dire que pour quelques centièmes de points, on impose le choix d'une spécialité à un étudiant pour le reste de la vie, parfois au hasard. Le cursus actuel des études médicales en France, encadré par deux concours apprend aux étudiants la compétition, sûrement pas l'empathie, ni l'esprit d'équipe.

Pour moi, il est évident que ce système doit être réformé. En s'inspirant partiellement du système américain, on pourrait proposer la mise en place d'un premier cycle sous forme d'une licence de santé de haut niveau de trois ans, incluant des sciences médicales (anatomie, physiologie, biochimie, biophysique...), des sciences fondamentales (physique, chimie, statistiques...) et l'introduction des SHS pour au moins un tiers du programme. Ensuite, on pourrait classer les étudiants par les notes cumulées pendant les trois ans de cursus. Et les meilleurs d'entre eux seraient soumis à des interviews l'admission par des jurys d'enseignants, d'étudiants et de psychologues. Nous sommes le seul pays en

Occident où il n'y a pas d'interviews des étudiants en médecine. Étant chargé de les gérer pendant tout leur cursus, je peux vous dire que l'interview serait fort utile. Exit le concours de la PACES.

Le 2^{ème} cycle des études médicales serait de quatre ans d'externat (D1-D2-D3-D4), ce qui rallonge les études d'un an, mais je rappelle que 85 % des étudiants redoublent la PACES. Avec cet externat de quatre ans à mi-temps (tous les matins à l'hôpital), on leur apprendrait un programme minimum, essentiellement clinique, axé sur les pathologies et les urgences courantes, et la façon de les prendre en charge. Un tel programme laisserait du temps de libre à chaque étudiant pour construire, s'il le désire, un cursus personnalisé, en fonction de sa motivation. Le déroulement du nouveau cursus des études médicales en France serait le suivant : 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), 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 leur 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.

La construction d'un cursus personnalisé est une idée inspirée directement de l'École de médecine de Harvard. C'est un enseignement parallèle précoce, orientant vers les filières. Vous voulez être médecin, chirurgien, biologiste, santé publique, psychiatre, pourquoi vous imposer d'apprendre la psychiatrie pour être chirurgien, ou vice-versa ? 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 même créer des pôles pédagogiques (virtuels) qui dépasseraient les institutions sur des problématiques particulières. Par exemple, on pourrait imaginer mettre en place un enseignement sur la maladie d'Alzheimer, ou sur le diabète ou sur le cancer, qui rassemblerait sur l'ensemble de la France ou d'une région, des neurologues, des psychiatres, des gériatres des ergothérapeutes, des infirmières, des spécialistes de santé publique, des économistes de la santé, des sociologues, *etc.* Ces « instituts virtuels multidisciplinaires » délivreraient une attestation ou un diplôme à travers leurs Universités. Ce *melting-pot* améliorerait les études de médecine et donc la qualité de l'enseignement. Cet enseignement pourrait être multi-université dans les TICE ou sous forme d'un enseignement en présentiel pendant de courtes périodes.

Ainsi pourrait-on 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. Au terme de l'examen, les étudiants auraient, disons, une note sur 20. Si le numerus clausus pour accéder à une discipline est par exemple de 14, les étudiants ayant validé un bonus pourraient incrémenter leur note, se hissant ainsi au-dessus de la barre. Les étudiants pourraient se présenter à plusieurs examens régionaux et à plusieurs disciplines. Exit le concours de l'internat.

Quelles sont les leçons de l'histoire ? Au regard des différents systèmes qui fonctionnent dans les pays en Occident depuis des décennies, aux États-Unis, en Allemagne, en Angleterre et en France, on s'aperçoit de l'importance de l'enseignement clinique par apprentissage, ce qui est habituellement bien fait en France. La formation de médecins de qualité, capables de compléter toute leur vie leurs connaissances, nécessite un enseignement scientifique de bon niveau et conjointement une approche plus approfondie des sciences humaines et sociales, deux domaines qu'il faut renforcer dans le système français. Ceci implique bien sûr une forte intégration des facultés de médecine dans l'université pluridisciplinaire. Il faut enfin insister sur l'importance de la recherche clinique et fondamentale comme moteur à la fois de la qualité des soins, de la pédagogie et du progrès médical.

Enfin, pourquoi ne pas affirmer la nécessité d'une sélection précoce et rigoureuse des étudiants, tenant compte de leurs qualités et de leurs mérites ? De même que cela devrait être le cas pour les enseignants. Est-ce une utopie que de supprimer les deux concours qui encadrent les études de médecine ?

M. Jean-Sébastien Vialatte, député, rapporteur. Depuis ce matin on entend parler des tumeurs, des mutations génétiques et des traitements spécialisés. Peut-on considérer que les tumeurs sont homogènes ? Au sein d'une même tumeur, ne peut-on trouver des cellules tumorales mutées et d'autres qui ne le sont pas ? Et le fait de proposer un traitement ciblé sur une certaine mutation ne risque-t-il pas au contraire de présélectionner d'autres types de cellules ?

Pr Agnès Buzyn. La réponse était dans votre question. Les tumeurs sont extrêmement hétérogènes. Elles ont déjà une hétérogénéité intra-clonale au moment du diagnostic. En fonction de la pression que vont exercer certaines thérapies ciblées, des clones résistants via des activations de nouvelles voies de signalisation émergeront, et c'est en cela que la médecine personnalisée va se compliquer. Il faudra non seulement étudier la tumeur au moment du diagnostic, son hétérogénéité clonale, analyser ce qui est vraiment prépondérant, mais aussi être capable de suivre l'évolution de ces clones qui vont émerger, sous pression, et c'est une pression sélective, ce qui a un coût et est extrêmement complexe à interpréter. C'est pourquoi, j'estime que nous n'en sommes qu'aux balbutiements.

Aujourd'hui, on effectue un monostest pour rechercher une anomalie génétique prépondérante dans une tumeur, ce qui est excessivement réducteur par rapport à l'univers qu'on pourrait découvrir par le séquençage à haut débit de la totalité du génome.

TROISIEME TABLE RONDE : AVEC QUELLE VALORISATION DE LA RECHERCHE ?

Mme Cécile Tharaud, présidente du directoire d'INSERM Transfert. Pour nous, professionnels du transfert de technologie, la médecine personnalisée est un enjeu important, tout autant qu'une énigme à ce jour. J'étais assez contente d'entendre le Pr Agnès Buzyn énumérer ses nombreuses questions. C'est assez rassurant. Nous ne sommes pas les seuls à ne pas savoir comment progresser. Je commencerais par des généralités sur le transfert de technologie. Je crois qu'elles sont importantes et s'appliquent aussi, et grandement, au domaine de la médecine personnalisée.

Le premier grand mouvement auquel on assiste aujourd'hui, et qui rend le transfert de technologie particulièrement crucial actuellement 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.

Pourquoi ce mouvement est-il si important ? La complexification des technologies est devenue le grand problème du développement en matière de santé en termes d'efficacité, plutôt que de rentabilité. Il en résulte qu'aucun industriel aujourd'hui ne peut prétendre s'en sortir tout seul et développer tout seul. Aussi existe-t-il un grand mouvement de recherche public-privé, privé-privé, en réseau, à l'échelle nationale, internationale, européenne, à tous niveaux. Ce mouvement d'innovation ouverte s'est formalisé en 2003 et commence maintenant à prendre forme, au-delà du concept, dans les industries de santé, bien qu'il soit plus développé dans d'autres secteurs industriels. Il représente pour la recherche académique et pour les offices de transfert de technologie une opportunité et un défi très importants.

Ce défi consiste à repenser de façon stratégique le métier du transfert de technologie, de façon à en faire un métier d'apport de valeur, c'est-à-dire transformer une découverte en un potentiel innovant, ce qui n'est pas tout à fait la même chose. Cela nécessite que les professionnels du transfert de technologie comprennent la demande industrielle, et la demande sociétale, les contraintes ou demandes ou nécessités réglementaires et de propriété intellectuelle ; cela fait de ce métier aujourd'hui, un métier stratégique assez complexe, mais qui se développe beaucoup. La France l'a compris, puisqu'elle a investi, notamment au travers des investissements d'avenir, plus d'un milliard d'euros dans le seul secteur du transfert de technologie. Cette généralité étant posée, je reviendrais à des tendances industrielles plus spécifiques pertinentes pour le sujet qui nous anime aujourd'hui.

En premier lieu, 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, 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. Depuis la définition et la compréhension des maladies de manière stratifiée, il n'existe plus maintenant un diabète où l'on ne cherche à comprendre les segments du diabète jusqu'à la définition de nouvelles cibles thérapeutiques ou de diagnostic.

Ainsi tout au long du développement du médicament, y compris en post-inscription d'AMM et donc en période de commercialisation, il y a un retour incessant aux populations de patients, de façon à répondre aux questions qu'ils se posent tout au long du développement et de l'utilisation du médicament. On en arrive au point où des structures comme l'INSERM aujourd'hui, -puisque nous sommes la structure de transfert de technologie de l'INSERM-, créent des partenariats avec leurs collaborateurs industriels tout au long du développement du médicament. Ce n'est plus seulement quand il s'agit de trouver de façon caricaturale un gène de maladie, mais bien tout au long de la chaîne de développement que nous tissons des partenariats, aussi bien en découverte qu'en développement, et aujourd'hui en post-inscription. Le transfert de technologie s'adresse aussi à la santé publique, et cela me paraît tout à fait pertinent quand on s'en réfère à la médecine personnalisée.

La demande que nous fait l'industrie est très claire : c'est la compréhension de la maladie, c'est-à-dire la stratification des maladies, puis la stratification des populations, de façon à dessiner des développements cliniques. Mais la première demande, est la compréhension fine des grandes pathologies qui sont les défis sociétaux aujourd'hui : la maladie d'Alzheimer, l'obésité, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde. En transfert de technologie, nous ne sommes pas seulement challengés sur l'oncologie, où le sujet de la médecine personnalisée est assez avancé. Mais selon les mêmes pratiques, les mêmes concepts et les mêmes outils, l'un des derniers accords qu'on a par exemple signé consistait à passer une licence sur trois marqueurs génétiques a priori pertinents sur une particularité de réponse à un médicament sur la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi cela ne relève pas seulement du cancer, et c'est important.

L'offre académique est pléthorique. Quand un industriel vient nous voir aujourd'hui en médecine personnalisée, notre offre est pléthorique. Je dois dire qu'en médecine personnalisée, le biomarqueur est probablement le sujet sur lequel nous observons le plus grand nombre d'inventions sortir de nos laboratoires. C'est aussi le sujet sur lequel nous « tuons » le plus. Très peu de biomarqueurs sont d'un réel intérêt pour l'industrie, dans la mesure où l'on n'a pas répondu sur ces

biomarqueurs à la série des 56 questions que nous a posées le Pr Agnès Buzyn. Le potentiel industriel est donc énorme, mais aujourd'hui on constate une grande immaturité sur l'offre académique.

J'en viens à ce qui paraît nécessaire de développer, et les points importants sur lesquels nous nous focalisons en transfert de technologie. C'est la preuve de concept, un mécanisme général sur tous les segments thérapeutiques, mais particulièrement en médecine personnalisée, puisque tous ces biomarqueurs n'ont pas fait la preuve de leur utilité et de leur robustesse.

M. Alain Claeys, député de la Vienne, rapporteur. Ce tri que vous faites au niveau de la recherche académique se fait-il en fonction des attentes des industries pharmaceutiques ou bien sur d'autres critères?

Mme Cécile Tharaud. Quand je parle de tri, je considère qu'une invention dispose d'un potentiel intéressant pour entrer en collaboration de développement avec un partenaire ou en licence, quelle que soit la modalité finalement. Un industriel peut-il se préoccuper de valoriser, de déployer un effort de recherche sur ce biomarqueur à un instant T ? Il s'agit de décider si l'on dépose un brevet ou pas ou même s'il n'y aura pas brevet. Sur les biomarqueurs, on ne dépose pas forcément tout de suite, car la recherche sera très longue, et on peut rester sur du secret le temps d'avancer. Très peu de ces biomarqueurs sont assez significatifs, et assez proches dans leur utilisation, pour que l'industrie s'en occupe vraiment immédiatement. Donc quand j'explique que le biomarqueur est le sujet sur lequel on « tue » le plus, cela signifie gentiment qu'on a peu de potentiel de collaboration industrielle ou de type capital-risque à un instant T0.

Cela ne signifie pas qu'on ne s'occupe pas du marqueur. Le transfert de technologie aujourd'hui s'applique à trouver les modalités de développement supplémentaire pour obtenir une meilleure valeur sur cette hypothèse. Si cette hypothèse n'est pas prête, si elle présente encore trop de risque, ou une nécessité d'investissement trop forte, l'industrie ne s'en occupera pas, ce qui ne signifie pas que le secteur public ne doit pas s'en occuper. D'où l'investissement de l'État en preuve de concept de façon générale en valorisation, et d'où une nécessité de mettre un fort accent notamment sur les cohortes, puisque valider un marqueur implique très vite la nécessité de tester l'hypothèse sur quelques milliers de patients. Cela coûte bien plus cher que ce que l'on fait classiquement dans le cadre d'une recherche académique, ce qui n'est pas nécessaire pour montrer l'intérêt du marqueur.

Avant d'avancer dans un développement, il faut réunir nombre de preuve de concept pour valider les marqueurs, or on manque de financement de plateformes de prototypage. Ce manque est encore plus important que sur les cohortes, puisque les investissements d'avenir ont bien financé cette demande, qui était une demande conjointe du secteur académique et du secteur privé. Le financement de plateformes de prototypage, peut-être un peu moins financé, est

pourtant très nécessaire aujourd'hui. 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.

Sur la propriété intellectuelle, je laisserai la parole aux spécialistes, mais aujourd'hui, nous observons plusieurs écueils. La médecine personnalisée, est par essence un mélange d'éléments centrés sur le patient, ce qui soulève une première question de propriété intellectuelle qui ne sait pas tout à fait définir une revendication de propriété intellectuelle incluant le patient. Il faudra donc réussir à phraser l'objet de propriété intellectuelle sans attirer le patient dans cette définition, ce qui n'est pas encore très clair pour les praticiens.

Deuxièmement, les méthodes de traitement sont non brevetables en Europe. 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 spécialistes du droit de la propriété intellectuelle arrivent à décrire selon leur arsenal juridique.

Troisièmement, une jurisprudence bien plus récente qui vient des États-Unis semble montrer que les États-Unis s'orientent vers le refus de breveter des méthodes de diagnostic qui seraient issues de l'observation de phénomènes naturels. Or dans le domaine des marqueurs on se trouve typiquement en train de développer du diagnostic qui reproduit, ce qui est issu de l'observation de phénomènes naturels. Cette jurisprudence est récente.

M. Alain Claeys. Que dit l'Office européen des brevets (OEB) sur cette question ?

Mme Cécile Tharaud. À ma connaissance, l'OEB n'a pas encore réagi sur ce point. En revanche, l'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.

Mme Elisabeth Thouret-Lemaitre, consultante, spécialiste de propriété industrielle. Les méthodes de traitement en tant que telles ne sont pas brevetables.

Mme Cécile Tharaud. De plus, le test compagnon, qui est une portion de ce que peut être la médecine personnalisée, n'a pas non plus, à ma connaissance, d'existence réglementaire très claire, au sens de la réglementation

pharmaceutique. De nombreux industriels expliquent qu'aujourd'hui la route réglementaire est encore très aléatoire sur le principe du compagnonnage. Apparemment, c'est une forte demande pour eux.

Aujourd'hui en matière de développement industriel, quand des biomarqueurs ont montré la preuve de leur utilité, les premiers industriels à venir faire leurs courses sont malheureusement des industriels étrangers, pour lesquels les industries de service du diagnostic sont très développées. On se retrouve alors en amont, à donner une licence à de grands laboratoires qui vendent sous forme de services, un diagnostic relativement peu réglementé, avant que ne soit possible la commercialisation de tests sous une forme plus commerciale, -plus produits, plus kits-, par des industriels qui répondent à des contraintes réglementaires plus aiguës. Les industriels présents pourront commenter cela, mais il s'agit d'une vraie question en matière d'optimisation et d'enrichissement du tissu industriel français et européen, à partir d'une science foisonnante. Je soumetts cette question à la sagacité des industriels ici présents.

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, chef du service de génétique de l'Institut Curie, professeur de génétique médicale à l'université Paris-Descartes, membre du Comité national consultatif d'éthique (CCNE). Mon propos portera en particulier sur la médecine génomique personnalisée. Je m'arrêterai aux tests génétiques. Pour moi, la médecine génomique personnalisée repose sur le fait que les caractéristiques génétiques permettront d'identifier des sous-groupes de malades atteints d'une maladie donnée, qui répondront mieux à un traitement, ou à l'inverse n'y répondront pas, ou présenteront une intolérance à ce traitement.

L'une des premières applications de la médecine génomique personnalisée concerne, on l'a souligné, le traitement des cancers, pour lesquels le génome étudié n'est pas le génome natif de la personne, mais celui de sa tumeur, la tumeur étant alors le siège d'altérations génétiques acquises, dont certaines lui confèrent son caractère malin.

La médecine génomique personnalisée concerne aussi la médecine prédictive, terme qui n'est pas très heureux, car il s'agit plutôt d'une médecine de prévision, et donc d'estimer le risque de survenue de telle ou telle maladie. Cependant, l'hypothèse fondatrice de la médecine prédictive repose sur le fait que le savoir permet de mettre en œuvre des mesures de prévention. Nous savons que nous avons des capacités de prévision des maladies génétiques, sans pour autant toujours disposer de capacités de prévention, et cela peut générer un certain nombre de problèmes éthiques qui seront sans doute rediscutés plus tard. Un autre domaine est celui des tests sur le fœtus. Il s'agit rarement de perspectives de traitement, puisque l'enjeu est plus souvent l'interruption médicale de grossesse. Les tests génétiques fœtaux font-ils partie de vos préoccupations dans le cadre de la médecine personnalisée ? La question reste posée.

Depuis 2003, date du dépôt dans des bases de données internationales des 3 milliards de paires de bases du génome humain, à aujourd'hui, les capacités d'analyse des séquences ont augmenté d'un facteur 50 000. Le séquençage à très haut débit ou NGS (*Next-Generation Sequencing*) permet ainsi d'analyser, soit un grand nombre de gènes chez un grand nombre de personnes, soit le génome entier d'une seule personne, et de plus en plus le génome d'un grand nombre de personnes. Il est d'ailleurs probable qu'il sera bientôt plus facile de séquencer un génome entier plutôt que des gènes sélectionnés, ou des séquences ciblées, parce que la capture de ces gènes ou séquences est en fait complexe. Et il vaut mieux séquencer l'ensemble de ce qui se trouve dans le « tube », c'est-à-dire l'ADN entier de la personne.

