



Paris, le 13 février 2013

ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE LA SAISINE SUR

**« Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques
de la médecine personnalisée »**

Transmise le 1^{er} août 2012 par la Commission des affaires sociales
de l'Assemblée nationale,

Présentée par

MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, députés

SOMMAIRE

	Pages
SAISINE	7
INTRODUCTION	9
I. LA MEDECINE PERSONNALISÉE ET LA RELATION MÉDECIN-MALADE	11
A. UN CONCEPT DIFFICILE À CERNER : DE LA MÉDECINE DES 4 P À LA MÉDECINE STRATIFIÉE	11
1. La médecine des « 4P » : Prédiction, Prévention, Personnalisée, Participative	12
2. Une médecine « stratifiée » ?	12
3. Une médecine préventive ou prédictive : la question des déterminants de prédiction	13
B. LA RELATION MÉDECIN MALADE À L'ÉPREUVE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE	13
1. L'intervention d'un tiers scientifique entre le malade et le médecin	14
2. La disparition de la frontière entre prévention et soin	14
3. Vers une responsabilité accrue du patient dans la prise en charge de sa propre santé	15
4. Une tentative d'approche du concept : « le bon traitement à la bonne personne, au bon moment »	15
II. LES PROGRÈS TECHNOLOGIQUES ET SCIENTIFIQUES ET L'EXTENSION DU DOMAINE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE	16
A. LES PROGRÈS TECHNOLOGIQUES ET SCIENTIFIQUES CONSIDÉRABLES	16
1. L'effet de la multiplication des plateformes de séquençage à haut débit.	17

a) <i>Le séquençage du génome à très haut débit : un facteur déterminant</i>	17
b) <i>La baisse du coût du séquençage</i>	18
c) <i>L'effet de la miniaturisation des puces ADN</i>	18
2. Le développement de nouveaux bio-marqueurs	19
a) <i>L'utilisation des bio-marqueurs dans la recherche</i>	19
b) <i>L'utilisation de bio-marqueurs en clinique : cibler les traitements</i>	19
c) <i>Le projet de carte d'identité métabolique : doser les traitements</i>	20
3. Les thérapies cellulaires	20
B. L'EXTENSION DU DOMAINE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE	21
1. Les traitements ciblés en oncologie	21
a) <i>L'analyse du génome tumoral</i>	21
b) <i>L'essai clinique randomisé SHIVA,</i>	22
2. Médecine personnalisée et maladies rares	22
3. La diversité des pathologies entrant dans le champ de la médecine personnalisée	23
a) <i>Les maladies chroniques</i>	23
b) <i>Les maladies infectieuses</i>	24
4. La procréation	24
III. VERS UN NOUVEAU MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS	25
A. L'ÉMERGENCE DE MÉDICAMENTS ET/OU TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES : LA FIN DES BLOCKBUSTERS ?	25
1. L'utilisation de molécules peu efficaces statiquement : « les anges déchus »	25
2. Le modèle « médicament de niche », médicaments orphelins	26
3. La multiplication de tests diagnostiques ou tests compagnons	26
4. Vers un changement de paradigme	27
B. L'IMPACT DES SYSTÈMES DE BREVETABILITÉ SUR LE DÉVELOPPEMENT DE TRAITEMENTS CIBLÉS PERSONNALISÉS	27

1. Les évolutions à l'œuvre aux États-Unis	28
<i>a) Les procédures en cours aux États-Unis</i>	28
<i>b) L'implication de ces procédures en Europe</i>	29
<i>c) Des logiques différentes</i>	30
2. Vers de nouveaux modes d'appropriation de la connaissance,	31
<i>a) Les possibilités offertes par les paniers ou pool de brevets</i>	31
<i>b) Les commons</i>	31
C. L'IMPACT SUR LE SYSTÈME SOLIDAIRE DE SANTÉ FRANÇAIS	32
1. Que faudra-t-il détecter pour quel coût ?	32
<i>a) Les limites de la médecine prédictive</i>	32
<i>b) Les interrogations suscitées par la médecine prédictive</i>	33
<i>c) Comment organiser la détection ? Quelle politique de santé publique mener ? Sur qui, et comment ?</i>	33
2. Quelle mutation pour l'assurance-maladie ?	34
<i>a) La connaissance précoce du risque et ses effets potentiels sur l'assurance maladie</i>	34
<i>b) L'impact sur les coûts.</i>	35
3. La structuration de l'offre de soin	35
4. La nécessaire adaptation des études médicales et la formation continue des médecins	35
IV. ASSURER LA PROTECTION ET L'INFORMATION DES PERSONNES	36
A. LA GESTION ET LA PROTECTION DES DONNÉES	36
1. La nature particulière des données génétiques	36
2. La confidentialité des données	37
3. Un système générant une énorme masse de données coûteuses à interpréter et conserver	38
<i>a) Un traitement complexe des données</i>	38
<i>b) La nécessité de développer des supercalculateurs</i>	38
<i>c) La propriété des données</i>	38

<i>d) L'impact de la connaissance des pathologies futures</i>	39
B. ASSURER UN ACCÈS ÉQUITABLE AU TRAITEMENT	39
1. Lutter contre les inégalités territoriales	39
2. Améliorer l'éducation à la santé des citoyens	40
<i>a) La question de l'observance et de la perception de ces traitements</i>	40
<i>b) La représentation sociale de la maladie</i>	40
C. ASSURER L'INFORMATION DES CITOYENS	40
CONCLUSION	41
PROGRAMME DE TRAVAIL	42
ANNEXES	43
ANNEXE 1 : COMITÉ DE PILOTAGE	45
ANNEXE 2 : PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS	47

SAISINE



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

COMMISSION DES AFFAIRES
SOCIALES

La Présidente

PHND 2012-013

Paris, le 1^{er} août 2012

Monsieur le Président,

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

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

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

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

Catherine LEMORTON

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

ASSEMBLÉE NATIONALE – 126, rue de l'Université – 75355 PARIS 07 SP – Tél : 01.40.63.65.21/65.59/65.96 – Fax :
01.40.63.51.34

Courriel : clemorton@assemblee-nationale.fr

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

INTRODUCTION

La Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale a saisi l'OPECST d'une demande d'étude sur les enjeux scientifiques, technologiques, éthiques et juridiques de la médecine personnalisée. Cette saisine s'inscrit dans la lignée des travaux de l'Office sur les sciences du vivant, la santé et plus généralement la bioéthique. Ainsi, lors de l'évaluation de la loi d'août 2004 relative à la bioéthique, les rapporteurs s'interrogeaient sur le rôle des tests génétiques à l'œuvre dans ce que l'on nomme la médecine personnalisée. Ils se demandaient par exemple pourquoi des personnes tentaient de connaître leur patrimoine génétique en recourant à l'achat de tests en libre accès sur Internet.

Lors de leur rapport sur les enjeux des nouvelles technologies d'exploration du cerveau qui visent à personnaliser les soins, les rapporteurs ont souligné l'importance de la fiabilité des machines et des modèles d'interprétation. Ils se sont inquiétés de la protection des masses de données personnelles identifiantes ainsi générées. Or les nouvelles pratiques médicales à l'œuvre en produisent et en produiront bien d'avantage.

Au cours de l'audition publique sur les maladies monogéniques du 7 juin 2011, les difficultés inhérentes au traitement des maladies rares ont démontré la nécessité de recourir à une médecine personnalisée à des traitements curatifs très ciblés mais coûteux. En outre, les risques de discrimination, voire de stigmatisation, sont réels pour les personnes atteintes par de telles pathologies et la protection offerte par la législation pourrait se révéler insuffisante au regard des assurances.

La médecine personnalisée est, pour nombre de nos concitoyens, porteuse d'une promesse, celle d'améliorer l'innocuité et l'efficacité du traitement médical que reçoit chaque patient en présence de maladies graves. C'est dans ce contexte que l'Office a été saisi de cette demande d'étude.

I. LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ET LA RELATION MÉDECIN-MALADE

La médecine est, par définition, personnalisée, le médecin essayant de s'adapter à son patient. Cela fait partie d'une bonne pratique médicale. Selon les experts entendus par la mission ⁽¹⁾, le concept de « médecine personnalisée » a été développé voici deux décennies par le laboratoire pharmaceutique suisse Roche. Il est fondé sur le fait que le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les personnes, et que pour un patient donné, certains médicaments sont efficaces et d'autres pas. Avec l'introduction dans les années 1990 de l'Herceptine, pour traiter le cancer du sein, Roche a démontré qu'il était possible d'anticiper, grâce à un simple test sur les patients, ceux pour qui le traitement serait le plus bénéfique, et ceux pour qui il ne le serait probablement pas. L'on disposait ainsi du traitement et du test compagnon et l'on considérait dès lors que le modèle « médecine personnalisée » permettait de trouver et de délivrer le médicament le mieux adapté. Ce choix du traitement est plus restreint influera fortement sur la relation médecin-malade en réduisant la part du dialogue singulier entre le médecin et son patient, si cela devait se généraliser.

A. Un concept difficile à cerner : de la médecine des 4 P à la médecine stratifiée

L'expression « médecine personnalisée » recouvre différentes strates allant de l'évidence à l'incertain. Les experts s'accordent tous sur le caractère polysémique du concept susceptible de recouvrir des réalités très diverses et pas nécessairement contradictoires. On trouve autant de définitions que de personnes qui s'intéressent à la question. Le concept de médecine génomique personnalisée semble avoir la faveur des oncologues. Dans une conception large, la médecine personnalisée aurait sa place dans la médecine des « 4 P » qui est un système, prenant en considération l'individu dans sa globalité.

(1) Voir liste en annexe.

