

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Examen de l'étude de faisabilité présentée par MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte sur « *les enjeux scientifiques, technologies et éthiques de la médecine personnalisée* »

Mercredi 13 février 2013

Séance de 17 heures

Compte rendu n° 17

SESSION ORDINAIRE DE 2012-2013

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



Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Mercredi 13 février 2013

Présidence de M. Bruno Sido, Sénateur, Président

La séance est ouverte à 17 heures

– **Examen de l'étude de faisabilité présentée par MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte sur « les enjeux scientifiques, technologies et éthiques de la médecine personnalisée »**

M. Bruno Sido, sénateur, président de l'OPECST. Nous examinons l'étude de faisabilité concernant la saisine de l'Office sur les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée.

M. Alain Claeys, député, rapporteur. 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. Notre étude de faisabilité s'organise en 4 points : la définition de la médecine personnalisée et la relation médecin malade (1), les progrès technologiques et scientifiques et l'extension du domaine de la médecine personnalisée (2) le nouveau modèle de développement des traitements (3), la protection et l'information des personnes (4).

S'agissant de la définition, dans une conception large, la médecine personnalisée aurait sa place dans la médecine des 4 P qui serait Personnalisée, au sens du traitement d'une maladie, Préventive, car 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 concept recouvre aussi la médecine stratifiée, qui est celle d'un groupe ciblé en fonction du profil médical des individus qui le composent. La médecine stratifiée pose la question des déterminants de prédiction.

Les termes « médecine personnalisée » risquent de prêter à confusion car ils sont paradoxaux : le patient s'attend à une relation de proximité avec son médecin ; or un sentiment de frustration est à craindre quand il réalisera que cette médecine implique l'intervention de tiers dans la relation médecin-malade et des protocoles de soins rigides. 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.

M. Jean-Sébastien Vialatte, député, rapporteur. Il existe une forte interaction entre progrès scientifique et technologique, et une extension du domaine de la médecine personnalisée. Le coût du séquençage du génome humain, de l'ADN et de l'ARN en général, a baissé plus rapidement que ne le permet la loi de Moore ces dernières années. La

technologie de séquençage à très haut débit a augmenté les capacités d'analyse par un facteur 50 000. Des laboratoires s'appuient pour cela en France sur les projets équipements d'excellence (EQUIPEX) dans le cadre du grand emprunt. La miniaturisation par la technique des puces à ADN, permet d'examiner des milliers de molécules d'acide nucléique de façon simultanée. 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 impliqués comme Institut national du cancer (INCa)

De nouveaux biomarqueurs 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. Le projet de carte d'identité métabolique qui permet d'administrer la bonne dose du traitement le plus efficace pour un patient donné au moment opportun, s'inscrit dans cette problématique. Les méthodes rapides de séquençage des virus permettent également d'utiliser le traitement le mieux adapté à la lutte contre l'infection.

Le domaine de la médecine personnalisée s'étend aux traitements ciblés en oncologie grâce à l'utilisation de biomarqueurs tumoraux plus efficaces et au séquençage du génome tumoral pour repérer dans la tumeur les altérations génétiques qui lui confèrent son caractère malin. À terme, on n'aura plus forcément besoin de savoir dans quel organe se situe le cancer. L'essai clinique randomisé SHIVA, promu par l'Institut Curie, relève de cette démarche.

Les pathologies entrant dans le champ de la médecine personnalisée sont diverses, maladies chroniques comme le diabète de type 2, maladies infectieuses comme le sida, cancers. La médecine personnalisée intervient aussi dans les maladies dites rares qui exigent des traitements très ciblés relevant de la médecine personnalisée. Elle s'applique encore à la procréation et depuis un certain temps on assiste au développement de nombreux diagnostics prénataux et préimplantatoires. Aujourd'hui on accélère encore leur utilisation en recourant aux tests de diagnostics prénataux sur le sang circulant de la mère.

Un enjeu économique se profile car la médecine personnalisée bouleverse l'industrie pharmaceutique. L'émergence de médicaments et/ou de traitements spécifiques annonce la fin des « *blockbusters* ». La médecine personnalisée et 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 réceptifs et pour lesquels ils fonctionneraient. Elle tente de s'inspirer du modèle de « médicament de niche », ou médicaments orphelins. L'industrie s'intéresse au couple médicament-test diagnostic (le test compagnon). Ceci l'oblige à une vision intégrant médicament, test diagnostic et méthodes de stockage de l'information.