Or ceci générera un très grand nombre de données dont beaucoup seront non interprétables. Le NGS possède une capacité formidable de génération des données, mais il y a un fossé, un saut, entre l'obtention facile de ces données et leur interprétation. Je ne voudrais cependant pas tout remettre en cause et dire que rien n'est interprétable, car notamment pour les maladies génétiques mendéliennes, ou monogéniques, dont le déterminisme est relativement simple, les interprétations sont souvent solides. Il n'empêche, la génération de ce grand nombre de séquences soulève de nombreuses interrogations.

On pourrait identifier quatre situations. D'abord il existe des régions chromosomiques que nous possédons, en plus ou en moins. On parle alors de *copy number variation*, dont l'interprétation est complexe aujourd'hui, mais elle se simplifiera plus tard.

Deuxièmement, on trouve des mutations aux variations qui sont inactivatrices, qui introduisent un codon stop dans un gène. Mais aujourd'hui, ce gène n'est pas associé à une maladie particulière. Que penser du retentissement de cette protéine absente sur l'économie d'un individu ?

Troisième point, il existe des variations dans des gènes qui sont associées à une maladie connue, mais on ne sait pas que penser de cette variation. Est-elle associée elle-même à la maladie ? Ce problème occupe de nombreux généticiens aujourd'hui dans les laboratoires. Quel est le retentissement biologique de la substitution d'un acide aminé par un autre ? Ce changement a-t-il un rôle dans l'apparition de la maladie ?

Je rajouterai un quatrième point. En cancérologie, les cellules tumorales ont un génome très instable et donc génèrent un très grand nombre de mutations. Le cancer repose sur un modèle darwinien : de très nombreuses mutations surviennent, mais seulement quelques-unes sont sélectionnées par le processus tumoral car conférant un avantage sélectif à la cellule. Il s'agira de séparer les mutations *driver*, qui jouent un rôle direct dans le processus tumoral, et qui font l'objet de recherches intenses car ce sont des cibles potentielles de traitement des très nombreuses mutations *passenger* qui sont en quelque sorte le

bruit de fond de l'instabilité du génome tumoral.

Voilà donc quelques exemples de la complexité de l'interprétation des données. Et c'est véritablement un défi qu'il faudra relever. En la matière, on dispose de deux grands outils : d'une part, la génomique fonctionnelle, une approche expérimentale qui examine *in vitro* puis *in vivo* le retentissement biologique de telle ou telle variation, et d'autre part, la génétique épidémiologique, qui est sûrement un enjeu très important, à travers notamment les études de cohortes de patients.

On a évoqué l'importance d'études de populations, de cohortes de patients. Cela signifie disposer non seulement d'un accès au génome de ces patients, mais surtout au phénotype, c'est-à-dire aux caractéristiques cliniques. De plus, on a également besoin de cohortes de sujets « normaux », en ayant leur phénotype. Or qui dit cohorte, dit suivi de ces personnes sur de nombreuses années.

Je crois qu'il faut faire un effort très important. Il a été fait en partie par le Grand emprunt. Mais il faut savoir que pour des maladies rares, un seul laboratoire, un seul pays, ne suffira pas pour avoir assez de puissance pour conclure à la signification de tel ou tel variant, à l'identification de facteurs génétiques modificateurs de telle ou telle maladie. Aussi voit-on naître des consortiums internationaux qui sont indispensables à la meilleure connaissance de ces maladies. Et puis se mettent en place des consortiums de consortiums, notamment un très beau projet international, le *Human Variome Project*, dont la vocation est de réunir toutes les données sur de nombreuses maladies génétiques.

Je citerai également des consortiums en cancérologie : TGCA (*The Cancer Genome Atlas*) aux États-Unis, ICGC en Europe (*International Cancer Genome Consortium*). Ces consortiums ont pour vocation de séquencer un très grand nombre de tumeurs. Ils ont un rôle majeur à jouer notamment dans la génération de nouveaux savoirs, et par là dans la génération d'une nouvelle organisation de la recherche, et donc dans l'élaboration de nouveaux modèles de propriété intellectuelle.

Nous en sommes, je crois, à l'ère du *Data-Sharing*, du partage des données. La généticienne que je suis espère sincèrement que le retour de la science et des nouvelles connaissances vers la société sera à un coût moindre que celui des monopoles et licences exclusives. À mon sens, la nécessité de se mettre à plusieurs pour générer ces nouveaux savoirs remet en question le système des brevets. Celui-ci repose sur un équilibre finalement fragile de l'investissement et du retour sur investissement, d'un inventeur ou d'un groupe d'inventeurs. Or dans ce domaine, le groupe d'inventeurs est énorme. Il est aussi important que celui vers lesquels vont se retourner les connaissances.

Le temps des brevets me semble donc compté. En 2010, un juge fédéral américain, Robert Sweet, a révoqué, après une plainte d'associations de citoyens, les brevets sur les gènes *BRCA1 et BRCA2*. Cette décision a été contrariée en appel. Elle est actuellement examinée par la Cour suprême. Il me semble que la tendance va vers une révocation des brevets. Maurice Cassier nous en dira plus. Les brevets individuels, sur les 23 000 gènes de notre génome, rendraient impossibles la médecine génomique personnalisée. De mon point de vue, c'est plutôt rassurant, mais tel n'est vraisemblablement pas le point de vue des industriels.

Pour conclure, même si on se situe actuellement vers bien plus de brevets sur les gènes, on voit se développer des formes insidieuses de dépendance vis-à-vis de la connaissance du génome. En fait, je voudrais évoquer les tests compagnons de la prescription de médicaments. Actuellement, dans le cadre d'essais cliniques utilisant par exemple en oncologie un traitement ciblé, l'éligibilité à un essai peut reposer dans certains cas sur la mise en évidence de telle ou telle anomalie. Une société pharmaceutique a pu développer elle-même, ou faire une alliance avec une société de biotechnologie qui réalise le test. On l'a évoqué. Ce n'est pas avec un kit, c'est avec l'envoi du prélèvement dans cette société. Le coût du test vient s'associer à celui du médicament.

Tant qu'on se situe dans un essai clinique, cela me semble assez cohérent, car on a besoin d'une très grande homogénéité dans la réalisation des essais, dans la désignation des personnes porteuses de telle ou telle anomalie ou dans la caractérisation de telle ou telle lésion tumorale. Mais je m'interroge : qu'en sera-t-il plus tard, lorsque le médicament aura une AMM, l'efficacité du médicament sera-t-elle garantie par la modalité du test ? Si c'est le cas et que tests compagnons et médicaments sont intrinsèquement liés, alors aucune concurrence aucune perspective d'amélioration, et de baisse des coûts ne sera possible. Je m'interroge donc sur le développement des tests compagnons, car je crains qu'ils ne brident le développement de la médecine personnalisée.

Mme Elisabeth Thouret-Lemaitre, consultante, spécialiste de propriété industrielle. Je traiterai de propriété industrielle, et particulièrement de brevets, matière difficile s'il en est, après les considérations scientifiques, éthiques, sociétales.

Je souhaitais vous faire part des revendications particulières à la médecine personnalisée, mais je ferai d'abord le point de la situation du diagnostic en Europe et aux États-Unis.

Les brevets européens sont délivrés pour des inventions brevetables, c'est-à-dire nouvelles, impliquant une activité inventive, et susceptibles d'applications industrielles. Ce sont des grands principes qu'il faut ensuite mettre en application.

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. Donc ces méthodes en tant que telles sont non brevetables. 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.

En Europe, les choses sont à peu près claires : les méthodes de diagnostic sont non brevetables. Différentes décisions l'ont déjà précisé, et l'on peut dresser le bilan suivant. Les méthodes de diagnostic *in vitro* sont brevetables si elles apportent la nouveauté et l'activité inventive. Les réactifs sont brevetables. Les méthodes, dont le résultat permet directement de prendre une décision au sujet du traitement médical, ne sont pas brevetables, parce que c'est une analyse de données. Mais la méthode visant à obtenir des résultats ou valeurs intermédiaires a été considérée comme brevetable. Ces décisions ne sont pas issues de la grande chambre de recours pour le moment, et sont donc peut-être sujettes à interprétation ou aux différents points de vue des chambres de recours technique.

Aux États-Unis, dans une récente décision, les méthodes de diagnostic utilisant des phénomènes naturels n'ont pas été acceptées comme brevetables, considérant qu'une suite de phénomènes naturels conduisant à une décision ou à un constat, n'est pas brevetable.

Dans le domaine de la médecine personnalisée, plusieurs décisions au niveau de l'Office européen des brevets (OEB) ont été prises. Une revendication typique de ce domaine est la suivante : une substance X pour l'utilisation dans une méthode de traitement de la maladie Y, chez un individu ou un groupe d'individus possédant le biomarqueur Z.

La question principale pour les déposants et les offices de brevets est la nouveauté de l'invention. Car très souvent, le traitement du groupe de patients possédant le biomarqueur Z, dans cette nouvelle revendication, représente une limitation par rapport au traitement déjà connu dans l'art antérieur pour tous les patients, ceux qui possèdent le biomarqueur Z et ceux qui ne le possèdent pas. Y a-t-il nouveauté ?

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, il n'y a pas brevetabilité. La revendication n'est pas nouvelle. Il faut donc arriver à une solution qui permette de faire en sorte que le groupe de patients nouvellement traités avec ce biomarqueur n'est pas compris dans 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... L'OEB a proposé un test en deux parties pour juger de la nouveauté : les groupes de patients ne doivent pas se recouvrir et il doit y avoir une relation fonctionnelle entre le biomarqueur et le traitement thérapeutique. A ce moment-là, la brevetabilité est acceptée.

Trois décisions 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. Ces décisions ne sont que des décisions de chambres de recours techniques. Nous restons donc pour l'instant un peu dans l'incertitude. Et nous attendons sans doute d'autres décisions à venir.

On peut faire 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.

M. Maurice Cassier, sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES). De manière liminaire, 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. Le droit des brevets lui-même se limite, on vient d'en avoir un exemple quand le droit européen déclare que les méthodes de diagnostic ou les méthodes thérapeutiques appliquées au corps humain ne sont pas brevetables.

Le fondement de cette exclusion, était d'éviter des restrictions de circulation des technologies à l'intérieur du corps médical, pour que l'offre médicale ne soit pas restreinte. Les restrictions que peuvent faire courir les brevets sur l'offre de soins, sur l'offre de service médical, est à la racine des contestations qu'on observe depuis vingt-cinq ans, le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet et l'Institut Curie y ayant contribué en France et en Europe. Cela a fondé ce que la revue *Nature* a appelé « la révolte des généticiens européens », c'était le refus de restriction de l'offre médicale et de la pratique médicale dû à l'existence de brevets qui gênaient l'exercice des médecins.

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, où se déroule un procès sur la brevetabilité des gènes qui arrive à la Cour suprême ce printemps 2013. 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. Lors du procès américain sur les brevets de gènes, ce qui est étonnant, c'est la mobilisation de toutes les grandes associations médicales américaines. 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.

La question de la brevetabilité est donc à la fois une question juridique, mais aussi de politique de santé. Je rappelle qu'au début des années 2000, la question des brevets sur les gènes, et sur ces brevets qui arrivent devant la Cour suprême, 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. La licence obligatoire est en effet une sorte de dispositif de régulation du droit des brevets. La loi de bioéthique de 2004 prévoit une extension des mesures de licence obligatoire pour les tests biologiques.

M. Alain Claeys. Tout était parti de la transposition de la directive européenne.

M. Maurice Cassier. C'est cela. Mais c'est la conjonction, je pense, 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.

M. Alain Claeys. Tout à fait.

M. Maurice Cassier. Je voudrais lister, de manière rapide, les moyens de régulation, ou éventuellement d'émancipation, du droit des brevets, qu'on peut utiliser, ou qui sont utilisés, dans le domaine de la génétique et des innovations médicales.

J'ai rappelé qu'en Europe, ce qui est fréquemment utilisé dans le domaine de la biologie, ce sont les procédures d'opposition. On l'a vu aussi pour des thérapies cellulaires. Des médecins se portent opposants pour demander l'annulation de brevets. Ils sont rejoints parfois par des ministères de la santé inquiets des conséquences à la fois sur le prix et sur la disponibilité de ces technologies. Ces procédures d'opposition ont été utilisées par les généticiens, par les médecins. C'est un moyen de régulation. Evidemment, la limite de ces dispositifs, est qu'on fait une opposition contre un brevet particulier, sur une

technologie particulière. Il faudrait multiplier les actes d'opposition pour arriver à des réglementations plus stables et plus durables.

Un autre moyen qui a été utilisé en Europe, c'est une fondation médicale qui prend un brevet sur un des gènes, et qui 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.

Aux États-Unis, le procès en cours, est engagé depuis trois ans par les grandes associations médicales, et a connu plusieurs rebondissements. Il est devant la Cour suprême. On peut en tirer deux enseignements principaux. Ce procès vise en fait à mettre dans le domaine public les gènes en tant que produits de la nature. Le raisonnement est le suivant : dès lors qu'ils sont simplement isolés de leur environnement naturel, les gènes ne sont pas des inventions brevetables. Ce point a été acté par la décision d'un juge fédéral en 2009. La Cour d'appel du circuit fédéral, qui était plutôt favorable au brevet au cours de ces vingt dernières années, est revenue sur cette décision, mais avec un vote de deux juges contre trois. Or quand on lit les arguments des juges, la position de l'un des juges est extrêmement mitigée. Il pense effectivement que les gènes sont plutôt des entités naturelles non brevetables, mais en raison de l'histoire des biotechnologies aux États-Unis, de ces trente ans d'investissements passés, il se rallie à ces brevets. C'est donc un argument plus économique que juridique qui l'emporte.

On a fait référence à une méthode de dosage, où la Cour suprême a affirmé la non-brevetabilité des lois naturelles, des corrélations naturelles. La montée à la Cour suprême pourrait traduire ce mouvement. Il n'est pas impossible que la Cour suprême reconnaisse la non-brevetabilité des gènes comme entités naturelles.

En conclusion, je reviendrai sur une situation particulière. D'un côté on est face à la situation des monopoles, de l'autre face à la fragmentation de la propriété industrielle, c'est-à-dire qu'on a un très grand nombre de brevets sur un très grand nombre de marqueurs biologiques. Cette fragmentation et cette dispersion est susceptible de contrarier les nouvelles générations de tests évoqués à plusieurs reprises, c'est-à-dire des tests multi-marqueurs, multi-gènes, ou des tests de séquençage du génome complet. Dans ce cas-là, même certaines sociétés de biotechnologies aux États-Unis qui sont les plus engagées dans ces outils-là s'avèrent ouvertement opposées aux brevets sur les marqueurs biologiques, et font valoir que cela freine l'innovation dans ce domaine, alors que d'autres sociétés, qui sont également engagées, soutiennent les brevets en reconnaissant que cela leur pose des difficultés considérables.

Deux dispositifs sont proposés et expérimentés. Soit la Cour suprême annule les revendications de brevets sur les gènes, et dans ce cas-là, les gènes tombent dans le domaine public et les sociétés qui veulent développer des tests

multiplex multi-marqueurs, pourront le faire librement. Soit on va vers un dispositif qui est en cours d'expérimentation aux États-Unis, à l'initiative des *National Institutes of Health* (NIH), et qui consiste à regrouper des pools de brevets à l'échelle de plusieurs grandes universités et d'instituts anti-cancéreux. Un pool a été monté à l'automne 2012. Au départ, il a rassemblé 500 brevets, pour favoriser justement, et avec le principe de licence non exclusive, la réunion, la collecte, la collection, d'un grand nombre de brevets et de marqueurs génétiques.

M. Alain Claeys. Y a-t-il beaucoup de brevets actuellement qui associent un gène ?

M. Maurice Cassier. Des comptes divers ont été effectués. On estime qu'entre 4 000 et 5 000 gènes sont brevetés, soit environ 20 % du génome humain.

M. Alain Claeys. Donc ces entreprises propriétaires de ces brevets peuvent revendiquer toute une série de brevets dépendants.

M. Maurice Cassier. C'est exact et c'est ce qui ennuie les industriels les plus engagés dans les tests multiplex et multi marqueurs. Il me semble qu'en France, ou en Europe peut-être, on pourrait réfléchir à la constitution de tels pools, pour autant qu'on ait des brevets sur des marqueurs et au niveau des Alliances, l'AVIESAN par exemple, on pourrait favoriser le regroupement de pools sur des marqueurs qui seraient mis en guichet unique pour des sociétés ?

M. Alain Claeys. Le ministère y travaille-t-il ?

Mme Cécile Tharaud. Non l'INSERM n'y travaille pas. Je pense qu'on a beaucoup appris, suite au séquençage du génome humain. Je veux rappeler que sur cette bagarre des brevets que M. Maurice Cassier mentionnait tout à l'heure –un gène est-il brevetable ou non ?– un beau jour les Américains ont mis l'intégralité de la séquence du génome en libre accès sur leur base de donnée ce qui rend le brevetage beaucoup plus complexe, c'est-à-dire qu'on a arrêté de déposer des séquences, des listings de séquences dans un carton. Personnellement, j'en ai déposé beaucoup, des cartons et des kilos de séquences d'ADN. J'étais chez Genset à l'époque. On avait développé une industrie qui était basée sur le pari que la jurisprudence évoluerait. La génomique fonctionnelle a eu son temps. Il me paraît important de comprendre, que les jurisprudences mettent vingt à vingt-cinq ans à évoluer, mais enfin, elles évoluent.

On n'est pas en train d'expliquer qu'on brevète une séquence aujourd'hui. Les brevets de gènes d'aujourd'hui ne sont ceux qu'on déposait en 2000, mais un non spécialiste de ces brevets ne s'en rend pas bien compte. On a l'impression qu'un brevet de gènes, c'est un simple brevet de gènes, alors qu'il exige une montagne d'expérimentations, de preuves, de descriptions de l'utilité de l'application qui en sortira, qui sont de plus en plus exigeantes.