1. La médecine des « 4P » : Prédiction, Prévention, Personnalisée, Participative

Dans un rapport très récent, l'*European Science Foundation* ⁽¹⁾, organisation européenne qui a mandaté un groupe de chercheurs reconnus, formule une définition très large : la médecine personnalisée serait une pratique médicale dont l'individu est le centre, à la fois précise et adaptée à ses caractéristiques biologiques, (lesquelles englobent ses caractéristiques génétiques, ses taux de protéines, ses bio-marqueurs), en tenant compte de la caractérisation de son mode de vie, de ses habitudes alimentaires. Les chercheurs de l'*European Science Foundation* s'en réfèrent à la médecine des « 4P » : Personnalisée, au sens du traitement d'une maladie ; Préventive, la dimension de prévention est importante ; Prédicative car l'individu peut recourir à des tests ; Participative, au sens où l'individu devient acteur de sa santé.

Ce rapport opère une distinction entre la médecine personnalisée et la médecine génomique basée uniquement sur la personnalisation des traitements à partir de l'information génétique. Il distingue donc : médecine personnalisée, médecine génomique et médecine stratifiée – laquelle catégorise les individus selon certaines de leurs caractéristiques génétiques – et élabore ensuite des traitements ciblés selon ces éléments.

Selon le Dr Catherine Bongrain, cette définition large permet de trouver une utilité clinique à la médecine personnalisée. Une telle définition englobe, d'une part la pharmacogénétique, le ciblage des traitements, et d'autre part, le suivi et l'analyse de tests génétiques, de marqueurs biologiques de l'état de santé de la personne, pour identifier des probabilités de développer des pathologies, afin de détecter de futures maladies très en amont des signes cliniques. Cependant, comme l'observe le Pr Anne Fagot-Largeault, on tendrait vers une individualisation du traitement, ce qui ferait de la médecine personnalisée une « médecine individualisée ». Pour le Pr Jean Marc Grognet, la véritable médecine personnalisée permet d'identifier qu'un patient est différent d'un autre au milieu de milliards d'autres sur la planète.

2. Une médecine « stratifiée » ?

La polysémie du concept prête à confusion car dans le cadre de la médecine stratifiée, la médecine personnalisée n'est pas la médecine personnelle d'un seul individu, mais celle d'un groupe ciblé en fonction du profil médical des individus qui le composent. On prévoit les risques associés à une pathologie ou un

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

médicament, en ciblant les patients ayant une probabilité de subir des effets secondaires. La médecine personnalisée lorsqu'elle implique la mise au point de traitements adaptés à un groupe de personnes ou de patients présentant des caractéristiques médicales, génétiques communes est une médecine stratifiée. Convient-il de distinguer la médecine personnalisée de la médecine stratifiée ? Le concept de médecine stratifiée est souvent appliqué au cancer. Lorsque l'on cible au sein de patients atteints de cancers, le groupe de ceux chez qui on peut identifier l'efficacité thérapeutique maximale, on entre dans le cadre de la médecine stratifiée.

Quand on a découvert que l'Herceptine ne produisait les effets escomptés que sur certains malades possédant les mêmes traits génétiques, il est apparu naturel de considérer inutile la prescription de ce médicament aux non-réceptifs. Il existe un précédent plus ancien aux États-Unis où un médicament contre l'hypertension fonctionnant mieux sur les Noirs que sur les Blancs, a été identifié. Un essai avait été lancé, à la satisfaction des Noirs américains, pour traiter l'hypertension, mais au début, il n'a pas été poursuivi en raison de scrupules liés au racisme ; depuis quelque temps, ce médicament est utilisé. La « médecine stratifiée » s'efforce de définir pour les distinguer les groupes de personnes sur lesquelles un médicament produit les effets escomptés.

3. Une médecine préventive ou prédictive : la question des déterminants de prédiction

Le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet fonde son approche sur la médecine génomique personnalisée qui inclut la médecine prédictive, ou pour être précis la médecine de prévision qui vise à estimer le risque de survenue de telle ou telle maladie en fonction du patrimoine génétique d'une personne.

Selon le Pr Axel Kahn, la médecine prédictive est celle qui permet de prévoir une susceptibilité particulière à certaines maladies ou à l'action de certains agents pathogènes, à partir de déterminants individuels de santé, génétiques ou autres. Selon lui mieux vaut parler de médecine de prévision.

B. La relation médecin malade à l'épreuve de la médecine personnalisée

Selon le Pr Anne Fagot-Largeault les termes « médecine personnalisée » risquent de prêter à confusion car ils sont paradoxaux. Alors que le patient s'attend à une relation de proximité avec son médecin, un sentiment de frustration est à craindre. Il peut être renforcé par les exigences de numérisation de tous les paramètres individuels, si bien que le patient a l'impression qu'on ne considère plus en lui qu'un amas de chiffres. On ne joint plus une personne à l'hôpital mais un

répondeur-machine ; on prend son rendez-vous via Internet. « *Le patient devient un client* ». Paradoxalement, la publicité faite pour la médecine dite personnalisée tombe dans un contexte où l'on aspire à un contact plus personnel, voire à une empathie du médecin, qu'on ne retrouve ni ne rencontre plus. D'après elle, ceci génère une frustration chez les malades qui croient que la « médecine personnalisée » comblera cette attente, leur apportera un accueil plus chaleureux, plus individualisé, et c'est faux. « *On s'abrite derrière une formule attirante, rassurante, qui donne une image attractive, mais fausse et c'est très préoccupant* »

1. L'intervention d'un tiers scientifique entre le malade et le médecin

L'intervention fréquente d'un tiers expert dans le colloque singulier médecin-malade devient très déterminante au travers des analyses génétiques et biologiques, qui vont bien au-delà des classiques analyses de sang. En effet, la médecine personnalisée recourt à des tests génétiques, à des bio-marqueurs, multipliant les données sur le patient l'usage de technologies complexes qui exigent l'implication d'experts capables de les interpréter.

« *Si l'on intègre dans la médecine personnalisée la pharmaco-génomique, la thérapie cellulaire, ainsi que les traitements partant du patient avec réinjection de ses propres cellules, qui sera maître de ces technologies ? Si le laboratoire arrive au chevet du malade, les liens entre techniciens et patients deviendront très étroits à travers les équipes médicales hospitalières qui disposent de plateaux techniques médicaux* » observe le M. Didier Tabuteau.

Quand les traitements deviennent complexes même pour des pathologies de masse, est-ce le généraliste isolé qui sera le point d'entrée ? Ne va-t-on pas vers d'autres points d'entrée, comme les centres de santé ou les organismes travaillant en équipes ? En outre, le caractère ciblé et personnalisé des traitements entraîne l'introduction de protocoles plus ou moins rigides de soins laissant au médecin une faible marge d'appréciation : **qui décidera des traitements à appliquer au malade ? Qui sera maître des technologies ? Qui en sera responsable ?**

2. La disparition de la frontière entre prévention et soin

L'intervention de la médecine se fera plus tôt dans la vie des personnes : même en étant bien portant, sans signe clinique apparent, le patient aura noué une relation avec le médecin, car les possibilités médicales permettront d'anticiper une pathologie susceptible d'apparaître dans cinq ou dix ans. **La médecine personnalisée déchire le voile de l'ignorance pour le patient, sa famille mais**

également pour l'assurance maladie, voire pour les tiers ce n'est pas sans conséquences éthiques et juridiques.

3. Vers une responsabilité accrue du patient dans la prise en charge de sa propre santé

Dans le monde anglo-saxon se développe l'idée que l'individu a la possibilité d'être pour lui-même un acteur de sa propre santé dans la prise de son traitement et de jouer un rôle dans sa guérison. Le lien entre médecine personnalisée et médecine participative, au sens où l'individu est acteur de sa santé se resserre. Faut-il prendre en compte cette demande, susceptible d'accroître les devoirs des patients envers eux-mêmes et s'ils sont demandeurs, pourquoi pas ? **Mais ce sera au travers de techniques d'analyses médicales au sens large, voire de vérifications du degré d'observance des traitements ciblés prescrits. Il y a là un risque de contrôle intrusif des patients.**

4. Une tentative d'approche du concept : « le bon traitement à la bonne personne, au bon moment »

La médecine personnalisée viserait dans l'absolu à atteindre des résultats médicaux optimaux en aidant les médecins et les patients à choisir parmi les diverses options thérapeutiques, celles susceptibles de donner les meilleurs résultats selon le profil génétique et environnemental du patient. Le concept de médecine personnalisée semble englober d'une part, la pharmacogénétique et le ciblage des traitements, et d'autre part, le suivi et l'analyse de tests génétiques, de marqueurs biologiques de l'état de santé de la personne pour identifier des probabilités de développer des pathologies et pour détecter de futures maladies en amont des signes cliniques. Ainsi définie, c'est une médecine qui se base sur une analyse des caractéristiques biologiques et génétiques de la personne avec un recours massif à des techniques de pointe générant des masses de données. **Le concept de médecine personnalisée présente donc de multiples facettes difficiles à cerner, mais dont la fortune est étroitement liée à des progrès scientifiques et technologiques dont l'impact et les enjeux considérables doivent être analysés dans une démarche prospective.**

II. LES PROGRÈS TECHNOLOGIQUES ET SCIENTIFIQUES ET L'EXTENSION DU DOMAINE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Les auditions menées par les rapporteurs à ce stade de l'étude ont révélé l'existence d'une forte interaction entre progrès scientifiques et technologiques, et extension du domaine de la médecine personnalisée.

Si l'on définit la médecine personnalisée par les progrès dont elle est l'héritière, l'on peut se fonder sur la définition opérationnelle de M. Gilles Bloch, directeur des sciences du vivant du CEA ⁽¹⁾ : « *La médecine personnalisée s'appuie largement sur les progrès de la génomique et des autres méthodes de biologie à grande échelle (métabolomique ⁽²⁾, protéomique ⁽³⁾ etc.), leur donnant une dimension prédictive. Ces approches sont complétées par d'autres travaux, dans le domaine de l'imagerie ou des diagnostics très spécifiques faisant intervenir des biomarqueurs* ». Les progrès scientifiques et technologiques décuplent les possibilités de séquençage du génome, de recherche de bio marqueurs, de ciblage et traçage des molécules pour un coût de plus en plus faible.

A. Les progrès technologiques et scientifiques considérables

La recherche biologique et médicale a connu une profonde transformation depuis quelques années : on est passé de l'étude de points « mono-factoriels » à l'étude de réseaux, et à la prise en compte d'une certaine globalité. Il s'agit en effet, non plus de comprendre un événement isolé mais de le resituer dans l'environnement génique, propre à chacun. Cette révolution s'est produite, grâce à l'apparition de nouvelles techniques qui donnent accès à une masse de données personnelles considérables, ce qui constitue aussi une limite à leur interprétation. Les progrès du séquençage de l'ADN ont été décisifs pour le développement de la médecine personnalisée. Les technologies de détection et d'amplification ont progressé à pas de géant et sont devenues les principaux moteurs du développement des outils de diagnostic moléculaire. Les méthodes se sont diversifiées (réaction en chaîne par polymérase (PCR), puces à ADN et ARN, hybridation *in situ* en

(1) *Revue Bioactif n° 10 200.*

(2) *Étudie l'ensemble des métabolites (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) présents dans une cellule, un organe, un organisme. Elle utilise la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire.*

(3) *Désigne la science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organite, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données.*

fluorescence (FISH), immunohistochimie, cytométrie de flux⁽¹⁾ (CMF) et bien d'autres qui arrivent à maturité). La gestion de la masse d'informations obtenues repose sur des outils informatiques puissants permettant de collecter, traiter et archiver les signaux. Ces techniques sont en évolution constante vers l'amélioration de la sensibilité, l'augmentation de la capacité et de la rapidité, et la diminution des coûts. Le génotypage exige des plateaux techniques multidisciplinaires. **Cela va des banques d'ADN jusqu'à un plateau technique à haut débit pour le génotypage en passant par la bio-informatique nécessaire à l'analyse des résultats. On observe un renforcement du lien entre développement du séquençage à haut débit et extension de la médecine personnalisée.**

1. L'effet de la multiplication des plateformes de séquençage à haut débit.

a) Le séquençage du génome à très haut débit : un facteur déterminant

Selon le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, les progrès dus au séquençage du génome humain au cours de ces dix dernières années, et à la technologie de séquençage à très haut débit ou NGS (*Next Generation Sequencing*) ont augmenté les capacités d'analyse par un facteur de 50 000. On est passé presque brutalement d'un séquençage besogneux de quelques gènes pour un patient dans le cadre d'une maladie donnée, à la capacité de séquencer un très grand nombre de gènes pour un grand nombre de personnes. Cela permet d'effectuer des tests et des lectures ciblés, voire même la lecture du génome entier, ou au moins les séquences qui codent pour ces gènes. Le Dr Catherine Bougrain a expliqué que pour trois ou quatre génomes par 24 heures, si on cible une certaine catégorie de mutations pour un panel de 90 maladies par exemple, il existe des tests. Disponibles sur Internet, ces tests proposent pour 100-200 dollars de rechercher les mutations les plus fréquentes, ce qui est finalement assez rapide, les machines existant donc à l'étranger pour traiter l'information en quantité. En France on commence à s'équiper. Elle s'est déclarée très surprise de la vitesse d'accélération ces dernières années dans l'évolution des équipements des hôpitaux.

La bio-informatique permet de progresser et les outils sont de plus en plus performants et adaptés. Des laboratoires mettent en place des tests génétiques fonctionnels pour voir quel est le retentissement de tel ou tel variant. Ils s'appuient pour cela en France sur les projets équipements d'excellence (EQUIPEX) dans le

(1) *Technique permettant de faire défiler des particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser, en les comptant et les caractérisant de manière quantitative, et qualitative*

cadre du grand emprunt ; de nombreuses équipes qui travaillaient sur la génétique bénéficient de ces financements pour acquérir ces plateformes.

Les infrastructures françaises en génomique sont variées et réparties sur tout le territoire. Le projet France génomique coordonné par le CEA et comprenant l'INRA, le CNRS, l'INSERM), a pour mission d'intégrer et d'animer, à partir des possibilités nationales en génomique, un réseau d'expertise et de service à la communauté scientifique pour lui fournir des capacités technologiques de pointe dans l'analyse du génome et le traitement informatique des données à haut débit. France génomique a été dotée d'un financement de 60 millions d'euros sur 10 ans dans le cadre des investissements d'avenir. **Les rapporteurs étudieront l'impact de ces investissements.**

b) La baisse du coût du séquençage

Ce qui était une avancée unique et majeure, il y a une dizaine d'années peut aujourd'hui être réalisé à la demande pour moins d'un millier de dollars et ce coût tendra à se réduire drastiquement, comme le montre la figure suivante.

Le cout du séquençage du génome humain, et de l'ADN et de l'ARN en général, a baissé ces dernières années, plus rapidement que ne le permet la loi de Moore. Ainsi, il était de 100 millions de dollars il y a une douzaine d'années, de quelques centaines de milliers de dollars au milieu des années 2000, il est aujourd'hui inférieur à 1 000 dollars et s'apprête à descendre à 100 dollars.

Les rapporteurs se proposent d'analyser les retombées de cette baisse des coûts et de visiter les plateformes dont la France est en train de s'équiper grâce à l'action de l'Institut national du cancer (l'INCa). D'ores et déjà, ils sont en contact étroit avec l'Institut Curie et le CEA. On assiste donc en France comme à l'étranger à une montée en puissance de ces équipements dont il conviendra de dresser pour la France la répartition et le bilan avec l'aide des grands centres de recherches, et d'institutions très impliquées comme l'INCa.

c) L'effet de la miniaturisation des puces ADN

La miniaturisation par la technique des puces à ADN, permet d'examiner des milliers de molécules d'acide nucléique de façon simultanée. Les puces à ADN de dernière génération ont la capacité de contenir et d'analyser environ 50 000 polymorphismes. Elles sont en grande partie utilisées par les laboratoires de recherche. Cependant, le passage du laboratoire à l'industrie permettra d'améliorer la qualité des puces ADN.

2. Le développement de nouveaux bio-marqueurs

Les bio-marqueurs⁽¹⁾ peuvent conduire à la découverte de traitements novateurs, simplifier le processus de développement des médicaments et venir en aide aux patients en leur offrant des traitements adaptés à leur constitution génétique. Ils peuvent témoigner d'un processus normal ou anormal, ou de la présence d'un trouble ou d'une maladie. Ils se divisent en deux catégories, les bio-marqueurs pronostiques et les bio-marqueurs prédictifs.

Un bio-marqueur pronostique vise à déterminer l'évolution clinique d'une maladie (probabilité de survie, de récurrence ou de réponse favorable au traitement). Un bio-marqueur prédictif est présent dans l'organisme avant l'apparition de la maladie et permet d'en prédire l'évolution clinique. La valeur prédictive de ce bio-marqueur peut être positive ou négative.

a) L'utilisation des bio-marqueurs dans la recherche

En règle générale, l'innocuité et le degré de tolérance d'un médicament ciblé sont testés au cours des premières phases des essais cliniques, alors que l'efficacité d'un médicament n'est habituellement évaluée qu'aux dernières phases de son développement. En utilisant les bio-marqueurs, les chercheurs étudient l'action du médicament dans l'organisme, pour prendre des décisions plus tôt dans le processus de développement ultérieur des molécules dans le cadre d'essais cliniques. Trouver le bio-marqueur adéquat permettant aux cliniciens de comprendre et de suivre avec précision l'évolution de la maladie ou bien la réponse à un traitement devient l'un des principaux enjeux de la recherche pharmaceutique aujourd'hui.

b) L'utilisation de bio-marqueurs en clinique : cibler les traitements

L'intégration des bio-marqueurs aux pratiques cliniques courantes aide les médecins à choisir le bon traitement, administré au bon patient. On peut ainsi obtenir plus de résultats positifs, éviter aux patients de subir les effets toxiques et inutiles d'un traitement inefficace, voire être en mesure de choisir un traitement plus efficace pour combattre la maladie. Il est aussi possible de recourir aux bio-marqueurs pour diagnostiquer une maladie ou pour sélectionner des patients en vue d'un traitement. À mesure que la recherche progresse, la compréhension du rôle des bio-marqueurs dans la prise en charge de diverses maladies, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les troubles neurologiques, les troubles du métabolisme, les maladies auto-immunes ou inflammatoires, évolue elle aussi.

(1) *Molécules biologiques présentes dans le sang, dans les liquides corporels et les tissus organiques ou dans la tumeur elle-même.*

À partir des bio-banques, des bio-marqueurs peuvent être identifiés. Un panel de bio-marqueurs correspondra à un facteur de risque pour une maladie ou à une sous-forme de maladie à laquelle conviendra un traitement particulier. À terme, l'objectif est donc de pouvoir trouver une thérapie adaptée, à partir de l'analyse précise des bio-marqueurs de chaque patient.

c) Le projet de carte d'identité métabolique : doser les traitements

Selon M. Jean-Marc Grognet, responsable de l'Institut de biologie et technologies du CEA à Saclay IBITECs, « *plus que la seule détection des patients non-répondeurs à un traitement, le vrai Graal de la médecine personnalisée est d'administrer la bonne dose du traitement le plus efficace pour un patient donné. C'est l'ambition du projet de Carte d'Identité métabolique (CIME)* ». L'inefficacité d'un médicament peut s'expliquer de deux façons : soit l'interaction avec sa cible dans l'organisme est mauvaise, soit la concentration de molécule active n'est pas optimale car elle est métabolisée trop vite par l'organisme ou elle n'est pas arrivée à passer les différentes barrières biologiques. Il s'agit d'administrer à un sujet un cocktail d'une dizaine de médicaments commercialisés puis, en analysant les urines et le plasma, de déterminer la quantité de médicament qui a réagi. Ces données sont destinées à être intégrées, en plus des indications sur le patient et sa pathologie, dans un logiciel d'aide à la décision pour le médecin.