On peut envisager plusieurs stratégies. Soit on dépose dans le domaine public pour forcer la jurisprudence à avancer d'un grand coup. C'est comme cela que les Américains ont réagi en mettant toute la séquence du génome en accès public, ce qui n'était pas le cas jusqu'au jour où ils l'ont fait. Soit on adopte la stratégie du *patent pool* groupement de brevets, mais elle ne sera jamais parfaite. On n'a jamais le bon marqueur dans l'hôpital d'à côté. Il faudrait créer une base de données sur un pool mondial, ce qui revient finalement à mettre l'ensemble sur une base publique. Le pool, c'est très empirique, et ça marche une fois sur on ignore combien...

M. Maurice Cassier. Pour terminer, et pour rester un peu dans la même logique, dans le domaine des marqueurs biologiques, on a l'expérience de consortiums qui ont marché au début des années 2000. Toute une série de consortiums sur des marqueurs biologiques ont adopté des licences *open source*, et qui ont mis également, au bout d'un certain temps, les données dans le domaine public. Ces consortiums-là ont effectivement été utilisés. Ils ont permis le développement d'outils de diagnostic mis au point par les sociétés de biotechnologies.

Dans ce cas-là, on va vers des stratégies de mutualisation *via* les consortiums, *via* les *Patent pools*, précurseurs éventuellement à des mises dans le domaine public. Les incertitudes sont grandes, avec plusieurs types d'initiatives. Mais le principe est plutôt la mutualisation et la mise dans le domaine public.

Mme Audrey Aboukrat, doctorante à l'école de droit de l'université Paris I Panthéon-Sorbonne. Ma présentation portera sur les rapports entre médecine personnalisée et brevetabilité des gènes humains aux États-Unis. Comme cela a été évoqué, c'est une question d'actualité. Je vais retenir une acception large des brevets sur les gènes humains, comprenant d'une part les brevets qui portent sur les séquences d'ADN isolées et d'autre part les brevets qui portent sur les méthodes d'analyse ou de comparaison de ces séquences aux fins de diagnostic car ces deux types de brevets sont essentiels pour le sujet de la médecine personnalisée. L'un des champs privilégiés de développement de la médecine personnalisée est en effet celui de la pharmacogénomique qui a pour fonction de déterminer les variations de réactions des individus par rapport à des médicaments en fonction de leurs différences génétiques. Pour déterminer ces variations, il est nécessaire de procéder à des tests génétiques permettant aux médecins et aux chercheurs d'analyser et de comparer les séquences génétiques des individus concernés. Or, si ces tests et/ou les gènes impliqués dans l'affection ou la susceptibilité recherchée sont brevetés, alors l'utilisation des tests sans autorisation (licence d'exploitation) est de nature à constituer un acte de contrefaçon.

J'envisagerai les rapports entre médecine personnalisée et brevetabilité des gènes humains selon deux questions. D'une part, celle de la brevetabilité des « gènes » humains aux États-Unis, puisque telle est la question que vous m'avez

posée. Je m'interrogerai d'autre part sur le risque de blocage que les brevets sur les gènes peuvent constituer pour le développement d'une médecine personnalisée.

Posée à la section 101 du Patent Act américain, la brevetabilité d'une invention est définie en termes très généraux. C'est la jurisprudence américaine qui a façonné au fil du temps les éléments de définition du caractère brevetable ou non d'une création.

Dans le temps qui m'est imparti, il ne m'est pas possible de retracer toute l'évolution jurisprudentielle américaine relative à la question de la brevetabilité des gènes humains depuis le célèbre arrêt *Diamond v. Chakrabarty* rendu par la Cour Suprême des États-Unis en 1980 et qui a constitué le « terreau » de ce que l'on appelle généralement la « brevetabilité du vivant ». Car déjà dans cette décision existait en germe le principe de la brevetabilité des gènes humains. La Cour Suprême y faisait de l'intervention humaine un critère important de la brevetabilité d'une création, permettant ce faisant la brevetabilité de séquences génétiques isolées ou modifiées par l'homme et cela, même si les séquences génétiques considérées existaient telles quelles dans la nature, dans la mesure où une intervention humaine était nécessaire pour les obtenir.

Alors même que les États-Unis avaient été parmi les initiateurs de ce principe de brevetabilité des gènes humains, c'est contre toute attente qu'une affaire actuellement pendante devant la Cour Suprême de ce même pays pourrait être le siège d'un revirement de jurisprudence important sur la question. Il s'agit de l'affaire dite *Myriad Genetics* qui oppose l'AMP (Association for molecular pathology) parmi nombre de demandeurs et l'Office américain des brevets et des marques (USPTO) ensemble avec *Myriad Genetics*, défendeurs.

Comment en est-on arrivés là ?

Myriad Genetics détient sept brevets aux États-Unis, couvrant un grand nombre de revendications relatives aux gènes BRCA1 et BRCA2. Sont notamment revendiquées les séquences d'ADN isolées correspondant à ces gènes et à certaines altérations ou mutations qui seraient associées à une prédisposition aux cancers du sein et des ovaires. Sont également revendiquées des méthodes d'analyse ou de comparaison de ces séquences aux fins de diagnostic d'une telle prédisposition. Parmi les nombreuses revendications couvertes par ces sept brevets, trois types d'entre elles ont été mis en cause. Tout d'abord, des revendications portant sur les gènes humains isolés BRCA 1 et BRCA 2 ainsi que certaines altérations ou mutations de ces gènes qui pourraient être associées à une prédisposition aux cancers du sein et des ovaires. Ensuite, une revendication de procédé portant sur les méthodes d'analyse ou de comparaison des séquences BRCA 1 et BRCA 2 du patient avec les séquences d'un patient sain dans l'objectif d'identifier la présence d'altérations ou de mutations prédisposant le patient aux cancers du sein et des ovaires. Enfin, une revendication portant sur une méthode

d'identification de médicaments et de leur efficacité potentielle dans le traitement des cancers du sein et des ovaires.

En mars 2010, en première instance, le juge Robert Sweet invalide l'ensemble des revendications des brevets de *Myriad Genetics* sur le fondement de la section 101 du Patent Act¹. Pour ce faire, il distingue entre d'une part les revendications qui portent sur les séquences d'ADN isolées et d'autre part les revendications qui portent sur les méthodes de diagnostic.

S'agissant des séquences d'ADN, le juge Sweet a retenu qu'elles n'étaient pas suffisamment distinctes des séquences existant dans la nature. Se référant notamment à des affaires décidées au 19ème siècle, le juge explique que « la seule purification d'un produit de la nature ne suffit guère à transformer ce produit en invention brevetable ». Cette position est intéressante en ce qu'elle diffère de la position classique retenue en droit américain des brevets. La position classique consiste à analyser le gène comme un élément chimique et donc le seul fait de l'isoler du corps humain suffirait à le rendre brevetable, sous réserve du respect des autres conditions de brevetabilité. Le juge Sweet s'oppose à cette interprétation et considère que c'est la fonction biologique du gène qui est à prendre en considération pour juger de la brevetabilité, soit sa fonction en tant que porteur de l'information. Or, en l'espèce, la version isolée et la version « naturelle » des gènes BRCA 1 et BRCA 2 portaient toutes deux la même information génétique. Par conséquent, le juge Sweet a retenu que les revendications associées portaient sur des produits de la nature, exclus en tant que tels de la brevetabilité.

Sur les revendications relatives aux méthodes d'analyse et de comparaison des séquences d'ADN aux fins de diagnostic, ces méthodes ont également été jugées non brevetables. Le juge a retenu que celles-ci consistaient simplement en des opérations mentales abstraites n'impliquant aucune transformation physique, ne constituant rien de plus qu'une étape préparatoire de collecte des données. En ce sens, ces méthodes se trouvaient exclues de la brevetabilité.

La décision était donc plutôt sévère contre *Myriad Genetics* dont l'ensemble des revendications contestées a été invalidé. En particulier, la position du juge Sweet de retenir que les gènes humains et plus précisément les séquences d'ADN isolées des gènes BRCA 1 et BRCA 2 n'étaient pas brevetables en tant que telles aurait pu sembler être un combat perdu d'avance, tant le principe de brevetabilité des gènes humains est ancré dans la jurisprudence américaine. De fait, dans un arrêt rendu en juillet 2011, la Cour d'appel fédérale a cassé la décision rendue en première instance sur ce point. Si la Cour d'appel s'aligne sur

¹ Association for Molecular Biology, et al. v. United States Patent and Trademark Office, et al. (U.S. District Court - Southern District of New York, 29 mars 2010)

la décision du juge Sweet en ce qui concerne les méthodes d'analyse et de comparaison des séquences d'ADN aux fins de diagnostic (retenant que ces méthodes constituent une opération mentale abstraite et sont donc exclues de la brevetabilité), elle revient en revanche à la position classique en ce qui concerne la brevetabilité des gènes, analysant ces derniers comme des éléments chimiques et concluant à la brevetabilité des séquences d'ADN isolées revendiquées par *Myriad Genetics*.

Toutefois, l'hésitation jurisprudentielle qui s'est fait jour a été de nature à faire resurgir comme une question de principe, aux plans juridique et politique, la question de la brevetabilité des gènes humains aux États-Unis. En décembre 2011, l'Association pour les libertés civiles aux États-Unis (*American Civil Liberties Union*) et la Fondation Publique des Brevets (*Public Patent Foundation*) ont donc adressé une demande à la Cour Suprême visant à ce que la Cour d'appel fédérale revoit sa décision. Le 26 mars 2012, la Cour Suprême, soit la plus haute institution juridictionnelle américaine, a favorablement accueilli leur demande et a annulé la décision rendue par la Cour d'appel fédérale, lui ordonnant de revoir sa décision à la lumière d'une autre décision rendue par la juridiction suprême en mars 2012 dans une affaire *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories*².

Pourquoi, à la lumière de cette décision, s'interroger une troisième fois sur la brevetabilité des gènes humains ? Dans l'affaire *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories*, la Cour suprême s'était prononcée sur la validité de revendications portant sur une méthode d'optimisation de l'efficacité thérapeutique et de réduction de la toxicité associées à un traitement de troubles gastro-intestinaux. Pour trancher cette affaire, le juge Breyer, qui a écrit l'opinion majoritaire de la Cour suprême, a distingué entre une loi de la nature, non brevetable car elle constitue un phénomène naturel, et une application d'une loi de la nature qui, elle, est brevetable. En l'espèce, la méthode revendiquée visait à établir des corrélations entre les concentrations de certains métabolites dans le sang et la probabilité que le dosage du médicament se révèle inefficace ou trop toxique pour le patient. Le juge a déduit que de telles revendications ne suffisaient pas à transformer ces relations en application d'une loi de la nature. Ces simples corrélations tombaient ainsi dans la catégorie des lois de la nature.

Cette distinction entre une loi de la nature et l'application d'une loi de la nature est certes intéressante au plan de la brevetabilité, mais extrêmement complexe à mettre en œuvre. On comprend mieux pourquoi la Cour suprême a voulu que la décision de la Cour d'appel fédérale soit revue à la lumière de cette distinction pour trancher la question de la brevetabilité des gènes humains. En pratique cependant et comme cela était prévisible, l'impact de l'affaire *Mayo*

² *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc. (U.S. Supreme Court, 20 mars 2012)*

Collaborative Services sur l'affaire *Myriad Genetics* a été assez faible. En effet, dans l'affaire *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories*, les brevets en cause portaient sur une méthode de diagnostic ; il s'agissait donc de brevets de procédé. Or, dans l'affaire *Myriad Genetics*, les revendications qui posaient vraiment problème et dont l'appréciation opposait la première instance et la Cour d'appel fédérale portaient sur les séquences isolées d'ADN, soit un produit, et non sur les méthodes de diagnostic. La solution retenue dans l'affaire *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories* ne contrôlait donc pas la question de la brevetabilité des revendications relatives aux séquences d'ADN isolées dans l'affaire *Myriad Genetics*. Aussi la Cour d'appel fédérale a-t-elle retenu la même solution qu'initialement et confirmé que l'arrêt *Diamond v. Chakrabarty* servait de référence pour décider de la brevetabilité des séquences d'ADN associées aux gènes BRCA 1 et BRCA 2³. Plus précisément, la Cour d'appel fédérale maintient que les séquences d'ADN revendiquées ne constituent pas un produit de la nature mais plutôt résultent d'une intervention humaine. En effet, l'isolement des séquences d'ADN ne se limite pas à leur séparation de corps étrangers mais consiste également en une transformation des séquences en une entité moléculaire différente de celle qui existe dans la nature. En ce sens, la Cour d'appel fédérale a retenu que les séquences d'ADN revendiquées, quoiqu'obtenues à partir de produits existant dans la nature, résultaient de l'ingéniosité humaine et étaient donc brevetables.

En septembre 2012, la Fondation publique des brevets et l'Association pour les libertés civiles aux États-Unis ont demandé à la Cour suprême de se saisir de l'affaire véritablement pour réviser la solution retenue par la Cour d'appel fédérale. L'affaire *Myriad Genetics* est actuellement pendante devant la Cour Suprême qui entendra, le 15 avril prochain, les arguments oraux des multiples parties avant de rendre sa décision dans les mois qui suivent. Notons que le Gouvernement américain a pris position tout au long de l'affaire *Myriad Genetics* contre la brevetabilité des gènes humains. S'il est difficile de prédire la solution que retiendra la Cour Suprême, au moins est-il intéressant de constater que le monde judiciaire se ressaisit de la validité d'un principe – la brevetabilité des gènes humains – depuis vingt ans assis sur une construction politico-administrative, à savoir la pratique de l'USPTO (United States Patent and Trademark Office) qui est responsable de la délivrance de brevets dans ce domaine.

La deuxième question que j'annonçais concerne les risques de blocage, par les brevets sur les gènes humains, de la recherche en médecine personnalisée. En tant que juriste, je ne suis pas forcément la mieux outillée pour me prononcer, d'autant qu'en l'absence d'études de terrain sur cette question, il est difficile de trancher. Mais au moins peut-on dresser quelques constats.

³ *Association for Molecular Biology, et al. v. United States Patent and Trademark Office, et al. (U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit, 16 août 2012)*

Premier constat : aux États-Unis, 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. On peut citer Michael A. Heller et Rebecca S. Eisenberg qui ont théorisé à travers l'expression d'anticommons ce qu'ils estiment être un vrai risque de blocage de la recherche biomédicale par les brevets : appliquée au cas des gènes humains, cette position met en relief les dangers de brevets revendiquant de nombreuses fonctions de gènes et verrouillant de ce fait l'exploitation de ces fonctions par d'autres. Dans ce cas de figure, les incidences seraient néfastes pour les chercheurs en médecine personnalisée, dans le cadre notamment du séquençage du génome humain entier (lequel leur permet d'avoir accès à un plus grand spectre de l'information génétique d'un individu et de ses éventuelles variations pour déterminer avec plus de précision les relations entre la génétique et les réactions au traitement pour le personnaliser, l'adapter à l'individu). Si des brevets couvrent en effet l'ensemble des fonctions d'un gène humain, l'analyse et l'exploitation des variations du gène risque de constituer un acte de contrefaçon.

En contrepoint, d'autres auteurs estiment qu'un tel blocage n'est en rien écrit. Ils défendent la thèse selon laquelle de nombreux domaines (notamment celui des nouvelles technologies de l'information et de la communication) se caractérisent par un enchevêtrement de brevets conférant à leurs titulaires des monopoles étendus, ce qui n'empêche pas les concurrents d'avancer, notamment par le biais d'accords de licences croisées.

Si c'est effectivement bien le cas, on observera néanmoins que la multiplication des brevets sur les gènes peut entraîner d'importants coûts de transaction pour les opérateurs (s'informer des brevets délivrés et de l'étendue des monopoles conférés, déterminer la liberté d'exploitation laissée aux concurrents) et une fragilité importante pour tous ceux qui ne bénéficient pas de portefeuilles de brevets leur permettant de conclure des accords de licence leur permettant de continuer à travailler.

Deuxième constat : il est important de rappeler qu'aux États-Unis, comme en Europe, l'obtention d'un brevet est conditionnée à la vérification de plusieurs conditions : outre la mise en évidence d'une invention, il faut remplir un certain nombre de critères de brevetabilité, parmi lesquels le critère de l'applicabilité industrielle. Sur ce point, en 2001, l'Office américain des brevets et des marques (USPTO) a développé des directives pour l'examen des demandes de brevets sur des gènes humains, ajoutant des exigences pour la démonstration d'une applicabilité industrielle, laquelle doit désormais être spécifique, substantielle et crédible. Par exemple, il faut qu'aucune fonction du gène humain n'ait été identifiée auparavant pour que l'invention associée puisse être protégée par un brevet. Si davantage de recherches sont exigées pour identifier l'applicabilité industrielle de la séquence d'ADN identifiée, le brevet ne sera pas délivré. L'USPTO a donc ajouté des critères pour les seuls brevets sur les gènes humains,

afin d'éviter que les brevets délivrés ne soient trop larges. Cette position permet d'éviter que l'étude puis l'exploitation d'une autre fonction du même gène, et même sa brevetabilité, tombent dans la dépendance d'un premier brevet. C'est un garde-fou important.

Toujours dans cette voie, notons que dans le cadre de la réforme très récente du droit américain des brevets qui a eu lieu en 2011, le Congrès a demandé à l'Office américain de mener une étude sur les tests génétiques de diagnostic pour formuler des recommandations concernant des moyens efficaces de garantir l'indépendance de l'activité de diagnostic en présence de brevets sur les gènes et de licences exclusives. Cette étude, en cours de réalisation, permettra de mieux comprendre la relation entre les brevets sur les gènes et les licences exclusives sur des tests génétiques d'une part et l'activité de diagnostic destinée à permettre au patient d'obtenir un second avis, indépendant de celui fourni par le test génétique protégé, d'autre part. Cette étude apportera sans doute des éléments de réflexion sur la question de savoir si les brevets sur les gènes ou les licences exclusives associées à des tests génétiques sont susceptibles de limiter l'accès des patients aux activités de diagnostic protégées.

Débat

Pr Philippe Amouyel. J'ai une remarque et une question. On n'a parlé que de la brevetabilité du génome. Notre séance est consacrée à la médecine personnalisée. Donc qu'en est-il de tous les diagnostics d'autre nature ? Si la séquence complète du génome se diffuse et se démocratise, parce que le prix baissera de façon absolument drastique, et que chacun pourra obtenir une séquence complète, et si les patients utilisent cette séquence avec leur médecin pour savoir si on trouve telle ou telle mutation, comment peut-on défendre un brevet ? Comment peut-on réclamer les droits du brevet ?

Mme Elisabeth Thouret-Lemaître. Je ne comprends pas votre deuxième point.