3. Les thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires ouvrent la voie à de nouvelles solutions pour la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies, cancers, maladies neuro-dégénératives, maladies neuromusculaires, pathologies à l'origine de la destruction ou de la dégénérescence de cellules, voire de tissus. Véritable greffe de cellules, la thérapie cellulaire repose sur l'administration de cellules prélevées chez le patient ou chez un donneur, puis sélectionnées et modifiées ou traitées *in vitro* avant d'être injectées au malade.

Ce domaine en plein développement a déjà été traité par les rapporteurs en 2010 lors de leur évaluation de la recherche sur les cellules souches⁽¹⁾. Il va de soi que les thérapies cellulaires, base de la médecine régénératrice relèvent de la médecine personnalisée. **Les rapporteurs se proposent d'actualiser les travaux qu'ils avaient menés en 2010 et qui auguraient de développement de possibilités de traitements ciblés et personnalisés.**

(1) *Rapport de l'OPECST, Août 2010, n° 2718 AN et n° 652 Sénat, de MM. Claeys et Vialatte sur la recherche sur les cellules souches.*

Ceci sera l'occasion de dresser un état des lieux du développement de ce champ thérapeutique d'autant qu'un programme d'investissement d'avenir, le consortium C4C, doté de près de 80 millions d'euros lui est dédié.

B. L'extension du domaine de la médecine personnalisée

1. Les traitements ciblés en oncologie

Au cours des dernières années, les importantes percées réalisées à l'égard de la compréhension des mécanismes de la biologie humaine ont mené à la découverte de nouveaux médicaments ciblés qui peuvent avoir une incidence sur la maladie grâce à l'utilisation de bio-marqueurs tumoraux plus efficaces et au séquençage du génome tumoral. **En effet, les rapporteurs constatent que l'une des premières applications de la médecine personnalisée concerne le traitement des cancers pour lequel il n'est pas question de génome constitutionnel natif de la personne mais d'un génome dérivé par le processus tumoral.**

a) L'analyse du génome tumoral

Il s'agit de repérer dans la tumeur les altérations génétiques qui lui confèrent son caractère malin. Quand on rencontre une molécule impliquée dans le cancer, on observe *in vitro* ce qui se produit quand on la bloque. Si elle arrête le processus de cancérisation, on recherche pour qui elle est efficace. Les mêmes molécules peuvent être utilisées pour différents cancers mais pas pour tous les patients pour chaque cancer.

Il existe une théorie ⁽¹⁾ selon laquelle, à terme, on n'aura plus forcément besoin de savoir où se situe le cancer : on pourra se libérer de la symptomatique classique basée sur les organes pour entrer dans une définition strictement moléculaire des pathologies. Mais cela ne fonctionne pas encore ainsi, il existe un anticorps qui marche pour le cancer du sein mais pas pour le cancer de l'ovaire, alors *qu'a priori* la mutation génétique est commune aux deux cas. On dispose en fait d'une caractérisation encore très partielle des tumeurs. Finalement, la caractérisation par organe n'est pas très fine mais reste encore assez efficace, d'après les experts auditionnés. Des progrès sont cependant possibles, d'après le Pr Bertrand Jordan, à condition de disposer de centres de génocryptage adaptés. Il reste que l'hétérogénéité des tumeurs est fréquente. C'est un obstacle et il faudrait procéder à plusieurs séquençages dans différentes parties de la tumeur.

(1) Points développés par le Pr Stopa-Lyonnet, le Dr Le Tourneau et le Dr Bongrain.

Ainsi, les techniques de séquençage à haut débit sont-elles appliquées à la génomique tumorale dans le but non seulement d'identifier les différentes anomalies génétiques, mais aussi de faire la distinction entre mutations principales et mutations secondaires avec en arrière-plan l'espoir de thérapies ciblées qui entrent dans le champ de la médecine personnalisée.

b) L'essai clinique randomisé SHIVA,

Promu par l'Institut Curie et conçu par le Dr Christophe Le Tourneau, oncologue et responsable des essais de phase I, l'essai SHIVA a été présenté aux rapporteurs. Il marque un changement de paradigme car l'on décidera du traitement en fonction du profil biologique de la tumeur... Il comparera l'efficacité, en termes de survie sans progression, d'une thérapie ciblée choisie en fonction de ce profil par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. L'essai part du constat que les anomalies biologiques recherchées dans le cadre du développement d'un médicament ou pour la prescription d'une thérapie ciblée dépendent exclusivement aujourd'hui de la localisation tumorale initiale. Or ces anomalies moléculaires peuvent être présentes dans tous les types tumoraux, avec des incidences variables selon la localisation. D'où la mise en place de l'essai SHIVA. Une centaine de personnes travaillent depuis 18 mois à la mise en place de cet essai de phase II.

2. Médecine personnalisée et maladies rares

L'attention de l'OPECST avait été attirée par la Commission des affaires sociales en 2011 sur les maladies monogéniques⁽¹⁾. À cet effet, l'OPECST avait organisé une audition publique et s'était focalisé sur les maladies rares et orphelines qui exigent des traitements spécifiques.

Selon l'association Alliance Maladies rares, quelques 6 000 maladies rares recensées touchent 3 millions de Français. Mais 90 % d'entre elles ne concernent qu'une personne sur 200 000, soit moins de 320 personnes dans l'Hexagone. 8 maladies sur 10 sont d'origine génétique et se traduisent par un déficit moteur, la majorité étant graves (35 % des patients concernés décèdent avant l'âge de un an, 10 % entre un et cinq ans, 12 % entre cinq et quinze ans). Certaines sont des maladies monogéniques, liées principalement à l'effet d'un seul gène ; elles bénéficient des progrès de la capacité à analyser l'ADN de façon plus précise par génotypage puis par séquençage.

Ces maladies dites rares ne sont pas si rares à l'échelle mondiale, pourtant leur traitement « médicament orphelin », certes compliqué à développer, reste rare et

(1) *Rapport de MM Claude Birraux et Jean-Louis Touraine, compte-rendu de l'audition publique : maladies monogéniques : état des lieux, mars 2012.*

cher. En effet le faible nombre de malades rend leur développement compliqué car il est difficile de mener des études, le coût de recherche est important, le risque d'échec accru. Ainsi, un traitement sera en moyenne 10 fois plus cher pour une maladie 100 fois plus rare, et pour une pathologie 10 000 fois plus rare il sera 100 fois plus cher. Ces traitements très ciblés relèvent de la médecine personnalisée.

Dans ce contexte, près de 300 associations de patients, (Association française contre les myopathies (AFM), Alliance maladies rares, *etc.*) sont très actives en France. Elles ont mis en place le portail Internet « Orphanet », s'efforcent d'interagir avec leurs homologues étrangers. En outre, elles ont contribué à l'élaboration des plans « Maladies rares. Le 1er plan 2004-2008 a vu la création de 131 centres de référence sur les maladies rares dans les hôpitaux universitaires. Le second plan, qui couvre la période 2011-2014, doit permettre l'élaboration de 200 à 300 protocoles de prise en charge de maladies rares pour aider les médecins, lister les prescriptions possibles hors autorisation de mises sur le marché (AMM), et permettre des remboursements dérogatoires. Il s'agira aussi de mettre sur pied une base de données nationale sur ces maladies et sur l'utilisation des médicaments, hors AMM (efficacité, effets indésirables). **On se trouve dans un cas de médecine stratifiée et personnalisée regroupant parfois quelques milliers de personnes à l'échelle mondiale. Il nous paraît important d'étudier dans ce rapport l'impact du modèle maladie rares.**

3. La diversité des pathologies entrant dans le champ de la médecine personnalisée

a) Les maladies chroniques

Selon la Haute autorité de santé (HAS), plus de 15 millions de Français souffrent d'une maladie chronique (asthme, cancer, diabète, maladie d'Alzheimer). La HAS a émis pour nombre d'entre elles des préconisations visant à une prise en charge globale et personnalisée. L'une des pathologies qui mobilise fortement la communauté scientifique à l'échelon international est le diabète de type 2 car il touche 285 millions de personnes dans le monde, et affectera près de 439 millions d'individus d'ici 2030.

Face à cette évolution pandémique, les scientifiques préconisent une approche stratifiée qui consiste à adapter le traitement au patient en fonction de ses caractéristiques biologiques. Une stratification des patients souffrant de diabète de type 2 peut être établie en différents « profils » dont les particularités biologiques et les réponses aux traitements diffèrent. Cette stratification ouvrirait la voie à des soins personnalisés du diabète. Un consortium a été créé en 2012 au niveau européen, *Diabetes REsearCh on patient strATification* (DIRECT) avec, sur une période de sept ans, l'objectif de développer des bio-marqueurs et des tests capables de mettre en lumière les caractéristiques qui différencient les patients diabétiques.

D'autres initiatives sont en cours à l'échelon européen ou mondial pour mettre en place des traitements ciblés contre des maladies chroniques.

b) Les maladies infectieuses

Le séquençage de la variété d'un virus ou d'une bactérie qui affecte un malade à un moment donné pour connaître ses résistances aux antibiotiques, aux différents traitements et suivre aussi l'évolution du pathogène au cours de l'infection permet par exemple dans le cas du Sida ou d'une infection nosocomiale de pister ce qui se produit, d'identifier précisément la souche.

On ne se contente pas d'observer un staphylocoque, on l'identifie de façon très précise par l'ensemble de son génome, on peut voir qu'il est présent chez des porteurs asymptomatiques. Cela permet de comprendre des processus de réinfection. Par exemple comment une unité hospitalière qu'on a désinfectée se réinfecte car un membre du personnel est porteur asymptomatique. Le séquençage des bactéries que l'on peut aujourd'hui effectuer dans un cadre hospitalier, rapidement, pour un coût modeste change les dimensions du possible, et permet d'adapter et de cibler les traitements, d'après le Pr Bertrand Jordan.

4. La procréation

La médecine personnalisée s'applique à la procréation. Depuis un certain temps l'on assiste au développement de nombreux diagnostics prénataux et préimplantatoires. Aujourd'hui en recourant aux tests de diagnostics prénataux sur le sang circulant de la mère, on accélère encore leur utilisation.