Pr Philippe Amouyel. Si l'on prend l'exemple de *Myriad Genetics*, aujourd'hui des sociétés interdites en France, mais qui ont pignon sur rue sur le web et pratiquent des diagnostics de BRCA1, BRCA2, ne me semblent pas payer quelque redevance que ce soit à *Myriad Genetics*.

Mme Elisabeth Thouret-Lemaître. J'ignore si *Myriad Genetics* exerce une surveillance totale de ce qui se passe.

M. Philippe Amouyel. C'est un exemple, mais il y en a des centaines d'autres. Ainsi sur le diabète existe-t-il plus de 60 gènes testables et sur Alzheimer on arrive à 25. Il y en a vraiment beaucoup. Cela va nécessiter une surveillance globale. Comment protéger ces découvertes ?

Mme Elisabeth Thouret-Lemaître. Si *Myriad Genetics* le juge utile, je pense qu'elle poursuivra en contrefaçon. Mais elle attend surtout une décision très importante aux États-Unis, pour voir ce qu'elle peut faire. En Europe, il y a déjà eu une limitation très importante de ces revendications de brevets. Je pense que la surveillance est en cours et que peut-être on attend un peu. Il existe peut-être des accords qu'on ignore, des licences, même pas chères.

M. Maurice Cassier. Je pense qu'en Europe, *Myriad Genetics* s'est vu rétablir partiellement ses brevets en 2008 par l'Office européen des brevets. Mais ce rétablissement est très problématique. L'application des revendications est très difficile à faire, puisque c'est un certain type de mutations qui a été reconnu, et que pour pouvoir reconnaître ce type de mutation, il faut déjà pratiquer le test. Il faut voir aussi qu'en Europe, *Myriad Genetics* n'a rien réclamé, n'a poursuivi personne. Pourquoi? Parce qu'il y a eu un mouvement social extrêmement important de la part des professionnels de santé, des instituts anti-cancéreux, des hôpitaux, des laboratoires publics, des sociétés de génétique qui ont refusé ces brevets. Et donc *Myriad Genetics* ne poursuivra personne en Europe. En plus, il y a la menace d'une éventuelle licence obligatoire. Donc ils ne feront rien.

Aux États-Unis, s'il s'avère qu'un des acteurs concentrait un grand nombre de tests, des industriels pourraient éventuellement décider d'aller le voir. Ils ne s'en sont pas privés dans le passé, en allant voir un certain nombre de laboratoires hospitaliers pour demander la fermeture de leur service de tests ou pour leur imposer des licences.

Mme Audrey Aboukrat. Je souhaiterais répondre à la première question du Pr Philippe Amouyel. Il est vrai que notre propos concernait essentiellement les brevets sur les gènes, mais effectivement il y a d'autres types de brevets qui peuvent intéresser la médecine personnalisée. Aux États-Unis, des brevets ont été délivrés pour des médicaments « ethniques » et « raciaux ». C'est notamment le cas du BiDil, un médicament censé traiter l'insuffisance cardiaque et spécifiquement destiné à la population afro-américaine aux États-Unis. D'autres brevets sont donc susceptibles d'être associés à la médecine personnalisée, en sus des seuls brevets sur les gènes humains.

Mme Cécile Tharaud. Pour répondre à la question du Pr Philippe Amouyel, on demande nombre de licences à des sociétés américaines de services de diagnostic sur des séquences de gènes. Ces sociétés affichent, y compris dans la documentation financière, que 30 % à 60 % de leur marché potentiel, notamment européen, est « cannibalisé » par les structures hospitalières. Elles l'affichent d'autant plus tranquillement qu'il leur faudrait attaquer en contrefaçon, si tant est

qu'une telle approche soit éthiquement recevable, autant de centres hospitaliers que de services pratiquant le diagnostic. Donc économiquement, ce n'est pas possible. Un lien s'est fait naturellement entre les équilibres économiques et un certain nombre de questions éthiques.

M. Vincent Fert, directeur général de Qiagen Marseille. En tant que représentant de l'industrie, je voudrais défendre les brevets sur le diagnostic. Pour un industriel, un brevet, c'est une façon de maîtriser son retour sur investissement. C'est le principe, que ce soit pour un médicament, les technologies de l'information, ou dans d'autres secteurs industriels. En ce qui concerne un test de diagnostic, la question est de savoir s'il nécessite un investissement particulier pour être utile au patient. Le débat ne portait pas sur ce point-là et donc et je voudrais le recentrer. On a l'impression qu'un test de diagnostic, une séquence par exemple, s'apparente à une suite de mots, et on imagine que Gutenberg aurait breveté l'impression. Mais en réalité ce n'est pas du tout cela. On ne peut pas breveter une suite de signes pour ensuite récupérer des royalties sur le dos des systèmes de santé.

En tant qu'industriels, nous développons des tests, nous démontrons leur validité clinique, nous explorons leur sensibilité, leur spécificité, nous regardons quel est le taux de faux positif et de faux négatif. Un faux négatif pour des mutations EGFR, c'est un manque de chance pour un patient. Nous insérons ces tests dans des systèmes automatisés de façon à ce qu'ils puissent être utilisés à des coûts raisonnables par le système de santé. On nous demande, à juste titre, notamment aux États-Unis, de démontrer ces performances dans des essais prospectifs. On se rapproche du coût de développement du médicament. C'est pourquoi je pense qu'attaquer le droit des brevets sur le diagnostic est dangereux pour l'innovation et pour le patient.

Pr. Philippe Amouyel. Les points qui ont été évoqués ne sont pas de cette nature. Aujourd'hui, vous pouvez envoyer de l'ADN au *Beijing Institute of Technology* à Pékin, ils le séquenceront, moyennant un coût qui n'est pas encore raisonnable, mais qui le sera bientôt. Je l'aurai donc à ma disposition, en tant qu'individu, et j'irai consulter mon médecin. Donc l'acte du diagnostic que vous avez évoqué sera finalement dilué. Quel sera le poids du brevet déposé sur la maladie d'Alzheimer par exemple, par rapport à quelqu'un qui aura sa séquence et qui ira directement lire cela sur son ADN pour 100 dollars et un micro-ordinateur ?

M. Vincent Fert. Est-ce nouveau ? Est-ce inventif ? Cela peut-il être appliqué industriellement ? Je crois que le droit des brevets est extrêmement bien fait de ce point de vue-là.

M. Alain Claeys. L'interprétation du droit des brevets sur le vivant est assez complexe. C'est pour la raison de tous ces débats aux États-Unis ou en Europe. Quand vous analysez les alinéas dans la directive européenne, de

nombreux spécialistes expliquent qu'on peut y trouver une contradiction entre un alinéa et un autre. Ce n'est pas si évident que cela, et je comprends votre préoccupation.

Mme Cécile Tharaud. D'une façon générale, la valeur du brevet correspond à la valeur ajoutée que le brevet apporte. Le brevet de gène de la maladie d'Alzheimer est intéressant, parce qu'on a une potentialité de développer de la thérapeutique derrière ; ce n'est pas seulement intéressant parce que la séquence est jolie à regarder.

Mme Elisabeth Thouret-Lemaître. Ce sont les revendications dont j'ai parlé dans la deuxième partie de mon exposé : les substances pour le traitement avec biomarqueur. Comment distingue-t-on le groupe de patients par rapport au groupe de patients antérieur, s'il y a eu un groupe de patients antérieur ?

**QUATRIEME TABLE RONDE :
AVEC QUELS MODELES DE RECHERCHE-DEVELOPPEMENT ?**

Pr Gilles Bouvenot, président de la commission de la transparence, membre du collège de la Haute Autorité de Santé (HAS). Je vais m'exprimer au nom de la Haute Autorité de Santé (HAS), mais également au nom de l'Académie nationale de médecine comme prévu. Je crains d'avoir à donner pour cette dernière table ronde quelques petits coups de canif dans le conte de fée dont on nous parle depuis le début de cette audition. Malheureusement, je n'ai pas pu entendre les préliminaires.

M. Alain Claeys. On a aussi été critique ! (à l'assistance) Avez-vous eu l'impression d'entendre un conte de fée, pour ceux qui étaient là ce matin ? (réprobation) Non.

Pr Gilles Bouvenot. Je vais peut-être requalifier mon sujet en parlant de l'expérience de l'évaluation des thérapies ciblées, et uniquement des thérapies ciblées, par la HAS, entre 2002 et 2013. Cette expérience porte sur 18 produits⁴. À propos de ces 18 produits, la commission de transparence n'a donné d'avis défavorable au remboursement en matière de thérapie ciblée qu'une seule fois, pour l'un de ces produits dans le cadre d'un traitement du cancer métastaté du pancréas, au motif que la performance thérapeutique ne consistait qu'en une prolongation de la survie moyenne de trois semaines par rapport au comparateur. Ce produit a d'ailleurs été admis dans une autre indication.

La commission de transparence de la HAS n'effectue qu'une l'évaluation médico-technique. D'une certaine manière, il faut se réjouir de l'indépendance dans notre pays, entre l'évaluation médico-technique pure, que je représente aujourd'hui, et l'évaluation médico-économique. Ce n'est pas le cas dans d'autres pays. 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.

⁴ Voir tableau ci-après.

Tableau récapitulatif des spécialités dites « thérapies ciblées » évaluées par la CT de janvier 2002 à mars 2013

Spécialité (dci)	Indication	cible	SMR	ASMR	Population cible
ADCETRIS (Brentuximab vedotin)	Traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte : 1. après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou 2. après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement. ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.	Antigène CD 30	Important	ASMR III dans la prise en charge du lymphome hodgkinien CD30 positif	245 à 275 patients par an
CAPRELSA vandetanib	cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique.	Mutation RET positive	Important	IV	70 à 130 patients par an
ERBITUX (cetuximab)	Traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) • en association avec une chimiothérapie, • en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.	Gène KRAS	Important	- V en 1ère et 2ème ligne métastatique - IV en 3ème ligne métastatique	7 400 à 12 300 patients par an pour toutes les lignes
GLIVEC (imatinib)	- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie positif - Tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive	- le Chromosome Philadelphie positif dans LMC - présence du KIT (CD117) pour les GIST	Important dans toutes les indications	- I dans LMC phase chronique et II dans les autres phases - I GIST métastatique - III dans le cadre du traitement adjuvant du GIST	LMC : 500 patients par an GIST : 500 à 600 patients par an
HERCEPTIN (trastuzumab)	- traitement adjuvant du cancer du sein avec HER positif - traitement néoadjuvant du cancer du sein avec HER positif	Surexpression du gène HER2	important	- I dans le traitement adjuvant - IV en traitement néoadjuvant	735 à 1 712 patients par an
IRESSA (géfitinib)	cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations	Mutation du gène EGFR	Important	- V en 1ère ligne métastatique	5 600 patients par an.

	activatrices de l'EGFR-TK			- IV en 2ème ou 3ème ligne métastatique	
MABTHERA (rituximab)	Lymphome non-hodgkinien CD20 positif	Gène CD 20	Important	ASMR I	5 900 patients par an
TARCEVA (erlotinib)	Cancer du poumon avec mutation du gène de l'EGFR	Gène EGFR	important	IV en première ligne de traitement du cancer pulmonaire métastatique	2 300 à 3 200 patients par an
Spécialité (dci)	Indication	cible	SMR	ASMR	Population cible
SPRYCEL (dasatinib)	LMC à chromosome Philadelphie positif	Chromosome Philadelphie	Important en seconde intention SMR insuffisant en 1ère intention (tolérance : cancers secondaires)	II en phase chronique de la LMC I en phase accélérée ou blastique Sans objet	150 à 200 patients par an Sans objet
TARCEVA (erlotinib)	Cancer du poumon avec mutation du gène de l'EGFR	Gène EGFR	important	IV en première ligne de traitement du cancer pulmonaire métastatique	2 300 à 3 200 patients par an.
TASIGNA (nilotinib)	LMC à chromosome Philadelphie positif	Chromosome Philadelphie	Important en 2ème intention SMR important en 1ère intention	II en phase chronique de la LMC I en phase accélérée ou blastique ASMR IV	100 patients par an. 600 à 1200 patients par an.
TYVERB	- cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en échec au trastuzumab - cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) sans échec au trastuzumab	Surexpression du gène HER2	Important dans les 2 indications	ASMR III en cas d'échec au trastuzumab ASMR V en situation de non échec au trastuzumab	4 000 et 4 800 patientes par an. 100 à 500 patientes par an
VECTIBIX (Panitumumab)	cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage)	gène KRAS		ASMR V	11700 à 14000 patientes par an
ZELBORAF (vemurafenib)	Mélanome métastatique avec mutation BRAF V600	Gène BRAF	Important	ASMR III	1 200 patients par an

XALKORI (crizotinib)	Cancer du poumon non à petites cellules anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif	Mutation ALK	Important	ASMR III	630 patients par an.
KALYDECO (ivacaftor)	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation CFTR-G551D)	Mutation G551D du gène CFTR	Important	ASMR II	Maximum 80 patients
NEXAVAR (sorafenib)	- Carcinome hépatocellulaire - Carcinome rénal	Inhibiteur tyrosine kinase et anti angiogène	Important Important	ASMR IV ASMR II	1 500 patients 3 400 patients par an
AVASTIN (bevacizumab)	- Cancer colo-rectal - Cancer du sein - Cancer du rein - Cancer Poumon petites cellules avancé ou métastatique - Cancer de l'ovaire	Anti VEGF	Important Faible Important Important Important	ASMR II ASMR IV ASMR V ASMR IV ASMR V ASMR IV	18 000 patients par an 3 300 patients par an --- 5 500 patients par an 6 500 à 6 900 patients par an 3 460 patients par an
JAKAVI (ruxolitinib)	Splénomégalie myéloïde	Inhibiteur JAK / SAT	Important	ASMR III	500 patients par an
SUTENT (sunitinib)	- Tumeur neuro-endocrine pancréas - Cancer du rein avancé - Tumeur stromale G.I.	Anti angiogène	modéré Important Important	ASMR V ASMR III ASMR II	170 patients par an 5 440 patients par an 230 patients par an

Les 18 produits représentant concernant des thérapies ciblées ne sont pas tous accompagnés. D'ailleurs le mot « test compagnon » m'a toujours posé problème. Le test compagnon, pour la commission de la transparence de la HAS, c'est le test quasiment fourni par l'industriel dans le cadre d'un kit, afin de permettre la bonne identification du patient présentant la cible. Or ce que la commission observe dans les dossiers, c'est l'existence d'une cible, et par conséquent l'existence d'un produit qui a été mis au point pour toucher la cible. Il ne m'appartient pas de faire cette différence, peut-être byzantine, entre le test compagnon et tout simplement l'existence d'un biomarqueur mis en évidence et qui est utilisé.

Quel est le conte de fée ? On présume d'une meilleure efficacité de ces produits, et on comprend très bien pourquoi. On présume de leur meilleure tolérance, ce qui reste à discuter, j'y reviendrai. On présume éviter grâce à eux de prescrire des traitements inutiles, et alors là on en est à peu près certain, et par conséquent, d'imposer un certain nombre d'effets indésirables, superfétatoires, à des patients. Mais il faut nuancer, en rappelant que tant que ces produits ne seront pas des produits de première ligne, -à supposer qu'ils le deviennent rapidement-, ils interviennent soit en deuxième ligne chez des patients ayant déjà subi les méfaits des chimiothérapies, ou en association avec des chimiothérapies, et on aboutit alors à une sommation des effets indésirables.

Enfin, probablement parce que le traitement est bien ciblé, et que ne reçoivent le traitement que ceux qui sont susceptibles d'y répondre, on arrive probablement, dit-on, et c'est l'élément essentiel du conte de fée, à un coût diminué pour la solidarité nationale. En tant que citoyen, je n'en suis pas persuadé. Pour l'instant, l'objectif est que les thérapies ciblées entrent dans le cadre de ce que nous appelons très improprement la « soutenabilité », c'est-à-dire la possibilité de s'offrir ces produits, et ce, de manière pérenne. J'évoque évidemment la solidarité nationale.

Quelques notions en termes d'efficacité. La commission de transparence a pour mission de noter les produits. Elle note leurs progrès thérapeutiques de 1 à 5 : 1 pour un progrès majeur. 5 pur une absence de progrès. Sur les 18 produits que nous avons évalués, seuls 3 d'entre eux ont eu la note 1, c'est-à-dire progrès majeur. Ainsi pour les 15 autres produits, le progrès, le bénéfice, est assez minime. Il est quelquefois très notable, mais enfin, il n'est pas toujours très important. La prolongation de survie est de l'ordre de deux à trois mois. Notez bien que nous sommes confrontés à un problème : la plupart des dossiers ne nous donnent pas d'idée sur le gain véritable de prolongation de la vie des patients, mais seulement de la survie sans progression.

Ces produits ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) de caractère un peu mixte, à la fois une AMM d'organe et une AMM de cible. Deviendra-t-elle un jour une AMM ubiquitaire de cible ? C'est possible, mais

nous n'en sommes pas là. Nous en sommes encore à la mixité. Par ailleurs, ces dossiers montrent que la plupart des essais qui ont conduit ces produits à l'AMM ont été interrompus par des comités scientifiques ou des comités d'éthique, considérant qu'à partir d'un certain moment, il n'y avait pas lieu de poursuivre l'essai, et que les patients qui n'étaient pas dans le bon groupe, c'est-à-dire dans le groupe thérapie ciblée, auraient une perte de chance en poursuivant leur participation à l'essai. Pour nous, évaluateurs, ceci obère de manière très notable ce que nous pensons de la qualité des produits et très probablement, sous-estime, on peut l'imaginer et on l'espère, leur efficacité. Cette efficacité est loin d'être aussi importante que le concept pourrait le laisser présager. Nous en sommes absolument désolés, mais c'est ainsi.

Et puis il y a des résistances. Nous les observons aussi bien en cours d'essais que dans la vie réelle. Nos amis scientifiques, des sciences fondamentales, de la génétique, de la génomique, savent bien quelles sont les grandes causes de ces résistances, pas seulement l'existence de cellules stromales qui entourent la cellule cancéreuse, mais aussi peut-être, et c'est là le problème, l'existence d'autres cibles, sur lesquelles on n'intervient pas, et qui pourraient interférer avec la cible sur laquelle on intervient. Soyons humbles, nous observons un certain nombre de biomarqueurs prédictifs, mais la plupart du temps, nous le savons bien, il faudrait des « polymarqueurs », et on n'en dispose pas. Outre qu'on n'intervient pas sur eux, il est probable que certains interfèrent dans le mauvais sens avec ceux sur lesquels on intervient.

Une autre réflexion qu'on peut faire quand on évalue des thérapies ciblées, c'est qu'on aimerait que pour ces thérapies ciblées, comme pour tout traitement onéreux, on dispose de règles d'arrêt précises. Quand doit-on arrêter le traitement ? Quand doit-on penser qu'il n'y a pas lieu de le poursuivre et que le patient n'en tire plus de bénéfices, mais seulement des effets indésirables non négligeables ? On aurait pu croire que les effets indésirables des thérapies ciblées seraient moins importants, moins graves, que les effets indésirables des chimiothérapies, mais ce n'est pas le cas.

Mes sources dans le domaine sont aussi celles dont sont issues les publications de l'INCa, et l'INCa, à juste titre, comme nous, se préoccupe des effets indésirables encore inconnus. Il n'est probablement pas anodin d'introduire dans l'organisme des substances qui agissent sur un récepteur, sur une cible que nous connaissons, mais probablement aussi sur d'autres que nous n'avons pas identifiées, et dont les effets à long terme pourraient être préoccupants. Je ne parlerais pas de bombe à retardement. Ce ne serait pas un coup de canif, ce serait un coup de poignard, et je n'en suis pas là. Mais méfions-nous. Il faut exercer une surveillance, probablement prolongée si tant est que ce type de patients puisse bénéficier une surveillance prolongée quand on prescrit ces thérapeutiques.

Tout n'est donc pas rose dans le domaine des résultats des thérapies ciblées, parce que le profilage des patients est encore insuffisant. Mais il est permis de penser que des progrès arriveront, que des associations de thérapies ciblées verront le jour et se posera le problème de la prise en charge par la solidarité nationale de traitements ciblés associés. On n'en restera pas seulement au traitement avec son test compagnon. On en viendra à un ou deux traitements ciblés associés, avec évidemment les éventuels tests compagnons.

Telle est l'expérience de l'évaluation de ces médicaments. Nous la prenons très au sérieux, nous tentons, autant que faire se peut, de permettre la mise à la disposition aux patients de ces médicaments. Il n'y a pas, dans les avis de la commission de transparence, la moindre arrière-pensée médico-économique. Non pas qu'il ne faille pas en avoir une, mais il n'appartient pas à la commission de transparence de la HAS d'en avoir. Ainsi pour ce qui concerne la France, nous n'avons pas à rougir : 18 médicaments présentés, 18 acceptations. Alors bien sûr, comme les notes que nous attribuons ne sont pas toujours très valorisantes, il en résulte qu'en aval de nous, les négociations de prix par le comité économique des produits de santé peuvent être difficiles, pour ne pas dire très difficiles.

En tout cas, l'objectif de l'évaluation par la commission de transparence est de donner à ces produits la note qu'ils méritent, ni plus, ni moins, sans se préoccuper, en aucune manière, des conséquences économiques, ou comptables, de nos avis.

M. Alain Claeys. Cette intervention est importante. Certains veulent-ils réagir ? Non. Alors continuons.

Pr François Ballet, président du comité R&D de Medicen Paris région. Je traiterai des modèles d'organisation qu'on peut proposer pour favoriser le développement de la médecine personnalisée. Mon propos sera orienté du point de vue des industriels. Il est important de rappeler que le champ de la médecine personnalisée est extrêmement vaste. Il y a l'aspect médicament mais aussi l'aspect détermination de facteurs de risque chez le sujet sain pour permettre de mettre au point des stratégies de prévention adaptées et individualisées, et de pouvoir faire un diagnostic précoce, voire ultra-précoce dans les populations à risque qu'on aura ciblées. On a également la possibilité de stratifier les malades pour mieux déterminer leurs facteurs de risque, leurs facteurs de gravité et enfin la possibilité de déterminer la meilleure molécule pour le patient, en termes d'efficacité et de toxicité.

Deuxièmement, j'évoquerai les bases de la susceptibilité individuelle, qui expliquent mieux les différents types d'activité qu'on doit inclure pour développer cette activité. Prenons par exemple le problème de la toxicité du médicament, les effets secondaires. On sait que l'un des problèmes majeurs actuellement dans le cadre du développement des médicaments est la toxicité idiosyncratique, la toxicité rare, qu'on n'est pas capable de détecter, ou très

difficilement, dans les essais cliniques. Sur l'animal, c'est impossible à détecter. Très souvent, cette toxicité, compte tenu de sa très faible incidence, n'apparaît que lorsque la molécule est sur le marché.

Il est extrêmement frustrant, pour un laboratoire pharmaceutique qui développe une molécule très active, d'être obligé d'arrêter son développement en raison d'un effet indésirable chez 1 % ou 2 % des patients, alors que chez 98 % des patients, la réponse est très bonne et la tolérance est parfaite. On perçoit bien l'intérêt de détecter à l'avance les patients à risque, afin de les exclure du traitement. On connaît mieux les bases de cette susceptibilité. Dans un premier temps, on a pensé que les facteurs génétiques pouvaient l'expliquer. On s'aperçoit maintenant que ce n'est pas le cas. Les polymorphismes génétiques peuvent expliquer une partie très faible de cette susceptibilité, mais le reste de la susceptibilité dépend de facteurs externes, environnementaux, particuliers à l'hôte, la maladie sous-jacente, son immunité, son microbiote intestinal, *etc.*

Pour pouvoir prédire le risque *in fine*, il faudrait non seulement des tests biologiques, mais également d'autres paramètres, bien plus difficiles à maîtriser, et aussi des algorithmes permettant réellement de prédire le risque. Ce qui paraissait relativement simple au début, quand on a pu séquencer le génome, est en réalité bien plus complexe. La toxicité des médicaments est un bon exemple. C'est exactement la même chose pour la susceptibilité des maladies. La maladie apparaît lorsqu'il y a une convergence de facteurs individuels, génétiques, mais également environnementaux, externes, *etc.*

Ces données permettent de comprendre deux notions importantes. Si l'on veut encourager le développement de la médecine personnalisée, premièrement, il faut favoriser les approches multidisciplinaires, rapprocher de nombreuses compétences permettant de développer vraiment une approche de médecine translationnelle, c'est-à-dire multidisciplinaire, centrée sur le malade, en rapprochant les chercheurs, les cliniciens et les industriels. C'est un élément extrêmement important pour aborder des problématiques aussi complexes que celle-là.

Deuxièmement, on s'aperçoit que le champ industriel et les industries qu'il est nécessaire de mobiliser pour développer des projets de médecine translationnelle, sont finalement extrêmement divers. Sans diagnostic, on ne peut pas faire de médecine personnalisée, mais il est des domaines industriels auxquels on ne pense pas forcément, et qui sont également extrêmement importants.

Par exemple, au niveau du dispositif médical, l'une des formes particulières de la médecine personnalisée, est d'être capable d'adapter un les doses d'un traitement, aux paramètres de logique du patient. Le pancréas artificiel, qui est un système permettant de délivrer des doses d'insuline parfaitement adaptées à la glycémie du patient, est une approche thérapeutique de médecine personnalisée. Les industries qui développent ces systèmes ne sont ni les

laboratoires pharmaceutiques traditionnels, ni les laboratoires de diagnostic, mais les laboratoires de dispositifs médicaux. Les technologies de l'information et de la communication, et l'e-santé sont aussi très importantes pour le développement de la médecine personnalisée. Il en va de même pour les d'algorithmes prédictifs de risques, c'est encore une autre industrie qui devra les développer.

La chirurgie personnalisée est en train de se développer, c'est un domaine auquel on ne se réfère pas. À l'IRCAD (Institut de recherche contre les cancers de l'appareil digestif à Strasbourg), on développe des méthodes d'imagerie virtuelle permettant d'étudier, avant d'opérer l'anatomie spécifique, la vascularisation de du foie par exemple du patient, de façon à pratiquer des hépatectomies réglées bien plus précises qu'avant. L'imagerie médicale, et l'industrie du numérique, sont extrêmement importantes pour développer ces approches.

Un autre domaine industriel auquel on ne pense pas est celui de l'industrie agroalimentaire. Un concept assez révolutionnaire est en train de se développer actuellement, c'est le microbiote intestinal comme facteur prédictif de maladie et en même temps comme paramètre important susceptible de moduler l'immunité. La flore intestinale de chaque personne est différente. On s'aperçoit qu'en fonction de sa composition, on peut être sensible à telle ou telle maladie. Cela peut donc constituer non seulement un biomarqueur de risque, mais on peut imaginer qu'en modulant ce microbiote intestinal, on pourra éventuellement prévenir l'apparition de certaines maladies, voire éventuellement les traiter.

Or le développement de probiotiques, c'est-à-dire d'agents alimentaires susceptibles de modifier la flore intestinale, particulière à chaque malade, est une approche qui est actuellement développée par *Danone Research*, dont le centre de recherche est en région parisienne, en collaboration avec l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), dans le cadre de grands projets européens. Ce sont également des approches de médecine personnalisée extrêmement intéressantes.

Je représente le pôle Medicen Paris région, un pôle de compétitivité qui a pour objectif de fédérer les différents acteurs de l'innovation dans une région donnée. Un pôle de compétitivité est un acteur très important pour développer la médecine personnalisée, parce qu'il est précisément capable, et c'est son objectif, de rapprocher les différents acteurs de la recherche, les chercheurs académiques, les cliniciens, les industriels grands et petits, et également de rapprocher différents champs industriels qui n'ont pas forcément l'habitude d'échanger.

Au moment où la médecine personnalisée s'est développée, il n'était pas si simple de faire discuter le monde du diagnostic avec le monde de la pharmacie, le monde de la pharmacie avec l'industrie du dispositif médical, ou des technologies de l'information et de la communication, ou avec l'industrie agroalimentaire. En réalité, on s'aperçoit que c'est la mise en réseau de tous ces

mondes qui permettra de parvenir à des solutions innovantes, pour vraiment réaliser la révolution de la médecine personnalisée. Ils représentent des opportunités de *business*, de création et développement d'entreprises extrêmement importants, très largement au-delà du cercle classique de la médecine personnalisée qui est celui du médicament et de la pharmacogénétique.

M. Alain Claeys. Pr Gilles Bouvenot, on voudrait avoir une précision sur le problème de notation. Quel est l'objet de la notation ? Vous avez dit de 1 à 5. Mais lorsque vous analysez un test, soit il est efficace, soit il ne l'est pas, soit il comporte des risques, soit il n'en comporte pas, soit on le met sur le marché, soit on ne peut pas. Cela ne sert pas uniquement à fixer un prix.

Pr Gilles Bouvenot. Nous ne revenons jamais sur les autorisations de mise sur le marché (AMM) qui ont été octroyées à ces produits, quelques mois auparavant, par l'EMA (Agence européenne des médicaments). Il n'en est pas question et ce n'est pas notre mission. Il nous est demandé essentiellement trois choses. La première, c'est de préciser l'intérêt thérapeutique du nouveau médicament, en le classant dans l'une des catégories suivantes : intérêt thérapeutique important, modéré, faible ou insuffisant. On ne peut proposer au remboursement des produits d'intérêt thérapeutique insuffisant.

Nous quantifions donc cet intérêt thérapeutique, en sachant que le taux de remboursement est corrélé au niveau d'intérêt thérapeutique attribué (important, modéré, *etc.*) À noter toutefois qu'en ce qui concerne les thérapies ciblées, sur les 18 produits, 17 produits tiennent au cancer et aux hémopathies malignes et un tient à la mucoviscidose. Il s'agit donc d'affections de longue durée dont la prise en charge par la solidarité nationale est de 100 %.

Notre deuxième mission est au moins aussi importante, en particulier pour les thérapies ciblées, puisqu'il nous revient de dire quels progrès ces nouveaux produits apportent par rapport à ceux dont on dispose déjà. Pour ce faire, nous attribuons une note de progrès thérapeutique allant de 1 à 5. 1 : c'est un progrès majeur, une vraie révolution thérapeutique comme, par exemple l'a été le Glivec dans la leucémie myéloïde chronique. Et quand nous attribuons 5, c'est qu'il n'y a pas de progrès thérapeutique.

La fixation du prix, à la suite de négociations entre les firmes et le comité économique des produits de santé (CEPS), dépend d'un certain nombre de facteurs, dont le niveau de note que nous avons attribué. Le Comité économique des produits de santé est le seul à pouvoir vous dire la pondération qu'il accorde à la note donnée par la commission de la transparence dans le contexte général de fixation des prix. En matière de thérapies ciblées, seuls 3 produits sur les 18 examinés, ont été qualifiés de progrès majeurs, avec la meilleure note.

Enfin nous avons une troisième mission, non négligeable elle aussi. Les pouvoirs publics nous demandent en effet de déterminer la population cible des patients justiciables des nouveaux traitements. Il nous revient donc de déterminer si tel nouveau produit va intéresser 200, 500, 1 000 ou 10 000 patients. À la lecture de la liste des populations cibles, on voit qu'elles dépassent rarement quelques milliers de patients. Dans le cadre d'accord prix-volume entre les pouvoirs publics et les firmes pharmaceutiques, cette estimation a son importance sur la fixation du prix.

M. Alain Claeys. Quand vous proposez la note 5, proposez-vous aussi le déremboursement ?

Pr Gilles Bouvenot. Non : en matière de progrès thérapeutique (ASMR), la note 5 indique seulement que le produit n'apporte pas de progrès et ne doit donc pas être à l'origine de surcoût par rapport aux produits qui existent déjà. Encore une fois, j'ai occulté délibérément la première partie de notre mission liée à l'intérêt thérapeutique, considérant qu'elle n'est pas vraiment concernée dans le cadre des traitements ciblés, qui pour l'instant, touchent les malades ayant un cancer ou une mucoviscidose. Ces produits, il les leur faut, sauf si évidemment ils avaient obtenu des AMM indues, ce qui n'est jamais arrivé. C'est la note de progrès thérapeutique, – celle que vous lisez quelquefois dans la presse sous le nom d'amélioration du service médical rendu (ASMR) – qui compte. C'est elle qui a de l'influence sur la fixation du prix et influe aussi ceux qui lisent les avis de la HAS. Quand un produit a obtenu la note 1, cela signifie qu'il est un progrès majeur. Quand il a eu 5, cela signifie qu'il n'est sûrement pas le meilleur.

M. Pierre Attali, directeur général délégué, stratégie & affaires médicales, BioalliancePharma. Combien de produits ont eu les ASMR notées 5, quel en est le pourcentage ? Finalement, comme vous l'avez expliqué fort justement, l'ASMR est très fortement reliée au prix. Pour faire simple, avec une ASMR 5, vous n'avez pas de prix, et tout le coût de votre développement tombe à l'eau.

Pr Gilles Bouvenot. Il est extrêmement difficile de répondre à la question que vous me posez. Pourquoi ? Je vais être bref, mais j'aimerais être clair. Il est fait de nos avis un certain nombre d'usages que nous ne contrôlons pas. Je vais prendre un exemple trivial : en fonction des notes que nous attribuons, les produits peuvent être ou pas inscrits sur la liste en sus. Mais il nous faut absolument résister à l'idée que si nous ne donnons pas une très bonne note à tous ces produits, il y aura quelques difficultés dans les négociations de prix ultérieurement. Nous devons rendre des avis purement scientifiques.

Une mission médico-économique a été attribuée à la HAS. Le Parlement nous a fixé le seuil du 1^{er} septembre 2013 pour rendre désormais un double avis pour ce type de produits : un avis de la commission de la transparence qui ne sera que médico-technique et un avis d'une commission médico-

économique. Les deux avis iront conjointement au comité économique des produits de santé.

Votre question c'est probablement : quand la commission de la transparence attribue une ASMR de niveau 5, le produit est-il mort ? Je ne le crois pas. Quand on donne une ASMR 5, c'est-à-dire pas de progrès thérapeutique, le code de la sécurité sociale est clair. Quand la commission de transparence n'attribue pas une note de progrès, autrement dit quand elle donne 5, l'introduction du médicament est possible, mais elle doit induire des économies pour l'assurance maladie. Pour ce type de produits, quand nous donnons 5, cela signifie que l'industriel ne pourra pas exiger un surcoût par rapport à la concurrence, mais je ne suis pas sûr que le prix fixé l'empêche de le mettre à la disposition des patients.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Nous allons poursuivre avec le Pr Philippe Monteyne, vice-président R&D France de Sanofi, qui intervient pour Les entreprises du médicament (LEEM).

Pr Philippe Monteyne, pour Les Entreprises du Médicament (LEEM), vice-président R&D France de Sanofi. En préambule, j'indiquerai qu'en vous donnant le point de vue de l'industrie, je vous décevrai peut-être, ou vous rassurerai, je l'espère, dans le sens où je ne vais pas vous apporter des éléments très nouveaux ou très différents de ce que vous avez pu déjà entendre... En particulier, je vous confirmerai plutôt que le point de vue de l'industrie n'est pas si loin du monde académique ou du monde de la science.

Voltaire disait que « les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien. » Ce à quoi l'on veut parvenir aujourd'hui, c'est exactement l'inverse, c'est comprendre beaucoup mieux les maladies, les malades, et bien entendu les médicaments qu'on administre, très tôt dans le développement. Nous prônons de plus en plus ce que nous appelons chez Sanofi une médecine des « 4P » : préventive, prédictive, personnalisée, participative. C'est une vision à long terme qui couvre tout le modèle R&D, et c'est ce vers quoi nous voulons aller.

Une médecine préventive, car on a déjà pu prévenir de nombreuses maladies infectieuses, mais progressivement on doit aussi pouvoir, dans l'industrie, participer à la prévention de maladies non infectieuses. Certaines maladies font le lien entre les deux. Par exemple, le vaccin anti-HPV protège contre des lésions précancéreuses, et de façon ultime, contre le cancer de l'utérus. Il y a donc des liens entre l'infectieux et le non-infectieux, et progressivement on doit pouvoir, y compris pour un industriel du médicament, se diriger vers une prévention de pathologie non infectieuse.

Une médecine prédictive, parce que c'est très important de prédire le risque et d'intervenir en fonction du risque prédit. Une médecine personnalisée, et vous l'avez déjà entendu, avant d'arriver à la médecine personnalisée, beaucoup d'entre nous pensent qu'il y a une étape intermédiaire, celle de la médecine stratifiée. Nous allons tous dans le sens d'une médecine personnalisée, qui est probablement l'étape ultime. Une médecine participative, parce que cela ne peut se faire qu'avec la participation du malade à la prise en charge de sa santé.