D'après le Pr Bertrand Jordan, Outre-Atlantique, de nouvelles techniques se développent et permettent d'extraire l'ADN fœtal dans le plasma du sang de la mère, et ainsi obtenir le génome complet de l'enfant à naître.

Il s'agit pour des porteurs sains, qui envisagent un projet d'enfant, d'effectuer un diagnostic de dépistage de mutations chez les deux parents pour savoir si éventuellement ils seraient porteurs d'une mutation responsable de la même maladie ; auquel cas on leur proposerait un diagnostic préimplantatoire ou un diagnostic prénatal. Ceci induira probablement le développement de tests dits pré-conceptionnels.

Le domaine de la médecine stratifiée personnalisée s'accroît à mesure que les biotechnologies progressent, et que la puissance des outils technologiques s'accroît. Les rapporteurs estiment opportun d'étudier ces interactions et les mutations qu'elles induisent.

III. VERS UN NOUVEAU MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS

Selon le Pr Jean-Marc Grognet, l'approche de la médecine personnalisée par les technologies est révélatrice des évolutions en cours. Ainsi, l'information génomique verra son coût fortement réduit : le génome entier à 100 € par individu sera accessible dans les 10-15 ans à venir. L'information génomique nécessite d'être complétée par d'autres données.

Parallèlement, on observe une baisse de l'innovation et de bénéfices pour l'industrie pharmaceutique, car la plupart des médicaments les plus vendeurs tombent ou tomberont dans le domaine public à court ou moyen terme. Cette industrie se trouve confrontée à un nombre insuffisant de nouveaux médicaments pour compenser cette perte. En termes de recherche et de développement (R&D) de nouveaux marchés, l'avènement de la médecine personnalisée semble bénéfique.

Un enjeu économique se profile donc pour certaines entreprises de biotechnologie qui essaient de passer d'un marché ciblé sur les laboratoires de recherche à un marché de la clinique plus vaste et aux enjeux financiers considérables. **Ce phénomène mérite d'être analysé. La médecine personnalisée bouleverse l'industrie pharmaceutique ainsi que le droit des brevets et de la propriété industrielle.**

A. L'émergence de médicaments et/ou traitements spécifiques : la fin des blockbusters ?

1. L'utilisation de molécules peu efficaces statistiquement : « les anges déchus »

La médecine personnalisée stratifiée, constitue une opportunité pour l'industrie pharmaceutique de ressortir certains médicaments qui ne semblaient guère efficaces statistiquement « les anges déchus » et d'identifier les patients les plus sensibles et pour lesquels ils fonctionneraient. Les industriels espèrent pouvoir passer outre les fourches caudines des essais classiques randomisés avec des standards assez hauts.

Ils estiment qu'en passant par la médecine personnalisée ils feront évoluer les instances de régulation pour qu'elles acceptent des critères moins exigeants. Ils espèrent ainsi bénéficier des législations et dérogations spécifiques accordées aux médicaments orphelins.

2. Le modèle « médicament de niche », médicaments orphelins

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

En 1983, les États-Unis avaient créé avec l'*Orphan Drug Act*, la première loi sur les médicaments orphelins. Dans les années 90, le Japon puis l'Australie ont adopté une législation similaire. En Europe, le Parlement européen a adopté le Règlement (CE) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 sur les médicaments orphelins, texte entré en vigueur en janvier 2000. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée pour un médicament orphelin, celui-ci bénéficie avec certaines dérogations et limitations, d'un droit d'exclusivité commerciale pendant dix ans. « *Les médicaments orphelins peuvent bénéficier de mesures d'incitation prises par la Commission et les États-membres pour promouvoir leur recherche, leur développement et leur mise sur le marché. Il s'agit de mesures d'aide de nature fiscale à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises* », observe Mme Hélène Gaumont-Prat. **Une réflexion devra être menée sur le modèle de recherche si les médicaments de niche deviennent la voie normale de mise au point de traitements.**

3. La multiplication de tests diagnostiques ou tests compagnons

Au niveau de la R&D, l'industrie s'intéresse non plus au seul médicament, mais au couple médicament-test diagnostique (le test compagnon). Ceci l'oblige à avoir une vision intégrant médicament, test diagnostique, méthodes de stockage de l'information. C'est une forte évolution qui exige une diversification de compétences allant du diagnostic *in vitro* au dispositif médical.

Les industriels actuellement, développent le médicament, et cherchent aussi le test compagnon, car ce qu'ils perdent en vente du médicament, ils le regagnent en vente du test compagnon puisque le test compagnon sera fait, a priori, sur une population, beaucoup plus large. La question de la propriété intellectuelle du test diagnostique développé par un industriel pour son médicament se pose.

On constate des pressions fortes du secteur des biotechnologies et de la part des institutions publiques qui les soutiennent pour promouvoir ce modèle. Ainsi, aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA), joue un rôle de promoteur de la génétique pour améliorer les traitements, ce qui conduit les industriels à multiplier les tests compagnons.

4. Vers un changement de paradigme

L'exploitation des connaissances liées à la recherche sur le génome humain et les biotechnologies permettent d'espérer que des médicaments soient administrés de façon ciblée, et que des thérapies cellulaires individualisées soient développées. À mesure que les traitements ciblés se multiplient, le marché des bio-médicaments s'étend avec une croissance supérieure à 15 % par an à l'échelle mondiale. Plus de 30 % des nouvelles molécules sont des bio-médicaments. Le taux de succès des candidats bio-médicaments est, en outre, bien supérieur à celui des produits classiques. Ils représentent donc un enjeu économique et industriel majeur.

Pour anticiper les évolutions du secteur, l'industrie pharmaceutique s'accorde sur un certain nombre de pistes pour refonder son modèle de développement à court terme. D'après les personnalités auditionnées, la réflexion s'orienterait sur l'évolution de la méthodologie des essais cliniques. Aussi pour surmonter la crise de l'innovation médicamenteuse, les industries pharmaceutiques prennent le virage de la médecine personnalisée pour essayer de faire évoluer le cadre réglementaire en préconisant le modèle médicament orphelin pour les essais cliniques.

Ceci fait débat comme l'a expliqué le Dr Catherine Bongrain, il arrive que des molécules soient utilisées trop rapidement, alors qu'il n'existe pas encore de guide de bonnes pratiques professionnelles ; des détournements des règles ou des pratiques de bonne conduite peuvent se produire parce qu'une pression forte des laboratoires s'exerce. L'équilibre est très précaire : où est l'intérêt du plus grand nombre et l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques ? **Un fort enjeu existe autour de la régulation à appliquer pour le développement de traitements ciblés, car ces médicaments feront sans doute l'objet de brevets, destinés à assurer le retour sur investissement de la R&D et poseront les questionnements liés à la brevetabilité du vivant.**

B. L'impact des systèmes de brevetabilité sur le développement de traitements ciblés personnalisés

Le problème de la brevetabilité du vivant, complexe mais crucial, se pose avec une acuité particulière dès lors que l'on souhaite développer des traitements ciblés qui sont le pendant de la médecine personnalisée. L'incitation à la recherche et au développement de tests génétiques prédictifs ou diagnostiques assortis à une thérapie ciblée dépend en grande partie des solutions qui seront trouvées pour résoudre les questions de brevetabilité et de propriété industrielle.

1. Les évolutions à l'œuvre aux États-Unis

Alors que le secteur des biotechnologies américain est marqué par l'essor de la médecine personnalisée, cette question apparaît essentielle pour l'innovation dans ce domaine. Les procédures en cours aux États-Unis auront des répercussions en Europe.

a) Les procédures en cours aux États-Unis

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

L'affaire *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories* a initié les débats. Le laboratoire *Prometheus*, a mis au point une méthode de dosage à la suite de la prise du médicament pour le traitement de la maladie de Crohn, ce qui a permis le développement d'un test déterminant la dose à administrer au patient pour qu'une réponse positive soit observée sans effets secondaires. *Mayo Collaborative Services* qui achetait et utilisait les kits de tests de la société *Prometheus Laboratories*, a décidé de vendre et de commercialiser son propre test. Le laboratoire *Prometheus*, en juin 2004, a alors poursuivi *Mayo* pour violation de brevet devant un tribunal de district qui a conclu que les tests de *Mayo* portaient effectivement atteinte aux brevets de *Prometheus*. Après une procédure en appel, l'affaire a été portée devant la Cour Suprême qui a rendu son verdict le 19 mars 2012, concluant à la non-brevetabilité de ce test comme reposant sur les lois de la nature.

L'affaire suivante est encore plus emblématique. Elle est toujours pendante. Elle met au prise d'un côté, des représentants de la communauté scientifique et des associations de citoyens notamment *l'Association of Molecular Pathology*, *l'American Civil Liberties Union* (union pour la défense des libertés civiles)⁽¹⁾ et de l'autre, *Myriad Genetics*. Elle a commencé en 2009 par le dépôt d'une plainte auprès de la Cour fédérale du district sud de New York contre *l'United States Patent and Trademark*, (USPTO), l'office américain des brevets, à qui les plaignants reprochaient d'avoir accordé à *Myriad Genetics* une quinzaine de brevets qui auraient dû être invalidés.

Les différents brevets délivrés à *Myriad Genetics* sur les gènes BRCA1 et BRCA2 à des fins d'applications diagnostiques pour les cancers du sein et de l'ovaire s'étendaient à toute méthode utilisant une comparaison de la séquence d'une

(1) *L'Union pour la défense des libertés civiles est une fondation de juristes qui défend le domaine public.*

personne à risque avec la séquence de référence décrite par le brevet. Ainsi, tout laboratoire contrevenant aux termes de ce brevet s'exposait à un procès pour contrefaçon, quelle que soit la technique de détection utilisée. Les intervenants contre *Myriad Genetics* considéraient que ces brevets contribuaient à étouffer la recherche menée dans ce domaine et limitaient les options offertes aux patients quant à leurs soins médicaux.