En ce qui concerne la médecine stratifiée, 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. Depuis les années 90, sans doute dans le monde scientifique en général, y compris dans l'industrie, on a attaché beaucoup trop d'importance aux modèles animaux. On a cru que les modèles de souris résoudre tous les problèmes et on s'est lancé dans de grands développements, en sorte que parfois on se retrouvait en phase 3 en ne connaissant pas assez le mode d'action du médicament, parce qu'une trop grande partie de cette connaissance était basée sur des modèles animaux. De plus en plus, on se rend compte qu'il faut aller vers du matériel humain, il faut beaucoup plus tôt comprendre la maladie chez l'homme.

On ira progressivement vers une médecine stratifiée, de l'aval, c'est-à-dire du traitement symptomatique, vers l'amont, c'est-à-dire 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. C'est de cette manière qu'on s'aperçoit que des maladies comme le diabète par exemple, ne sont probablement pas une seule maladie ; dans le cancer il y a probablement plus de deux cents maladies, et c'est aussi le cas des maladies rares. Par exemple, un traitement contre la mucoviscidose a été découvert l'année dernière, mais il y a plus de 500 mutations, et ce traitement ne s'adresse qu'à 4 % des 70 000 patients atteints de mucoviscidose dans le monde.

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. Pour les industriels, l'accès à des matériels humains signifie qu'ils doivent se rapprocher beaucoup plus du monde académique et du monde hospitalo-universitaire, en particulier pour accéder à du matériel humain, mais aussi à l'innovation. C'est pourquoi, on évoque de plus en plus l'innovation ouverte, mais certaines entreprises, ont historiquement un système d'innovation beaucoup trop fermé. Cela n'implique pas que nous voulons externaliser notre recherche. Nous continuerons à faire de la recherche en interne, mais nous devons être beaucoup plus ouverts sur le monde académique et sur le monde hospitalo-universitaire, en particulier très tôt dans le développement.

D'où l'intérêt de l'écosystème, des regroupements. En France, les regroupements sont plus que bienvenus. On vient d'avoir l'exemple avec le

Pr François Ballet, de Medicen Paris région. Les pôles de compétitivité sont un aspect très important de l'écosystème. Au niveau des regroupements hospitalo-universitaires, en région parisienne, on a la chance d'avoir l'Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), qui est un bel exemple.

Quant à Sanofi, où nous sommes en train de réorganiser notre recherche /développement (R&D),a première raison de cette réorganisation tient à la baisse de productivité de la R&D, dans la santé et dans l'industrie en général. Nous considérons que pour un dollar investi, nous avons 70 cents de retour sur investissement. Évidemment, ce modèle n'est pas viable à long terme. Face à cette réalité, on peut améliorer la productivité en diminuant l'attrition. C'est ce qui explique notre intérêt pour la médecine translationnelle. Nous voulons mieux comprendre les malades et les maladies, et avoir accès à du matériel humain pour mieux percevoir les risques dès le début du développement.

Dans l'équation de la productivité, cela jouera essentiellement sur les chances de succès, car ce sont tous les échecs qui pèsent énormément sur les retours sur investissement, et coûtent très cher. Si on n'a moins d'attrition, par définition le retour sur investissement va augmenter. Il nous faut donc diminuer l'attrition, être plus efficaces et nous regrouper. Sanofi est très ancré en France et nous avons la volonté de le rester. La moitié de la R&D de Sanofi regroupe 6 000 collaborateurs en France. Nos unités thérapeutiques sont regroupées sur un minimum de sites en fonction de l'écosystème. Donc dans l'industrie, on s'adapte à ce modèle.

Pour conclure, je citerais sept défis majeurs, et éventuellement obstacles, que nous avons identifiés pour ce modèle R&D à long terme, en particulier pour la médecine stratifiée et la médecine personnalisée.

Premier défi, 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.

Deuxième défi, il faut une épidémiologie, une bonne connaissance des populations de malades. Le Pr Gilles Bouvenot parlait de profilage des patients. C'est exactement ce à quoi je fais allusion.

Le troisième défi, c'est la propriété intellectuelle. Vous en avez largement débattu dans la troisième table ronde. La propriété intellectuelle doit couvrir des aspects beaucoup globaux que ce qui est couvert aujourd'hui, si l'on veut une approche globale.

Le quatrième défi, ce sont les difficultés pour un grand industriel de faire face à des exigences réglementaires qui sont malheureusement trop souvent différentes entre la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'*European*

Medicines Agency (EMA), pour ne citer que celles-là, malgré toutes les communications qui sont mises en place entre les deux agences.

Cinquième défi, il y a un modèle économique qui n'existe pas aujourd'hui. Si l'on veut faire une médecine plus personnalisée, avec une prise en charge globale, qui ira de la prévention, au diagnostic, au traitement, et dans ce traitement une partie classique sur prescription, une partie prise en charge du malade, avec des aspects de santé grand public hors prescription, cela doit former un ensemble devant faire partie d'un modèle économique qui n'existe pas aujourd'hui. Il faudra sûrement y travailler.

Le sixième défi est très français, c'est notre fameux « principe de précaution » qui constitue un défi majeur. Il faut absolument construire et bâtir la confiance dans le médicament, et avoir une confiance dans les traitements et les vaccins qui sont développés. Nous connaissons tous l'exemple typiquement français du vaccin contre l'hépatite B, dont la réputation souffre encore aujourd'hui de ce qui s'est passé dans les années quatre-vingts dix.

Le septième défi, provient des systèmes de remboursement dans le monde entier. Même si le président de la commission de la transparence de la HAS a bien expliqué que cela n'entraîne pas dans sa fonction, on y a fait beaucoup allusion. Les systèmes de remboursement dans le monde entier datent de l'après-Deuxième Guerre mondiale, et ne sont sûrement pas adaptés à une médecine du futur, laquelle doit être une prise en charge plus globale du malade, où le malade fait partie du modèle économique. Il faudra repenser la façon dont on rembourse par une approche globale, sur la base d'une performance et d'une qualité, plutôt que sur un médicament unique. L'industriel, nous l'espérons, aura alors un apport bien plus global.

Mme Corinne Blachier-Poisson, directrice de l'accès au marché et des affaires publiques d'Amgen. Je représente un laboratoire américain leader des biotechnologies et un des rares à avoir mis sur le marché un exemple de médicament de médecine personnalisée.

Je commencerai par donner un exemple pratique illustrant à la fois le succès et les échecs qu'on peut rencontrer dans le développement de ces médicaments. Cette molécule, dont le nom ne vous intéressera sans doute pas, appartient à une classe d'anti-cancéreux. Comme il a été expliqué, la grande majorité des médicaments utilisés dans la médecine personnalisée le sont uniquement pour le cancer, à une exception près. La molécule dont je souhaite vous parler, a commencé à être développée dans le cancer colorectal métastatique. L'essai clinique laissait apparaître une réponse très variable des patients. À la fin de l'analyse, les statisticiens se sont rendu compte qu'il y avait vraiment de grandes différences entre les répondeurs et les non-répondeurs. *A posteriori*, ils ont analysé le lien entre certains biomarqueurs et la réponse au traitement, et se sont alors aperçus qu'on pouvait stratifier les patients en deux groupes : ceux dont

le gène KRAS était non muté étaient répondeurs, et ceux dont le gène KRAS était muté ne répondaient pas du tout au traitement, n'avaient que des effets secondaires et ne tiraient aucun bénéfice de ce médicament.

Ces résultats ont conduit à l'enregistrement d'un essai clinique basé sur des données d'analyse *a posteriori*, ce qui n'est pas classique dans le développement des médicaments. Habituellement, on part d'une hypothèse, que l'on veut tester et si l'on ne vérifie pas cette hypothèse, on n'a pas le droit de travailler les données *a posteriori*. Cela soulève déjà la question de l'analyse statistique des essais de ces médicaments dans la médecine personnalisée. On est obligé de tester plusieurs biomarqueurs pour savoir quel est celui qui va *a posteriori* avoir un lien.

Dans un deuxième temps, on a suivi la recommandation de cliniciens spécialistes de cancers de la tête et du cou, où il existe très peu de médicaments disponibles, et qui avaient testé en phase 2 ce médicament, considérant qu'il avait une efficacité. De nouveau, on a effectué une analyse des statistiques des essais cliniques disponibles. En fait, il s'est avéré impossible de trouver un biomarqueur qui soit prédictif et permette d'obtenir une réponse cliniquement significative. On a donc arrêté le développement dans cette indication, à la grande déception de certains cliniciens. Clairement, un besoin existait, et il semblait qu'il y avait un bénéfice, mais on n'était pas capable de trouver le gène permettant d'identifier les répondeurs. C'était un exemple pour montrer qu'en effet, l'histoire n'est pas un conte de fée, pour reprendre les propos du président Gilles Bouvenot.

La médecine personnalisée peut certainement bien nous aider et faire évoluer notre modèle de R&D, mais elle ne règlera certainement pas tous les problèmes, les principaux, étant les coûts. Le coût de développement d'un médicament a énormément augmenté ces deux dernières décennies. Il y a vingt ans, on disait qu'il fallait en moyenne 250 millions de dollars pour mettre un médicament sur le marché. Aujourd'hui on parle d'1 milliard de dollars. Ce sont toujours des calculs assez difficiles à établir, mais cela donne à peu près une idée des proportions.

Naturellement, au sein des laboratoires, toutes les directions R&D cherchent à diminuer ce coût. Cela passe par une accélération des essais cliniques, par une diminution de l'attrition comme cela a été expliqué en s'adressant tout de suite à la population chez laquelle on trouvera le plus grand bénéfice.

La médecine personnalisée paraît être la réponse idéale pour faire évoluer le modèle. D'une part, elle permettra de s'adresser à des pathologies souvent rares, ou peu fréquentes, pour lesquelles il existe un fort besoin médical et peu de solutions thérapeutiques. C'est vrai qu'en général on préfère arriver sur un marché dans lequel on trouve peu de comparateurs, car on a plus de chances de démontrer un plus grand bénéfice. D'autre part, cette médecine permettra de s'adresser à des prescripteurs et des médecins moins nombreux, pour lesquels on

pourra mieux encadrer l'information et la pharmacovigilance. C'est important car on maîtrise certainement plus la pharmacovigilance d'un médicament quand il est prescrit par 1 000 médecins que par 60 000 médecins généralistes. C'est donc aussi pour nous, une façon de diminuer le risque d'une mauvaise utilisation, et de minimiser la toxicité.

Cependant la médecine personnalisée n'a pas que des avantages. Elle soulève aussi certaines difficultés que j'ai listées, sans être exhaustive. Au niveau du recrutement des médecins qui vont mener les études, il faut bien voir que ces médecins ne seront pas seuls, ils seront dans des centres. Comme il a été dit, ces centres regroupent de nombreuses compétences et doivent donc être multidisciplinaires. La recherche clinique sera donc restreinte à certains centres apportant toutes les garanties en termes de respect des protocoles de recrutement des essais, lesquels sont extrêmement stricts. En cas de non-respect de ces protocoles, les patients ne sont pas inclus dans les essais, et même, les centres peuvent être exclus des essais cliniques à venir.

Au niveau du recrutement des patients, on se trouvera avec des pathologies où il y a peu de patients à recruter. Il est plus facile de faire des essais dans l'hypertension où, en France, dix millions de personnes sont concernées, que dans le cancer de l'ovaire par exemple, qui concerne 9 000 personnes sur une année, réparties dans différents sous-groupes. De plus, nous sommes plusieurs industriels à chercher dans ces cancers assez rares. Il existe donc une concurrence dans le recrutement de ces patients.

L'aspect du co-développement en parallèle avec le test diagnostic est très nouveau pour nous. Nous sommes un peu dans une situation de dépendance par rapport aux tests. Il faut que le test soit bien fait si l'on veut que le bon traitement soit donné au bon patient. On le savait déjà avec certains médicaments basés sur les tests, mais les biomarqueurs demandent une certaine compétence. En France, dans le domaine du cancer, on a la chance que tout cela soit bien géré par l'INCa. C'est fait par des plateformes agréées et contrôlées.

Par exemple, dans le test du gène KRAS, on n'a eu aucun problème de qualité en France. En revanche, dans d'autres pays européens, c'est un vrai souci et cela peut être un obstacle à notre AMM. Les autorités européennes, quand elles ont évalué notre médicament, étaient très réticentes à donner une AMM, parce que certains États membres faisaient état d'une mauvaise qualité des tests dans leur pays. Finalement, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament devient liée à celle d'un test diagnostic. La majorité des laboratoires, à de rares exceptions près, ne conduisent pas à la fois une activité diagnostique et une activité pharmaceutique. Ce n'est pas du tout le même mode de fonctionnement. Comme l'a expliqué le Pr Philippe Monteyne, ce nouveau mode de fonctionnement nous oblige à travailler de manière pluridisciplinaire, ce qui est très nouveau pour l'industrie pharmaceutique.

Ensuite, se pose la question de la nécessité d'identifier les bons gènes qui demande de faire de l'épi-génétique et donc d'avoir accès à de larges cohortes de patients. Il n'est pas toujours facile de disposer de bonnes qualités de données. Il se trouve que mon laboratoire a décidé d'acquérir une base de données islandaise qui réunit tous les génotypes et les phénotypes de toute la population islandaise. L'objectif est de pratiquer toutes les analyses de liens entre la génétique et la maladie. Clairement, il faut donc accéder à certains types de données de l'épi-génétique qui ne sont pas si nombreuses, ni si faciles d'accès.

Je terminerai sur un point déjà été mentionné. En matière de thérapie ciblée, une fois que nous obtenons l'AMM pour ces médicaments et que nous sommes passés par la commission de la transparence, le sort du médicament est lié à celui du test. Or, le remboursement et le prix de ces tests ne suivent pas du tout le même circuit administratif. Aujourd'hui, les pouvoirs publics ont une vision qu'il faudra très certainement revoir en tenant compte de cette nouvelle approche.

La commission de la transparence, le Comité économique des produits de santé (CEPS) ont des règles de fonctionnement et des délais auxquels les industriels tiennent beaucoup. Mais le remboursement d'un test dépend de la nomenclature de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), laquelle n'a absolument aucune obligation légale en matière de délai administratif. La CNAM inscrit les tests sur la liste dans un délai qui peut aller de un à trois ans, voire jamais ce qui pose un problème de cohérence. Il y a certainement à travailler du côté des administrations pour s'assurer que les deux, et le test et le médicament, arrivent en même temps sur le marché, sinon les patients français ne pourront pas bénéficier de la médecine personnalisée, même si tout a été accompli du côté du médicament.

Dr Frédéric Eberlé, responsable médical de Roche Diagnostics France. Je vous présenterai le modèle de développement du Groupe Roche dans la médecine personnalisée. Le groupe Roche est l'une des rares industries de santé qui possède deux divisions Roche Pharma et Roche Diagnostics. Chacune a son indépendance, mais comme nous le verrons, elles ont de très fortes synergies, notamment dans le cadre de la médecine personnalisée. La division Pharma est largement représentée dans le monde, avec des centres d'expertise essentiellement en Europe et aux États-Unis. C'est également le cas de la division Diagnostics. Le siège du groupe Roche est à Bâle.

Comme le Dr Christophe Le Tourneau l'a exposé, le Trastuzumab a été une révolution il y a une dizaine d'années. Après le Glivec en onco-hématologie, l'Herceptin a fondé la médecine personnalisée dans les tumeurs solides. Pour mémoire, dans 20 % des cancers du sein, il y a une amplification du gène HER2 au niveau du noyau, qui se répercute au niveau membranaire par une surexpression du récepteur. L'Herceptin est un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur et les voies de signalisation, en déclenchant également un phénomène de réaction immunitaire appelé ADCC (*Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*).

Le médicament peut être prescrit lorsqu'il y a une forte surexpression (3+) de la protéine à la surface de la cellule. Ce sont les anatomopathologistes qui réalisent ces tests. Dans les cas de surexpression (2+), une deuxième technique devra être mise en œuvre : l'hybridation *in situ* par fluorescence ou par chromogénie. Il y a une dizaine d'années, l'Herceptin a donc été lancé avec des tests compagnons réalisés par une autre société que Roche.

Il existe deux nouveaux développements de médicaments chez Roche pour bloquer HER-2. Le premier concerne le Pertuzumab qui empêche la dimérisation du récepteur. Le deuxième (T-DM1) consiste à greffer une chimiothérapie sur le corps de l'anticorps monoclonal thérapeutique qu'est l'Herceptin. Ce faisant, le Pertuzumab d'une part ciblera la molécule tumorale HER-2 positive (comme l'Herceptin), et en outre délivrera la chimiothérapie dans la cellule. L'an dernier, un accord a été passé entre le groupe Roche et le groupe Areva pour greffer sur le corps de l'Herceptin, non pas une chimiothérapie, mais un radionucléide (plomb 212 d'Areva), ce qui permet de faire une irradiation ciblée intracellulaire des cellules tumorales.

Trois modes de développement de médecine personnalisée peuvent être décrits. Le premier (en 1998) fut l'Herceptin avec un test compagnon qui n'était pas celui de Roche. Le deuxième (années 2004-2008) décrit par Mme Blachier-Poisson, portait sur le Panitumab qui a obtenu une AMM avant qu'un test compagnon (KRAS) ne devienne obligatoire. Enfin, le troisième exemple, le plus récent, concerne le mélanome métastatique, où le Zelboraf (molécule de Roche Pharma), a été développé en parallèle avec le test compagnon cobas BRAF (de Roche diagnostics). Les études cliniques conduites en vue de l'obtention de l'AMM du Zelboraf l'ont été avec ce seul test, ce qui permet de dire que le test cobas BRAF est cliniquement validé. Il est aussi marqué *CE in vitro diagnostic* (CE-IVD), c'est-à-dire conforme à la directive européenne pour répondre aux « exigences essentielles » pour garantir la sécurité des patients et des utilisateurs.

Le Zelboraf est absolument révolutionnaire. Il fait partie des médicaments qui ciblent une mutation précise (« *driver mutation* » dont a parlé le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet), c'est-à-dire une mutation causale nécessaire et suffisante au développement du cancer. L'article de G. Bollag publié dans *Nature* 2010 a montré des résultats spectaculaires entre J0 et J15. En général, les thérapies ciblant une « *driver mutation* » *présentent des résultats initiaux très impressionnants*. La photo de l'article de N. Wagle publié dans le *Journal of clinical oncology* en 2011 montre un patient sur lequel on observe énormément de métastases à J0. En seulement 15 jours, le Zelboraf a « nettoyé », expression d'usage chez les médecins, les métastases. Malheureusement ce patient va rechuter en semaine 23, à cause d'une mutation acquise de la protéine MEK située en aval de BRAF. Donc le modèle peut être résumé comme suit : un test diagnostic identifiant une « *driver mutation* » confère l'éligibilité des patients à une thérapie ciblée efficace. Cela n'exclut pas l'apparition ultérieure de mutations

de résistance et sans doute faudra-t-il aller vers des bithérapies.

Roche Diagnostics, dispose d'un large panel d'instruments et de réactifs. Roche Diagnostics est très connu des biologistes dans les disciplines de l'immunologie, la biochimie et la biologie moléculaire, avec les tests PCR (Polymerase Chain Reaction), tel le test cobas BRAF marqué CE-IVD précédemment décrit. Nous avons également des instruments de séquençage à haut débit. Pour la cancérologie où les tests réalisés par les anatomopathologistes sont fondamentaux (hybridation in situ et immuno-histochimie), Roche Diagnostics apporte aussi des techniques automatisées de coloration, des techniques d'imagerie (scanner de lames).

Les deux divisions de Roche travaillent donc en grande synergie. Les biomarqueurs peuvent être identifiés par des experts académiques ou par nos propres chercheurs. Mais le véritable savoir-faire de l'industrie pharmaceutique, est de développer le test compagnon en tant que réactif de laboratoire standardisé détectant le biomarqueur d'intérêt accompagnant la thérapie ciblée. Roche Diagnostic vise à obtenir un marquage CE-IVD conjointement à l'AMM du médicament (comme cela a été fait pour le Zelboraf).

Roche comprend la société Genentech en tant qu'entité travaillant avec une grande autonomie. La R&D de Genentech porte sur de nombreux médicaments, notamment en oncologie, dont plus de la moitié sont développés conjointement avec un test diagnostic compagnon de type moléculaire ou histologique ou biochimique ou immunologique. Du côté de la R&D intrinsèque à Roche Pharma, 80 % des molécules sont accompagnées du développement d'un test diagnostic compagnon. Nous venons de décrire les molécules en phase précoce de développement.

S'agissant des molécules lancées d'ici deux ans, six nouveaux traitements sont accompagnés d'un test compagnon sortiront. Je ne reviens pas sur le Pertuzumab et le T-DM1 en oncologie. Pour les cancers bronchiques non à petites cellules, le MetMAb est un anticorps monoclonal anti-cMET pour lequel la surexpression de la protéine MET sur les prélèvements bronchiques sera recherchée par un test Roche Diagnostics. Pour le traitement de l'hépatite virale C, le Danoprevir est une anti-protéase et la Mericitabine une anti-polymérase. Les patients concernés sont suivis par les mesures de leur charge virale (qui sont donc de véritables tests personnalisés). Ces tests ont été développés chez Roche Diagnostics il y a une vingtaine d'années.

L'interleukine 13 (IL-13) peut être particulièrement impliquée dans l'asthme sévère et le Lebrikizumab développé par Roche est une thérapie ciblée ant-IL-13 présentant un potentiel très intéressant. Administré à des patients non sélectionnés, la réponse au Lebrikizumab peut apparaître comme modérée (je cite un article de J. Corren du *New England Journal of Medicine* de septembre 2011). En revanche, administré à des patients présentant une forte implication de l'IL-13,

le traitement apparaît comme efficace. Un moyen indirect d'évaluation de l'implication de l'IL-13 est de doser le taux sanguin de périostine sur un instrument de type cobas. L'article cité confirme la preuve de concept d'une stratification des patients asthmatiques par leur taux sanguin de périostine comme critère prédictif de réponse au traitement.

Roche présente une politique volontariste de partenariats de R&D. En France, 56 partenariats sont en cours, avec des partenaires académiques. 22 millions d'euros ont été investis depuis 2009 dans ces partenariats, avec un modèle collaboratif en vue de bénéfices mutuels.

Pour conclure, l'accès des patients aux traitements très innovants de médecine personnalisée que nous avons présentés est fondamental au vu des résultats cliniques observés, mais on ne peut nier que la sélection des patients par un test compagnon complique la stratégie thérapeutique pour les industriels, les cliniciens et les autorités de santé. L'industriel a la charge d'évaluer simultanément le test-compagnon et le médicament pour viser l'inscription du test aux nomenclatures des actes de biologie médicale ou des actes d'anatomopathologie et l'AMM du médicament. Il doit également s'enquérir de la bonne maîtrise de la réalisation des tests par les centres de prise en charge des patients. Roche Diagnostics accompagne très fortement ses clients au niveau de la détection de HER-2. L'an dernier, nous avons soutenu le contrôle de qualité (CQE) des tests BRAF effectués en France. C'était une préoccupation majeure de Roche en vue d'une dispensation juste du Zelboraf. Cette préoccupation est aussi partagée par l'INCa, qui en 2013 met en place des contrôles de qualité au niveau de l'EGFR, BRAF et KRAS.

Dr Jérôme Garnier, directeur en oncologie de Roche France.
Évidemment, je m'inscris complètement dans la ligne de présentation du Dr Frédéric Éberlé. Je voudrais insister sur la nécessaire qualité, exercice difficile, mais qui est absolument fondamental dans la recherche de tests. J'en veux pour exemple le MetMAb, anticorps qui cible la protéine cMET exprimée à la surface des cellules de cancers bronchiques ou de cancers gastriques, ainsi que dans un grand nombre de tumeurs. Des résultats d'études de phase 2 ont été présentés il y a bientôt deux ans dans un congrès américain. Ils ont clairement montré que lorsque le médicament est administré à la population de patients qui expriment fortement cMET, le bénéfice est vraiment significatif en survie globale et en survie sans progression. À l'inverse, lorsque le médicament est administré à une population atteinte des mêmes cancers bronchiques et qui n'expriment pas la protéine cMET à la surface des cellules, le résultat est totalement inverse, décrémental par rapport au *standard of care*.

Cela montre bien qu'on est vraiment là dans une recherche quasi absolue de la perfection dans la présence de cette protéine, de sorte qu'on l'administre qu'à la population qui en bénéficiera, et bien sûr pas à la population

qui n'exprime pas la protéine. Dans ce cas, celle-ci serait non seulement exposée aux effets indésirables du médicament, mais de surcroît, on lui rajouterait un effet délétère. Cet exemple très précis est d'autant plus important à prendre en considération qu'il ne s'agit pas de biologie moléculaire, à savoir de réalisation des tests sur les plateformes de génétique moléculaire des cancers de l'INCa, mais de réalisation de test dans tous les laboratoires d'anatomie pathologique sur le territoire. L'enjeu de la qualité du test est forcément très fort quand on l'associe aux médicaments.

En outre, lorsqu'on développe un médicament en vue d'un enregistrement, en tant qu'industriel on ne s'arrête pas là dans la production de connaissances. Il est absolument crucial d'accompagner les prescripteurs dans la meilleure compréhension possible des mécanismes associés, telle que la résistance primaire ou secondaire aux médicaments, et de mieux comprendre en vie réelle ce qui se passe chez les malades. Il y a une nécessaire collaboration entre le monde industriel et le monde académique après le lancement des médicaments.

Cela rejoint ce que mon collègue précisait précédemment à propos de la médecine translationnelle. Finalement, ce sont ces allers-retours entre le malade et la paillasse qui permettront de mieux comprendre les mécanismes des médicaments. La publication très importante du *New England Journal of Medicine* daté d'avril 2012 a montré très clairement l'hétérogénéité tumorale et l'instabilité génétique des tumeurs. Cela signifie qu'il peut y avoir des écarts entre un prélèvement réalisé sur un cancer dans l'organe primitif et la situation mutationnelle dans les métastases. Donc se fier à des résultats obtenus sur l'organe primitif pour pouvoir ensuite administrer un traitement dit ciblé, c'est probablement faire une erreur.

L'instabilité génétique des tumeurs a été illustrée par le Dr Frédéric Éberlé. Quand on expose un patient porteur d'un mélanome métastatique BRAF muté à un inhibiteur BRAF, il y a des voies de contournement de ce blocage de BRAF, avec entre autres l'expression par exemple de MEK, ou l'amplification de BRAF. La tumeur a un grand nombre de possibilités pour contourner ce blocage, et donc il est absolument nécessaire de poursuivre encore la recherche, pour mieux comprendre ce qu'il faut faire. Il faut peut-être associer des médicaments ou mieux les utiliser au cours du cursus du malade.

Mme Christine Guillen, directrice du programme ADNA « Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques », Institut Mérieux. Je vous remercie de nous donner l'opportunité de présenter un programme fédéré par l'Institut Mérieux. Ce programme, dédié à la médecine personnalisée, a été initié par Christophe Mérieux en 2005 avec la volonté de promouvoir et d'améliorer la médecine personnalisée dans le domaine des maladies infectieuses mais également des cancers et des maladies génétiques rares. Ce programme s'appelle ADNA : Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques. Il fédère des partenaires d'horizons différents et en cela

il illustre ce qui vient d'être discuté. Il réunit des industriels qui développent des produits thérapeutiques ou des tests de diagnostic tout en s'appuyant sur l'expertise de nombreux cliniciens. Le programme, centré sur le patient, a pour principal objectif de réaliser le meilleur diagnostic et le meilleur suivi de la pathologie, mais également d'identifier des biomarqueurs permettant d'établir les traitements les mieux adaptés aux patients.

En 2013, ADNA est entré dans sa septième année. Il bénéficie du soutien de l'État français (par l'intermédiaire d'OSEO) dans le cadre des Programmes Mobilisateurs à l'Innovation Industrielle. Il a permis de mettre autour de la table des partenaires scientifiques de cultures différentes qui n'avaient pas l'habitude de travailler ensemble. Ils ont appris des uns et des autres pour aboutir à la mise sur le marché de produits diagnostiques et thérapeutiques innovants.

En complément à ce qui a été mentionné précédemment sur l'identification d'un biomarqueur, je prendrai l'exemple de notre partenaire Transgene qui développe un vaccin thérapeutique dans le traitement du cancer du poumon « non à petites cellules ». La société dispose déjà d'un test immunohistochimique pour identifier si l'antigène d'intérêt est exprimé par les cellules tumorales chez les patients à traiter. Transgene a réalisé une étude de phase 2B à l'issue de laquelle il a identifié de manière rétrospective l'existence d'un marqueur complémentaire. Il s'agit d'un marqueur lié à des cellules immunitaires, et plus précisément à la présence d'un taux de cellules TrPAL (Triple positive activated lymphocytes) prédictif de la réponse au traitement des patients. Cela a permis de poser l'hypothèse que ce biomarqueur permettrait de sélectionner les patients avant l'administration du traitement. Comme l'hypothèse de départ de l'étude clinique n'intégrait pas la sélection des patients en fonction du niveau d'activation de ces cellules, Transgene a donc consulté différentes agences réglementaires afin de définir le design de la phase clinique suivante. Les réponses ont été différentes suivant les agences, mais il est apparu clairement qu'il fallait mener une nouvelle étude clinique combinant non plus seulement un test compagnon mais deux tests compagnons avec des technologies extrêmement différentes, afin de valider ces biomarqueurs.

Le premier test compagnon est un test immuno-histochimique robuste et standardisable, facile à développer, qui a pu être mis au point dans le cadre des essais cliniques de Transgene sans trop de difficultés. En revanche, le deuxième test compagnon repose sur une technologie de cytométrie en flux, très difficilement automatisable et surtout très variable selon le centre clinique qui la met en œuvre. Le partenaire Transgene a donc été amené à travailler très tôt avec des spécialistes du domaine car ce type de test ne pouvait pas être développé en interne. Ils se sont alors heurtés à deux difficultés : premièrement, la durée de développement de ce genre de test est différente de celle d'une phase clinique et deuxièmement, les discussions réglementaires liées à l'enregistrement de ce test compagnon sont à mener en parallèle à celles du produit.

Ce deuxième test permet la stratification des patients, suivant le taux de cellules NK activées. Il permettrait de distinguer deux populations : celle ne tirant malheureusement pas de bénéfice du traitement en raison d'un taux élevé de cellules NK activées, et celle en tirant un bénéfice. La phase 2B en cours doit valider la pertinence de ce biomarqueur pour la sélection des patients.

Dans le cas de notre partenaire bioMérieux et de ses partenaires (CEA/Leti, ST Microelectronics, Hospices Civils de Lyon et CNRS), ceux-ci prévoyaient, lorsque ce programme a démarré, la mise sur le marché d'un certain nombre de biomarqueurs en oncologie et dans les maladies infectieuses. Sept ans plus tard, un taux d'attrition important a été observé, en cohérence avec les résultats de l'ensemble des acteurs du domaine, en raison en particulier des performances cliniques insuffisantes des marqueurs candidats. Nous savons aujourd'hui que la recherche et la validation de biomarqueurs ayant une vraie valeur médicale ajoutée sont extrêmement longues et difficiles. BioMérieux prévoit néanmoins la validation de biomarqueurs pour le dépistage du cancer du foie, le pronostic et le diagnostic du sepsis, et pour la détection des maladies nosocomiales liées, entre autres, à la ventilation artificielle. Chez le partenaire bioMérieux, la plateforme de diagnostic automatisée initialement envisagée a été revue en raison de l'évolution rapide des technologies.

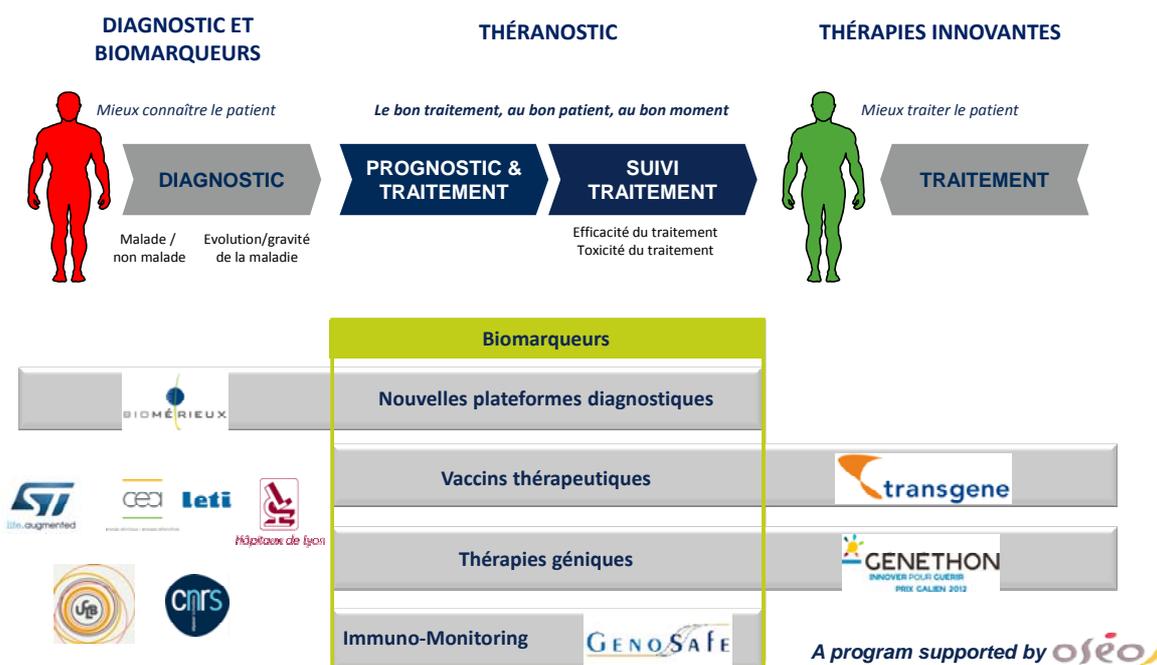
Par ailleurs, dans le cas des maladies rares, notre partenaire Généthon lance un essai clinique pour l'évaluation d'un traitement de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne. L'ensemble des patients atteints par cette pathologie portent des mutations dans le gène de la dystrophine et dans un premier temps le produit développé par Généthon s'adresse à une sous-population de patients porteurs d'une mutation précise. Son objectif à terme toutefois est de développer des produits pouvant s'adresser au plus grand nombre. Ce développement pionnier d'une biothérapie innovante pour une maladie mortelle chez l'enfant et l'adolescent présente de nombreux défis, dont celui de produire selon des normes pharmaceutiques et à grande échelle un traitement particulièrement complexe. Ainsi, des méthodes de production ont été mises au point, « inventées » par Généthon, à l'occasion de ce projet, et pourront servir pour d'autres produits en particulier pour le traitement d'autres maladies rares mais aussi fréquentes. En parallèle, une réflexion doit être menée concernant la prise en charge par la société de ce type de traitement dans un souci de maîtrise des dépenses de santé. Aujourd'hui, nous réfléchissons aux problématiques à la fois réglementaires, économiques et de remboursement.

En conclusion, l'identification et la validation des biomarqueurs sont les points communs de tous les partenaires du programme dans leurs domaines respectifs : maladies infectieuses, diagnostics de cancers et leur traitement ciblé, maladies génétiques rares. Certaines études ou activités se sont avérées prometteuses comme dans le cas de la société GenoSafe avec une pérennisation de ses tests d'immunomonitoring qui répondent aux besoins de développement de

produits de médecine personnalisée.

S'il fallait tirer les grandes leçons de ce programme, sur le fond, nous avons été confrontés aux difficultés propres aux approches innovantes, sur la forme, nous avons assisté à de nombreux échanges de compétences, de savoir-faire entre des partenaires de cultures et d'expertises différentes mais tous mobilisés autour d'un objectif partagé.

Pour terminer, il faut réfléchir au modèle de propriété industrielle. Aujourd'hui, il est extrêmement compliqué de gérer le modèle standard de copropriété. Dans ADNA, nous avons réussi à faire émerger un modèle adapté aux projets issus des synergies nées entre les partenaires. Nous apprenons à gérer cette question de propriété industrielle afin qu'elle ne soit pas un facteur de blocage pour la valorisation, qu'elle aboutisse à un bénéfice pour les patients et qu'elle valide ainsi l'approche de médecine personnalisée.



M. Vincent Fert, directeur général de Qiagen Marseille. De même que le Dr Frédéric Éberlé, je représente l'industrie. Le groupe Qiagen, basé en Allemagne, est une société de taille mondiale, dont le chiffre d'affaires est d'1,2 milliard d'euros. Il est représenté aux États-Unis, en Europe, en Asie. Ses centres de recherche sont répartis dans le monde entier. C'est l'un des acteurs importants de la médecine personnalisée.

On a entendu aujourd'hui que sans tests de diagnostic, il n'y avait pas de médecine personnalisée. Qiagen est l'une de ces sociétés engagées de façon très

volontariste dans ce domaine via des outils essentiellement d'analyse des acides nucléiques, d'extraction d'échantillons, d'automatisation de ces extractions, d'analyse des séquences d'ADN via des technologies PCR ou de pyro-séquençage. Et puis récemment, nous avons investi dans les technologies de séquençage de nouvelle génération qui permettent d'analyser un génome complet en quelques jours.