En première instance en 2010 les brevets de *Myriad Genetics* ont été invalidés, au motif que la séquence d'ADN isolée couverte par les brevets est très proche de l'ADN tel qu'il est présent dans le corps humain et n'est donc pas brevetable. Cette décision a été infirmée une première fois en appel. La Cour Suprême, saisie de l'affaire, a décidé de renvoyer cette affaire à la cour d'appel en se référant explicitement à la jurisprudence de l'affaire *Prometheus Laboratories contre Mayo Collaborative Services*. Cependant, la Cour d'appel fédérale a tranché en faveur de l'acceptation de la brevetabilité du test dans une décision du 16 août 2012 (*United States Federal Circuit, Aff. Association for Molecular Pathology contre Myriad Genetics*). La Cour suprême des États-Unis s'est de nouveau saisie en décembre 2012 de ce litige

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

b) L'implication de ces procédures en Europe

La bataille autour de la brevetabilité du vivant s'est étendue à l'Europe. Après avoir longtemps résisté, à l'extension des principes de brevetabilité aux gènes la directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques a transposé cette conception venue de l'Office américain des brevets dans le droit européen. Cette directive dispose que « *Tout élément isolé du corps humain ou produit par un procédé technique, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable* ». La future décision de la Cour Suprême américaine prévue en 2013 aura sans doute une incidence.

En France, l'Institut Curie est en première ligne dans la lutte contre ces brevets. Il dénonce en particulier les coûts, trois fois supérieurs par rapport aux tests réalisés en France, de *Myriad Genetics* qui, ayant vu ses brevets confirmés en 2008

par l'Office européen des brevets (OEB), jouit d'un monopole sur ses tests. L'Institut Curie conteste cette situation en raison d'une entrave à la prise en charge des patients.

Un tel monopole d'exploitation risque d'entraîner une perte d'expertise et d'information pour les médecins et les chercheurs européens qui ne pourront plus améliorer les techniques et les méthodes diagnostiques, ni poursuivre leurs recherches dans des conditions acceptables. En outre, l'envoi obligatoire chez *Myriad Genetics* d'échantillons d'ADN provenant de personnes à haut risque permet à cette firme américaine de constituer à son profit l'unique banque de données génétiques au monde. Cela lui confère une maîtrise totale des principaux matériaux de la recherche sur les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, et par conséquent la réalisation d'autres découvertes et le dépôt éventuel d'autres brevets sur leurs applications.

c) Des logiques différentes

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

Cependant, ces affaires révèlent une évolution aux États-Unis : s'il y a 20 ou 30 ans, la croissance de l'industrie biotechnologique s'est fondée sur les brevets, le Département d'État et la justice américaine aujourd'hui commencent à penser qu'il faudrait que cette régulation évolue. Cette réflexion porte, sur les brevets et la connaissance. Elle se base sur des articles de la constitution, sur les progrès de la science, sur la liberté de la recherche, elle est soutenue par des associations de patients et une partie de la communauté scientifique aux États-Unis et dans le monde.

Selon Mme Hélène Gaumont-Prat, ces deux affaires judiciaires reflètent une réalité: celle d'une législation qui peine à suivre le rythme imposé par les avancées de la biotechnologie. Il reste que pour l'instant l'OEB délivre toujours des brevets de gènes ; aucun renversement n'a eu lieu, malgré plusieurs oppositions ponctuelles ; aussi la pratique de la prise de brevets n'a-t-elle pas changé. **Les rapporteurs se proposent d'approfondir ces points.**

2. Vers de nouveaux modes d'appropriation de la connaissance,

a) Les possibilités offertes par les paniers ou pool de brevets

Des nouveaux tests multi-marqueurs pourraient bouleverser les systèmes de brevetabilité : « *Comment fait-on sur un test multi-marqueurs pour lever les droits de propriété ?* » s'est demandé M. Maurice Cassier. Si divers propriétaires disposent de plusieurs marqueurs, il apparaîtra nécessaire de négocier un regroupement de brevets.

Pour une pathologie, une autorité médicale définit un test standard, comprenant la liste des marqueurs ou des gènes nécessaires pour le réaliser. Cela constitue la base d'un pool de brevets à partir duquel on peut attribuer des licences. En septembre 2012, les *National Institutes of Health* (NIH), l'Université de Pennsylvanie, l'Université de Californie ont créé un pool de brevets commun (400 brevets), pour la médecine personnalisée. Les NIH ont confié la gestion de ce pool à l'institution déjà en charge de pools de brevets dans d'autres domaines comme l'électronique...

D'après M. Maurice Cassier, le regroupement de brevets peut être attaqué ; il faut donc prendre en compte les lois anti-trust aux États-Unis et les textes sur la concurrence en Europe.

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

b) Les *commons*

Le malaise suscité par la possession de brevets de gènes très large par des laboratoires en situation de monopole aux États-Unis permet l'émergence de nouveaux systèmes comme le système des *commons* décrit par M. Maurice Cassier, il s'agit de licences très larges, voire des licences libres qui partent du principe que si la connaissance est générée par un très grand nombre de personnes, la redistribution de royalties sur tous ces consortiums devient pratiquement impossible. Cela permet de gérer les brevets existants et de choisir de mettre en œuvre d'autres politiques : soit on publie, soit on organise la circulation avec des licences ouvertes comme l'ont fait plusieurs consortiums.

Les rapporteurs se proposent d'organiser une table ronde avec le LEEM⁽¹⁾, des grands groupes pharmaceutiques, des *start up* de biotechnologies et les partenaires de l'AVIESAN⁽²⁾, qui au cours d'une audition publique traiteront des mutations en cours dans le domaine des essais cliniques et des brevets.

C. L'impact sur le système solidaire de santé français

Au plan économique et social, il s'agit de savoir si la médecine personnalisée permettra au système de santé de faire des économies en rationalisant le recours aux médicaments, tout en soignant mieux. Le rapport précité de l'*European Science Foundation*⁽³⁾ sur la médecine personnalisée de décembre 2012 montre que l'on n'aboutira guère à des économies et qu'au mieux on réalisera une rationalisation des coûts car si tout le monde est bientôt soumis à des tests diagnostiques, les économies sont peu probables.

D'après Mme Hélène Gaumont-Prat, la médecine personnalisée aura un impact sur le remboursement des médicaments, car il est probable qu'à l'avenir, les systèmes de santé ne paieront plus pour des médicaments, mais pour des résultats. D'ores et déjà, en France, on ne rembourse plus que les médicaments qui apportent un réel avantage par rapport aux traitements déjà en place. Pour les spécialités remboursables, le critère actuel est le service médical rendu (SMR) ce qui suppose un dossier à monter, une procédure à respecter, l'avis du Comité économique des produits de santé. Dans un nombre croissant de systèmes de santé, le besoin d'un retour sur investissement est en train de devenir une réalité. La médecine personnalisée renvoie à des décisions de l'autorité publique et du patient lui-même sur la prévention et le traitement.

1. Que faudra-t-il détecter pour quel coût ?

a) Les limites de la médecine prédictive

À partir de 2007, de nombreuses études de médecine prédictive se sont développées. Des entreprises se sont créées, principalement aux États-Unis mais également en Islande ou dans d'autres pays, pour utiliser les résultats de ces

(1) *Les entreprises du médicament.*

(2) *L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé.*

(3) *Personalised Medicine for the European Citizen towards more precise medicine for the diagnosis treatment and prevention of disease (iPM).*

recherches et faire des calculs de risque. « *Donnez-moi votre ADN, un peu de salive, un peu d'argent et en échange je vous ferai un calcul de vos risques de développer le diabète, l'asthme, la sclérose en plaque...toute une batterie de maladies fréquentes* ». Un commerce a été lancé, des tests étaient vendus directement au consommateur sur Internet et la démarche était soutenue par certains scientifiques, notamment aux États-Unis.

En France, les généticiens de la société de génétique humaine ont dénoncé ces démarches dans un texte qui montrait que ces pratiques étaient mensongères car les calculs de risques effectués en utilisant uniquement l'information génétique sont totalement faussés à cause du manque de prise en compte de tous les facteurs environnementaux. Malgré le caractère quelque peu fallacieux de ce commerce, des entreprises se sont quand même développées mais à un moment donné la controverse scientifique a eu un impact et ce commerce s'est réduit.

b) Les interrogations suscitées par la médecine prédictive

Quand on disposera de tests prédictifs ou de marqueurs biologiques scientifiquement, convaincants nombre de questions se poseront. Quand effectuer les tests ? À quel âge ? Avec quelle périodicité ? Quelle partie de la population cibler ? Quelle sera la prise en charge ? Quel sera l'accès à la prévention et pour quel coût, sachant que la prévention précoce pourrait être efficace, mais qu'il ne faudrait pas pour autant inquiéter les patients inutilement ? On apprendra les chances de survenue d'une maladie dix ou vingt ans avant les signes cliniques et pour le système de santé, cela signifie tout un nouveau champ de l'accompagnement, de la prise en charge.

S'y ajoute l'autre volet de cette médecine prédictive: les tests génétiques fœtaux qui peuvent conduire soit à une prise en charge du fœtus ou de l'enfant nouveau-né, ou qui peuvent conduire à une interruption médicale de grossesse.

Ces tests créent un bouleversement de l'économie de l'assurance maladie. La limite entre le normal et le pathologique devient de plus en plus délicate. Cela implique une approche nouvelle par rapport au système de santé actuel pour lequel ces questions ne se posent que pour quelques dépitages.

c) Comment organiser la détection ? Quelle politique de santé publique mener ? Sur qui, et comment ?