Je vous décrirai comment Qiagen aborde le domaine de la médecine personnalisée. Nous proposons aux industriels de la pharmacie des outils et des solutions pour le développement de leurs molécules. À ce jour, Qiagen a une quinzaine de partenariats avec les plus grands groupes pharmaceutiques. Qiagen a notamment lancé l'an dernier un test KRAS dans le cancer du côlon, en collaboration avec Bristol-Myers-Squibb et Lilly pour le cetuximab. C'était le premier test KRAS enregistré. Cette année, nous allons probablement obtenir le label de la *Food and Drug Administration (FDA)* pour le test EGFR dans le cancer du poumon, en collaboration avec une autre société pharmaceutique.

Pour une société de diagnostic, les collaborations avec l'industrie pharmaceutique sont vraiment un domaine émergent. Comme on l'a entendu, que ce soit au niveau réglementaire ou à celui de l'accès au marché, beaucoup reste à faire. Plusieurs éléments sont importants pour une société pharmaceutique qui développe une thérapie ciblée. D'abord le diagnostic ne doit pas peser sur le développement en termes de délais. À l'exception des molécules faites rétrospectivement dans le cancer du côlon (notamment le cetuximab), tous les développements, sont effectués de façon synchrone avec le médicament. On collabore à partir des phases 2 pour définir les prérequis du test. On fige un test à l'issue des phases 2, de façon à ce qu'en phase 3 du médicament, on puisse valider ce test et l'enregistrer de façon conjointe. Ce sont évidemment les pré-requis appliqués dans le système américain au niveau de la FDA. Mais c'est un système dominant qu'en général les sociétés pharmaceutiques appliquent pour les autres pays.

L'industrie pharmaceutique veut parvenir à un développement de test compagnon abordable qui au final, ne doit pas être un frein au niveau de la commercialisation en termes de prix. Le bras de fer est assez inégal entre l'industrie pharmaceutique et l'industrie du diagnostic, néanmoins, nous sommes engagés dans ces discussions et des collaborations. Du coup, et c'est très nouveau pour nous, l'industrie du diagnostic subit de plein fouet, les taux d'attrition de ces molécules. Les industries pharmaceutiques adoptent les biomarqueurs et les projets tests compagnons diagnostiques de plus en plus tôt dans le développement, à partir de la phase 1. Nous sommes donc associés à des projets de phase 1, et nous savons très bien que le taux d'attrition est important et que nous le subirons.

Je prendrai deux exemples particuliers par rapport au sujet de cette table ronde consacrée aux modèles de R&D. Le premier exemple est un test développé

à partir d'une découverte faite à l'Institut Gustave-Roussy. Il s'agit d'une mutation dans le gène JAK2 qui permet de porter un diagnostic des syndromes myéloprolifératifs qui est un excellent exemple de cercle vertueux de l'innovation. Notre partenaire l'Institut Gustave-Roussy a été un très bon partenaire, mais cela aurait aussi bien pu être l'INSERM.

En 2005, une publication dans *Nature* de l'équipe du Pr William Vainchenker au sein de l'Institut Gustave-Roussy démontre l'existence de cette mutation qui permet de classer ces leucémies pour lesquelles on ne disposait pas réellement d'outils de diagnostic. En 2006, nous avons fait l'acquisition d'une licence exclusive et mondiale sur ce test. En 2007, un test marqué CE est lancé sur le marché. Ce test a représenté 50 % des revenus de la société qui était à l'époque Ipsogen et qui est aujourd'hui Qiagen Marseille, société toujours en activité et en croissance. Cette licence a été exploitée sous forme de produits qui ont été diffusés, et qui le sont encore, mondialement. Nous avons un projet pour enregistrer ce test à la FDA et des licenciés l'utilisent dans d'autres pays. Chaque année, je verse à l'Institut Gustave-Roussy (IGR) une somme qui représente le montant des redevances payées sur les revenus de ce test. Ce montant est partagé, puisque c'est une découverte collégiale qui implique l'INSERM et l'AP-HP.

J'ai fait un petit calcul que j'avais présenté il y a deux ans pour le dixième anniversaire de la structure de valorisation de l'IGR. Il montre que les redevances que nous reversons aux instituts de recherche pour ce test financent largement les tests JAK2 réalisés en France. Il faut savoir que ces redevances proviennent à 75 % des États-Unis, où l'on respecte le droit des brevets sur les diagnostics, jusqu'à aujourd'hui.

C'est donc un bon exemple de cercle vertueux de l'innovation. Cet argent sert à financer la recherche publique. Mais comme je le disais tout à l'heure de façon un peu volontariste, je pense que le diagnostic, et notamment le compagnon diagnostic, nécessite des investissements importants en termes de développement, d'essais cliniques, et d'une certaine façon, le droit des brevets est utile dans notre domaine.

Le deuxième exemple est un test que nous avons développé parallèlement au succès du Glivec qui est l'archétype des médecines personnalisées, pour lequel l'amélioration du service médical rendu (ASMR) n'est pas équivoque. En 2003, nous avons développé un test en collaboration avec un réseau européen d'experts académiques, avec qui il faut dans notre domaine, collaborer de façon très large. Nous sommes le leader pour ce genre de test. Il consiste à mesurer assez précisément le taux de transcrits, d'anomalies moléculaires dans le sang, de façon à suivre l'efficacité du Glivec qui maintenant devient un traitement chronique. Certains patients sont sous traitement au Glivec depuis dix ans. C'est finalement le même modèle que les anti-HIV.

Avec l'arrivée des molécules de deuxième génération, plus efficaces, le taux de cette anomalie dans le sang chute encore, et on arrive aux limites de sensibilité. Par ailleurs, on se demande si ces patients peuvent soutenir l'arrêt du traitement. Cela permettrait d'éviter au système de santé de payer des médicaments inutiles et pour les patients des toxicités. Des essais cliniques sont en cours, avec des résultats encourageants. Mais pour que ces essais cliniques puissent être conduits, il faut un test plus sensible que nous développons actuellement.

Je conclurai sur le problème de l'accès au marché. En ce qui concerne la réglementation, la directive CE en Europe est extrêmement différente en termes de pré-requis par rapport à ce que nous demande la FDA. Ces marchés de médecine personnalisée sont mondiaux. La France représente seulement 10 % du chiffre d'affaires d'un test comme JAK2 ou BRCA. L'harmonisation des réglementations est donc extrêmement nécessaire, en particulier dans le domaine du test compagnon diagnostic, puisque les exigences de la FDA sont celles que j'ai citées tout à l'heure.

En ce qui concerne l'évaluation, il n'y a pas d'ASMR dans le diagnostic. Elle existe pour le médicament, mais pas pour le diagnostic. Il serait nécessaire qu'on en ait une pour le diagnostic. C'est une demande que j'adresse formellement. Si nous avons des ASMR pour le diagnostic, nous pourrions peut-être être acteurs du remboursement. Aujourd'hui, un industriel du diagnostic n'est pas qualifié pour soumettre un dossier de remboursement à la CNAM ou ailleurs. C'est un point extrêmement important.

Dr Pierre Attali, directeur général délégué stratégies et affaires médicales de BioalliancePharma. Chez BioAlliance, nous sommes dans une situation qui est un peu différente de celles décrites dans cette table ronde. Nous sommes une petite société de biotechnologie française, cotée en bourse. Pour développer nos produits, nous n'avons pas du tout les mêmes revenus et donc les mêmes facilités que les grands groupes et les multinationales.

Quelques rappels très brefs déjà été évoqués : qu'entend par « médecine personnalisée » ? Des modalités diagnostiques adaptées à chaque maladie, avec un traitement adapté à chaque malade, ce qui veut dire théoriquement un diagnostic précoce, une efficacité améliorée, pas ou peu d'effets indésirables. Ce n'est pas du tout ce qui passe aujourd'hui. Cela a des implications pour la R&D dans les domaines du diagnostic et pharmaceutique en raison de la complexité liée à au moins deux « facteurs »: le malade lui-même et la maladie.

En ce qui concerne les malades, chaque malade a son propre profil génétique individuel et cela implique des conséquences thérapeutiques. En tant que praticien à l'Assistance publique, je vais donner des exemples. En hépatologie, on connaît bien le problème des hépatites virales C chroniques G1 et l'on sait que la réponse thérapeutique varie de 25 à 80 % en fonction du

polymorphisme génétique des patients. Il y a donc vraiment une efficacité qui dépend du profil génétique propre. Il existe aussi une tolérance qui dépend du profil génétique, avec une adaptation des doses selon le métabolisme individuel. Par exemple, l'anémie liée à la ribavirine en fonction du métabolisme individuel.

En ce qui concerne les maladies, pour les agents infectieux par exemple, on sait qu'il existe des sous-types viraux ou bactériens qui vont répondre plus ou moins aux traitements, avec des résistances innées (Antiprotéases et HCV G3) ou acquises (pour les agents bactériens). En cancérologie, il y a des récepteurs et des voies de signalisation intracellulaires qui diffèrent selon les cancers (sein, poumon, mélanome. Elles diffèrent même au sein d'un même type de cancer (poumon, *etc.*), avec une ou plusieurs voies de signalisation surexprimées ou inhibées, avec des modifications de profil de ces maladies, en fonction de la pression thérapeutique.

Cela intervient de façon importante pour la R&D, car cette complexité est accrue par cumul des facteurs intrinsèques et extrinsèques. Finalement, à force de restreindre et d'individualiser les traitements, on individualise les malades, mais on individualise aussi les maladies orphelines. On risque de rentrer très rapidement dans les maladies orphelines et ultra-orphelines. Pour les maladies orphelines, la définition est bien connue : en Europe, une prévalence 5/10 000 sujets, avec une contribution majeure à la santé publique. Pour les maladies ultra-orphelines, c'est-à-dire finalement un nombre de patients extrêmement restreint, il n'y a pas de définition. Certaines définitions courent « sous le manteau » : moins de 20 000 patients dans le monde et une prévalence en Europe inférieure à 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 vous reportez ce chiffre à la population européenne, vous obtenez une prévalence inférieure à 1/50 000 sujets.

On se situe dans des systèmes de R&D où l'on développe des médicaments pour des populations extrêmement restreintes. C'est complètement différent de tout ce qui a déjà été fait en développement. Jusqu'à présent, on développait des produits pour de larges populations, avec accès à des marchés colossaux, un nombre de malades colossal. Actuellement c'est l'inverse qui se passe. On restreint de façon considérable le nombre de patients à traiter pour des coûts qui ne sont pas diminués.

Sur l'aspect diagnostic, le modèle de R&D vis-à-vis du malade doit faire intervenir le secteur académique et le secteur industriel, avec une collaboration indispensable entre les deux. Celle-ci n'existe pas toujours. Vis-à-vis des maladies, les collaborations sont importantes. Comme le faisait remarquer le Pr François Ballet, elles ne sont pas uniquement nécessaires entre le secteur académique et le secteur industriel, mais aussi avec un ensemble d'autres acteurs, en particulier l'imagerie médicale, les produits de contraste, toutes ces méthodes vraiment très importants dans ces modèles de R&D en train de changer avec la

médecine personnalisée.

Sur l'aspect thérapeutique, le développement de thérapeutiques ciblées intervient dans les produits classiques des entités chimiques, des protéines, des acides nucléiques. Mais on rentre aussi dans la thérapie génique, qui est vraiment de la médecine personnalisée, et qui pose un certain nombre de problèmes en termes éthiques et de développement pour l'industrie pharmaceutique. On rentre dans les domaines de transplantation de cellules souches, de nano médicaments, de vaccins thérapeutiques.

Cet ensemble est beaucoup plus compliqué, parce que les modèles expérimentaux n'existent pas aujourd'hui. Il faut parfois en créer, avec des animaux transgéniques, des bi-transgéniques, et j'en passe. Ces développements doivent être adaptés, aussi bien en pré-clinique qu'en clinique à des maladies orphelines ou ultra-orphelines, avec des « médicaments » qui sont innovants ou ultra-innovants, et où tout est à faire.

Nous sommes donc en train d'explorer des voies, ou de créer des chemins qui ne sont pas bien connus. Si c'est déjà compliqué pour de grandes sociétés, vous imaginez les difficultés que rencontrent des petites sociétés comme la nôtre de 55 personnes, et pourtant, elles font l'innovation de demain.

Première difficulté : les durées de développement sont longues. Il ne faut pas croire que dans les maladies orphelines ou ultra-orphelines, la mise au point des modèles se fera très rapidement. Par définition, il n'y a pas beaucoup de malades, il faut les chercher un peu partout, en Europe et aux États-Unis, en Asie. Deuxième difficulté : les coûts sont très élevés (essais mondiaux, durée de vie prolongée, ...). Troisième difficulté : nous sommes parfois obligés de recourir à des combinaisons de thérapeutiques ciblées (ex: mélanome, ...). Pour cela, nous devons faire appel à d'autres acteurs, à d'autres sociétés pharmaceutiques pour co-développer le produit, ce qui complique encore le système.

Enfin, en écho à ce qu'expliquait le Pr. Gilles Bouvenot, nous avons un petit nombre de malades et donc nous sommes obligés de prendre des engagements, pour l'enregistrement et en post enregistrement, de suivi, d'études particulières de pharmacovigilance, *etc.* Quand on a l'enregistrement, et qu'en plus on a la chance d'avoir un prix, on n'est même pas arrivé au bout de nos peines.

Le système est complexifié par la multiplicité des acteurs. On fait régulièrement appel aux acteurs académiques (instituts de recherche, hôpitaux) et parmi les acteurs industriels, il y a la biotechnologie (*drug discovery*), les sociétés de service (formulation, préclinique, clinique), les sociétés pharmaceutiques. Les pouvoirs publics sont également importants pour nous. D'une part, ils peuvent nous faciliter les communications entre les différents acteurs publics ou privés. D'autre part, l'ensemble des agences qui évaluent nos produits, que ce soit en

France, en Europe et dans le Monde (USA, Japon, BRICS et pays émergents), doivent nécessairement être à peu près d'accord sur ce qu'il faut faire. Par exemple, dans le domaine de la pédiatrie, on a des demandes européennes et américaines d'études pour tous les nouveaux médicaments. Pour une société comme la nôtre, développer un médicament, c'est déjà difficile. Les développer en pédiatrie, c'est compliqué. Et quand les agences ne vous demandent pas les mêmes choses, c'est encore plus compliqué.

Pour conclure, nous avons besoin d'établir des partenariats stratégiques de long terme, avec des rôles et des responsabilités de chacun des acteurs bien définis. Le cadre de la propriété intellectuelle doit être clarifié. C'est important, car sans propriété intellectuelle, il n'y a pas de rentabilité. Il faut arrêter de penser qu'on peut demander 10 % de royalties à des produits qu'on prendra dans les hôpitaux ou dans les instituts de recherche, parce que cela obère tout accord de licence pour les petites sociétés de biotechnologie, donc être trop gourmand, cela tue les projets

En ce qui concerne les financements, nous avons besoin de subventions. à ce titre, la France fait bien son travail. J'en profite pour remercier tous ces acteurs : Oseo, FSI, auxquels nous faisons largement appel. Les subventions européennes sont également les bienvenues, mais c'est beaucoup plus difficile pour les PME d'y avoir accès. L'administration de ces consortiums européens est très compliquée. Je vous garantis, pour y avoir participé, que ce n'est pas commode à gérer et à manager au quotidien.

Dernier point, et c'était l'objet de ma question au Pr. Gilles Bouvenot, c'est le problème de la rentabilité. Il est nécessaire pour nous d'avoir des prix élevés car nos investissements, à ce niveau, sont très importants. Et il est nécessaire aussi d'avoir des remboursements. Ainsi dans le domaine anti-infectieux, à force de vouloir obtenir des prix peu élevés, de saboter les remboursements, on a abouti aujourd'hui à l'absence d'antibiotiques nouveaux, et d'antituberculeux. Je tire la sonnette d'alarme. On finit par détruire totalement des pans de recherche entiers dans des domaines où existent des besoins. Les agents anti-infectieux en sont une démonstration formelle. Le soutien des pouvoirs publics est nécessaire dans un certain nombre de domaines qui ne font plus aujourd'hui l'objet de la R&D. On a certes beaucoup évoqué le cancer aujourd'hui, mais il n'y a pas que cette pathologie, même si BioAlliance est aussi largement positionné en cancérologie.

CONCLUSION

M. Jean-Sébastien Vialatte. Nous remercions tous les intervenants de cette journée. Ce terme de médecine personnalisée reste encore très difficile à définir. Aujourd'hui, on a surtout traité de médecine personnalisée génomique, en laissant de côté tous les autres aspects.

On a vu poindre un certain nombre de problèmes, en particulier des problèmes éthiques, en premier lieu la possibilité de faire un dépistage du génome complet du fœtus à partir des cellules circulant dans le sang maternel. On perçoit bien tous les risques de dérive eugénique qui risquent d'en découler. C'est un des sujets dont le législateur devra à un moment se saisir.

On a aussi constaté que cette médecine a un coût. La dernière intervention le montre. Jusqu'où ce coût est-il soutenable par la solidarité nationale ? Ne risque-t-on pas de se diriger vers une médecine destinée à une catégorie de personnes ayant les moyens de la financer ? Que va pouvoir prendre en compte la solidarité nationale ?

D'une façon générale, à la fin de ces journées d'audition, plus de questions que de réponses sont apparues par rapport à celles qu'on se posait précédemment.

M. Alain Claeys. Nous vous remercions chaleureusement. Nous serons peut-être amenés à vous recontacter dans le cadre de nos travaux. Le mérite de ces auditions, c'est aussi d'ouvrir de nouveaux champs à notre réflexion. À un moment ou à un autre, le législateur aura des recommandations à faire. C'est comme cela que nous concevons notre travail.

Je remercie chacune et chacun d'entre vous, en espérant qu'on ne se sera pas trop raconté de contes de fée, et qu'on aura été le plus concret possible.



OPECST - Assemblée nationale - 101 rue de l'Université - Bât F - 75355 Paris 07 SP - tél : 01 40 63 70 65 – fax : 01 40 63 70 95

Sénat - 15 rue de Vaugirard - 75291 Paris Cedex 06 - tél : 01 42 34 25 58 – fax : 01 42 34 46 04

www.pecst.assemblee-nationale.fr - <http://www.senat.fr/pecst/index.html>