Il est important de savoir ce qui est acceptable par le corps social afin éviter les effets délétères de système prédictifs. Il faudra ensuite mesurer ce qui est supportable par l'assurance-maladie. On ne peut aller jusqu'à un système généralisé

de détection de type *Big-Brother*, qui n'est ni éthique, ni acceptable socialement. Faudra-t-il s'orienter vers une approche bénéfice/risque raisonnable de ce qui est le plus utile en termes de santé publique comme cela existe déjà pour le cancer du sein ou celui du colon ?. Choisira-t-on ce qui paraît le plus utile comme en matière de vaccination où on ne décide de généraliser que les vaccins dont le bénéfice/risque pour la population est le plus favorable ?

Cela n'empêchera pas qu'une personne ayant une problématique particulière, familiale ou autre, puisse entrer dans un protocole plus singulier avec son médecin. Cependant, les coûts risquent d'être très élevés en raison de la multiplicité des marqueurs et des tests qui devraient être renouvelés à différents âges de la vie, même si on constate déjà la chute rapide des prix des puces ADN.

2. *Quelle mutation pour l'assurance-maladie ?*

On estime que la demande mondiale pour les produits et services de santé serait à l'heure actuelle de 5 500 milliards de dollars, et qu'elle devrait atteindre 12 000 milliards de dollars à l'horizon 2030.

a) La connaissance précoce du risque et ses effets potentiels sur l'assurance maladie

La médecine préventive apparaît une solution à long terme contre l'explosion des dépenses de santé car il est beaucoup moins cher de dépister et de prévenir une maladie que de la traiter lorsqu'elle s'est déclarée. Cependant, plus on multiplie les informations sur la connaissance du risque et les moyens d'y pallier, plus la tentation de lier l'assurance-maladie au comportement du patient sera forte : le risque de remise en cause de la médecine de solidarité entre les biens portants et les malades augmentera.

La multiplication des informations sur les risques d'être atteint de telles ou telles pathologies réduit la zone d'ignorance et peut induire des effets délétères sur l'organisation de l'assurance-maladie. « *Des populations à risques connus comme plus faibles que d'autres pourraient demander une tarification en fonction du risque* » a prévenu M. Didier Tabuteau. On l'observe déjà à l'étranger avec les assurances privées qui personnalisent la tarification du risque et évoluent en fonction de celui-ci et de l'observance du traitement par le malade, comme le montre un décret pris récemment en ce sens en Hongrie ou les campagnes anti-tabac et anti obésité au Royaume-Uni.

b) L'impact sur les coûts.

Il est difficile de disposer d'une approche quelque peu convergente du prix des médicaments, notamment entre les pays européens, c'est un enjeu commun à tous les systèmes de protection sociale. La multiplication des médicaments de niche, des tests, des marqueurs impliquera un nouvel équilibre. Si les traitements et les médicaments ne sont plus administrés qu'aux patients répondeurs, des économies seront possibles. Cependant, d'après M. Didier Tabuteau, le modèle économique s'adaptera, même si l'équilibre ne va pas de soi car les médicaments de niche sont chers. Selon lui, si tous les traitements procèdent de médicaments de niche avec un recours plus réduit aux blockbusters, les prix ne resteront pas toujours aussi élevés. Le financement de la recherche évoluera, cela remettra aussi en cause les conditions initiales d'évaluation des médicaments. *« Je ne suis pas pessimiste a priori, une transition, certes difficile, devra se faire ».*

3. La structuration de l'offre de soin

Quand on entre dans un champ où les sujets deviennent complexes, y compris pour des pathologies de masse, l'organisation actuelle des soins primaires n'est plus adaptée. D'après M. Didier Tabuteau, *« si l'on n'intègre pas cette réflexion sur l'évolution de la médecine à dix ans dans les réflexions actuelles sur la structuration de l'offre de soins, on rate un embranchement important des choix politiques à faire en matière de politiques de santé ».* Il plaide pour la restructuration des soins primaires de santé, pour l'organisation d'une sorte de GPS de la santé qui serait la porte d'entrée des traitements, comme le préconise le rapport de l'Office de prospective ⁽¹⁾ en santé de 2008.

4. La nécessaire adaptation des études médicales et la formation continue des médecins

Les sujets de médecine personnalisée sont portés par la capacité à développer des dispositifs médicaux alliant des compétences d'ingénieurs, en microélectronique, en dispositifs de transfert données, en traitement de celles-ci. Il faut savoir rechercher la bonne donnée, la conserver, l'exploiter, au milieu de 26 000 gènes, 300 000 protéines qui en découlent. Ensuite il faut que des médecins sachent interpréter et utiliser ces données cliniques. De nouveaux métiers apparaissent et exigent des ingénieurs biomédicaux, des bio-informaticiens à un niveau plus avancé qu'actuellement, car il faut gérer de l'apport d'énergie, du traitement de données, du stockage. D'après M. Jean-Marc Grognet, la formation interdisciplinaire est essentielle, selon lui, *« certaines écoles des Mines proposent déjà de doubles formations : (pharmacien-ingénieur par exemple) mais c'est rare ».*

(1) Rapport 2008 de l'Office de Prospective en Santé.

La plupart des personnalités auditionnées ont préconisé une évolution des études de médecine et la mise en place de double cursus appropriés.

IV. ASSURER LA PROTECTION ET L'INFORMATION DES PERSONNES

Le séquençage à haut débit peut générer une quantité d'informations génétiques qui, non liées directement à l'objectif diagnostic initial, peuvent poser des problèmes éthiques, en révélant des variants alléliques sans aucune conséquence clinique, mais susceptibles de développer chez les intéressés une anxiété injustifiée. La diffusion de ces techniques, risque de faire apparaître un marché utilisé pour la santé, mais dont on peut redouter les aspects prédictifs. L'individu peut vouloir connaître pour lui-même et ses descendants ses chances et malchances. D'après le Pr Claude Huriot, mieux vaudrait maintenir une pratique médicale où on effectue des examens ciblés, dans un objectif particulier sans séquencer le génome entier qui génère des masses de données difficiles à protéger.

A. La gestion et la protection des données

1. La nature particulière des données génétiques

Elles sont personnelles, identifiantes et pour partie invariantes tout au long de la vie. Ces données constituent un dossier qui portera sur les possibilités d'évolution de l'état de santé d'une personne pendant toute sa vie. Si on applique ces nouvelles techniques génomiques au diagnostic prénatal ou au diagnostic préimplantatoire, ou à la naissance, on aura accès à bien plus de données que ce que l'on veut savoir dans l'immédiat.

Même si cette médecine génomique personnalisée cible l'individu, la famille sera immédiatement au courant en cas de maladie génétiquement transmissible. On peut alors faire des découvertes fortuites qui indiqueront d'autres maladies qui peuvent concerner toute une famille et entraîner d'autres types d'examen. Sera-t-il opportun en termes de santé publique, de prescrire de tel examen? Les coûts augmenteront car les personnes voudront faire des examens de type préventif

Un autre problème se pose au plan légal : on ne peut pas faire un test génétique sur un enfant, sauf si à la suite du résultat de ce test, il existe une thérapie qu'on peut mettre en place tout de suite. Avec une analyse du génome entier, doit-on communiquer aux parents tous les éléments découverts ou seulement ce qui est important pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant ? De quel droit ne

donnera-t-on pas tous les résultats aux parents ? Les parents ont-ils le droit de tout savoir concernant leur enfant, qu'il soit un embryon, ou déjà né ? Nombre de données seront accessibles à beaucoup de monde, qui a le droit d'avoir accès à ces données ?

2. La confidentialité des données

Les risques pesant sur le secret médical prennent une toute autre dimension et deviennent plus lourds face au caractère particulier de ces données. Les risques d'obtention induite de données en sont considérablement accrus, d'autant qu'il ne s'agit plus des fiches cartonnées du généraliste, mais d'un système informatisé, nécessairement fragile, consultable à distance, et qui intègrera des données durables dans le temps avec des marqueurs biologiques sur plusieurs années. Cela constitue un sujet de préoccupation majeur, car ces informations médicales durables n'apparaissent pas forcément en routine et parallèlement l'informatisation des dossiers médicaux n'est pas encore généralisée.

Le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet a d'ailleurs fait état d'un article paru dans le magazine Science ⁽¹⁾ début janvier 2013 qui montre qu'il a été possible, en croisant plusieurs données, d'identifier une personne à partir de son patrimoine génétique, de données généalogiques et de géolocalisation.

Or existe un grand projet international 1 000 génomes dont les séquences étudiées sont dans des bases de données publiques. En outre, des généalogistes utilisent la génétique pour faire les liens entre les individus. D'après le Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, en croisant toutes ces données, on arrive à identifier une personne ; cela deviendra une vraie préoccupation et risque de rejaillir sur les principes d'anonymisation.

Tout ceci est très préoccupant car l'anonymisation de telles données doit pouvoir être garantie pour assurer une protection rigoureuse du secret médical et éviter des discriminations préjudiciables aux personnes et à leur famille.

(1) John Bohannon, *Genealogy Databases Enable Naming of Anonymous DNA Donors Sciences*, 19 janvier 2013.

3. Un système générant une énorme masse de données coûteuses à interpréter et conserver

a) Un traitement complexe des données

Le coût du traitement numérique des données du séquençage risque de devenir supérieur à celui du séquençage proprement dit car il est extrêmement complexe. Sa complexité dépendra de la connaissance préalable que l'on a de l'ADN séquencé. Ainsi, loin d'être un aboutissement, la démocratisation du séquençage apparaît de plus en plus comme un point de départ. Désormais, pouvoir obtenir, pour un coût relativement modique, le génome de vastes populations 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.

b) La nécessité de développer des supercalculateurs

Manipulant des quantités phénoménales de données, des algorithmes extrêmement spécifiques et, très souvent, des informations personnelles sensibles, la génomique et la biochimie requièrent des supercalculateurs hautement performants et adaptés avec précision aux tâches qu'ils auront à accomplir. En génomique, par exemple, de nombreux programmes de recherche s'intéressent à la comparaison de deux populations, l'une malade et l'autre saine, pour confronter leurs génomes et tenter d'isoler le ou les points qui les différencient.

Seuls des supercalculateurs de dernière génération couplés à d'énormes capacités mémoire sont en mesure d'accomplir ces calculs dans des délais acceptables. Modéliser les molécules, découvrir les règles qui déterminent leur géométrie, évaluer le jeu des influences croisées, tels sont les objectifs d'un domaine d'une complexité extrême, dont les progrès sont directement tributaires des capacités de calcul disponibles, de la maîtrise et de la fiabilité des outils informatiques.

c) La propriété des données

La gestion, le contrôle et la protection des bases de données deviennent un enjeu crucial. Le Pr Jean-Marc Grognet s'interroge : *« Qui aura obligation de fournir au patient les données dans 15 ou 20 ans, quand il pourra en avoir besoin pour une pathologie qui se déclarera ? À partir d'un génome entier, qui donnera des informations gigantesques et pourra offrir une liste de pathologies auxquelles le patient serait exposé, qui va décider du choix des informations à lui donner ? L'industriel qui aura fait le travail ? En outre, lorsque des progrès scientifiques interviendront, de nouveaux facteurs de risque auront été déterminés, qui aura obligation de prévenir le patient ? ».*

Il faudra bien retraiter périodiquement l'information, si un nouveau traitement existe, qui informera le patient et quand ? Dès lors qui paiera pour obtenir la donnée ? Qui va payer pour confirmer la donnée ? Qui en est propriétaire ? Le patient, celui qui a réalisé l'examen, la collectivité qui a payé l'examen ? Il existe une règle aujourd'hui, chacun est propriétaire de ses propres données médicales, mais l'Islande a vendu les données génétiques de sa population à une firme privée.

Qui aura obligation de stocker les données ? C'est tout le problème de la durée de l'archivage des données. S'agissant de données informatiques, c'est évidemment plus simple, le patient peut les conserver lui-même. Cela tient sur une clé USB. Mais, les techniques évoluent et souvent on ne peut plus accéder aux anciens supports de données.

Pour autant ces données sont susceptibles de circuler, leur stockage exige des espaces considérables. La **Commission nationale de l'informatique et des libertés aura-t-elle les moyens d'assurer leur protection ? Ceci conduit à s'interroger sur la capacité de protéger les masses de données ainsi produites. La gestion et l'accès aux bio-banques seront aussi un enjeu d'importance.**

d) L'impact de la connaissance des pathologies futures

Il ne sera pas facile pour les personnes dont le génome a été séquencé et qui de ce fait ont été informées des pathologies qu'elles sont susceptibles de transmettre ou de développer d'y faire face. Quel regard porteront-elles sur leurs enfants ? Conservera-t-on un droit de ne pas savoir ? Comment géreront-elles l'information à transmettre à leur famille ? Si le séquençage du génome entier et son interprétation se banalise pour un coût moindre, quelles seront les conséquences qu'en tireront les compagnies d'assurances ? L'assuré qui signe un contrat d'assurance est tenu d'informer l'assureur de son état de santé.

B. Assurer un accès équitable au traitement

1. Lutter contre les inégalités territoriales

Les rapporteurs sont entrés en contact avec l'Institut national du cancer INCa et doivent prochainement auditionner sa présidente le Pr Agnès Buzyn. La répartition territoriale des cancéropoles et des centres d'investigation semblent satisfaisante. Cependant, qu'en est-il pour d'autres pathologies ? Dans un domaine en pleine mutation, il est capital d'assurer un accès équitable au traitement et de lutter contre les disparités territoriales.

2. Améliorer l'éducation à la santé des citoyens

a) La question de l'observance et de la perception de ces traitements

Il ne faudrait pas que les progrès scientifiques et médicaux contribuent à une police des mœurs. La tentation existe. La France a échappé contrairement à la Grande-Bretagne au débat sur les comportements de la vie qui ont des conséquences sur l'assurance-maladie (fumer, sports et conduites à risques...). L'assurance-maladie prend en charge dans tous les cas, le débat n'a pas pris en France.

b) La représentation sociale de la maladie

D'après M. Didier Tabuteau, la représentation socio-culturelle de la maladie est très marquée socialement. Si l'on conditionnait le remboursement aux comportements, on accroîtrait les inégalités de façon importante. La perception de la gravité, de la projection dans l'avenir est plus facile pour ceux qui sont dans une situation sociale plus favorable. Selon lui, il faut certes travailler sur les comportements à risques et sur l'observance, mais pas avec des instruments financiers.

En revanche, pour réduire les inégalités, il préconise de mettre en place une éducation à la santé, éventuellement très ciblée sur certaines populations aux travers de leurs activités (sport, cantine d'école, etc.).

C. Assurer l'information des citoyens

Les technologies impliquées dans la médecine personnalisée impliquent de disposer d'un débat public important pendant plusieurs années qui prépare l'opinion pour éviter une, déconvenue éthique, populationnelle aux conséquences lourdes sur la santé publique. Il conviendra de préparer les citoyens à toutes les mutations du système actuel de santé. D'après M. Didier Tabuteau, il faudrait organiser très vite des débats publics sur l'éducation à la santé, les nouvelles formes de médecine car *« il existe des risques de basculement qui peuvent conduire à une rationalisation, une amélioration du système ou au contraire à une dérive hypochondriaque, ou une sélectivité et une inégalité croissante »*.

Ces débats permettront de cerner les attentes et la perception du public concernant les nouveaux traitements induits par la médecine personnalisée.

CONCLUSION

Cette étude sur un sujet vaste devrait permettre de dresser un état des lieux des transformations en cours au niveau mondial des traitements de pathologies graves. Le développement de la médecine personnalisée au sens large, porté par l'avancée considérable des connaissances induites en grande partie par les progrès technologiques rapides, s'accompagnera de changements importants dans les modèles de recherche-développement et de brevetabilité.

Cette nouvelle façon de concevoir le traitement des patients conduira à une évolution profonde des systèmes de santé qu'il convient d'anticiper pour en débattre, informer les citoyens et assurer leur protection contre les éventuelles discriminations ou les failles dans la protection de leurs données.

Il est donc proposé de poursuivre l'étude ainsi engagée sous l'intitulé suivant : « *Les enjeux de la médecine personnalisée* ».

*

* *

PROGRAMME DE TRAVAIL

S'agissant du programme de travail, les rapporteurs suggèrent l'organisation de deux auditions publiques ouvertes à la presse l'une dressant un état des lieux des découvertes scientifiques et technologiques et des programmes de recherches et de traitement qui jouent un rôle en médecine personnalisée, l'autre consacrée aux enjeux économiques, juridiques et éthiques.

Après avoir visité différents centres de génotypage en France, les rapporteurs se proposent de se rendre, au cours de la même mission, aux États-Unis, éventuellement au Canada où se pratique une médecine personnalisée, ainsi qu'au Royaume-Uni.

En se rendant à Bruxelles et à Genève, ils pourraient compléter leur information sur les enjeux européens et internationaux de la médecine personnalisée.

CALENDRIER PROPOSÉ POUR L'ÉTUDE

- *mars – avril 2013* :
 - . réalisation d'auditions complémentaires par les rapporteurs : CNIL.INCa ;
 - . visite de centres de génotypage et de canceropole ;
 - . première audition publique ouverte à la presse.

- *mai – juin* :
 - . déplacement à Bruxelles
 - . visites de centres en France ;
 - . deuxième audition publique.

- *juin – octobre* :
 - . mission aux États-Unis et éventuellement au Royaume-Uni.

- *automne* :
 - . examen par l'Office du rapport final.

ANNEXES

**ANNEXE 1 :
COMITÉ DE PILOTAGE**

- Mme Simone BATEMAN, sociologue, directrice de recherche au CNRS ;

- Dr Catherine BOURGAIN, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM ;

- Pr Anne FAGOT-LARGEAUT, professeur émérite, Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, membre de l'Académie des sciences ;

- Mme Hélène GAUMONT-PRAT, professeure des Universités, directrice du Laboratoire Droit de la santé, Université Paris VIII, ancien membre du CCNE ;

- Pr. Jean-Marc GROGNET, directeur de l'Institut de biologie et technologies du CEA (l'iBiTec-S), membre de l'Académie de pharmacie ;

- Pr Axel KAHN, ancien directeur de l'Institut Cochin, ancien président de l'Université Paris-Descartes, membre de l'Académie des sciences ;

- M. Didier TABUTEAU, conseiller d'État, responsable de la chaire santé de l'Institut d'études politiques.

ANNEXE 2 : PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS

- 20 novembre 2012 : Pr Anne FAGOT-LARGEAUT, professeur émérite, Collège de France, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, membre de l'Académie des sciences ;

- 28 novembre 2012 : Pr Axel KAHN, ancien directeur de l'Institut Cochin, ancien président de l'Université Paris-Descartes ;

- 11 décembre 2012 : M. Maurice CASSIER, directeur de recherche au CNRS, sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES) ;

- 18 décembre 2012 : Mme Hélène GAUMONT-PRAT professeur des Universités, directeur du Laboratoire Droit de la santé, Université Paris VIII, ancien membre du CCNE ;

- 19 décembre 2012 : M. Didier TABUTEAU, conseiller d'État, responsable de la chaire santé de l'Institut d'études politiques ;

- 15 janvier 2013 : Dr Catherine BOURGAIN, chargée de recherche en génétique humaine et statistiques à l'INSERM et Mme Simone BATEMAN, sociologue, directrice de recherche au CNRS ;

- 5 février 2013 : Pr Dominique STOPPA-LYONNET, professeur de génétique, membre du CCNE, Dr Christophe LE TOURNEAU, oncologue, et Pr Claude HURIET, président de l'Institut Curie, ancien sénateur ;

- 6 février 2013 : Pr Jean-Marc GROGNET, directeur de l'institut de Biologie et technologies du CEA (l'iBiTec-S), membre de l'Académie de pharmacie.

- 12 février 2013 : Pr Bertrand JORDAN, biologiste moléculaire, directeur de recherches émérite au CNRS.

-13 février 2013 : M. Jean François DELEUZE, directeur du Centre national de génotypage.