M. Alain Claeys. 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 sur des gènes qui sont à la source de la médecine personnalisée. Que brevète-t-on ? Pendant un temps, les brevets larges de gènes ont été acceptés, ce qui revenait à breveter la connaissance, alors que seule l'application doit l'être. Deux affaires emblématiques: le cas *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories*, et le cas *Association for Molecular Pathology* et autres contre *Myriad Genetics* instruits par la Cour Suprême des États-Unis portent sur la brevetabilité du vivant et notamment sur celle des gènes. L'affaire *Mayo Collaborative Services* a initié les débats. Après une longue procédure elle a été portée

devant la Cour Suprême qui a rendu son verdict le 19 mars 2012, concluant à la non-brevetabilité d'un gène comme reposant sur les lois de la nature.

L'affaire suivante n'est pas terminée, elle porte sur 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. La Cour Suprême des États-Unis a été saisie en décembre 2012 de ce litige. En rappelant au travers de l'affaire *Mayo Collaborative Services* contre *Prometheus Laboratories* la non-brevetabilité des lois de la nature, la Cour Suprême entend protéger le développement de la recherche vis-à-vis de brevets qui offriraient une protection trop étendue à leurs bénéficiaires en leur conférant une situation quasi monopolistique.

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. Ces deux affaires 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'Office européen des brevets (OEB) délivre toujours des brevets de gènes.

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. 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. La médecine personnalisée renvoie à des décisions de l'autorité publique et du patient lui-même sur la prévention et le traitement. 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 ?

Les tests créent un bouleversement de l'économie de l'assurance maladie. 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.

M. Jean Sébastien Vialatte. Le séquençage à haut débit peut générer une quantité d'informations génétiques qui, non liées directement à l'objectif du diagnostic initial, posent des problèmes éthiques. 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. Mieux vaudrait maintenir une pratique médicale où l'on effectue des examens ciblés, dans un objectif particulier, sans séquencer le génome entier, ce qui génère des masses de données difficiles à protéger.

La nature des données génétiques exige une protection particulière car ces données sont personnelles, identifiantes, pour partie invariantes tout au long de la vie et portent sur les possibilités d'évolution de l'état de santé d'une personne pendant toute son existence. Si l'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 souhaite savoir dans l'immédiat. Même si cette médecine génomique personnalisée cible un individu, la famille sera immédiatement au courant en cas de maladie génétiquement transmissible.

Les risques pesant sur le secret médical prennent une tout autre dimension et deviennent plus lourds face au caractère particulier de ces données. Les risques d'obtention indue de données en sont considérablement accrus. Un article paru dans le magazine Science début janvier 2013 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 localisation.

De plus, ce système génère une énorme masse de données coûteuses à interpréter et conserver. Le coût du traitement numérique des données du séquençage risque de devenir supérieur à celui du séquençage proprement dit, car il est extrêmement complexe. Seuls des supercalculateurs de dernière génération couplés à d'énormes capacités de mémoire sont en mesure d'accomplir ces calculs dans des délais acceptables. La gestion, le contrôle et la protection des bases de données deviennent un enjeu crucial. 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 décidera du choix des informations à lui donner ? L'industriel qui aura fait le travail ? En outre, lorsque des progrès scientifiques, des nouveaux facteurs de risque auront été déterminés, qui aura obligation de prévenir le patient ? Il faudra bien retraiter périodiquement l'information, et si un nouveau traitement existe, qui informera le patient et quand ? Dès lors qui paiera pour obtenir la donnée ?

En outre, il conviendra d'assurer un accès équitable au traitement en luttant contre les inégalités territoriales. Mais il ne faudrait pas que les progrès scientifiques et médicaux contribuent à une police des mœurs dans la mesure où tout devient traçable. 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. Nous proposons donc de poursuivre l'étude ainsi engagée sous l'intitulé suivant : « Les enjeux de la médecine personnalisée ».

M. Bruno Sido. La médecine personnalisée pose nombre de problèmes que vous avez évoqués. À partir du moment où l'on effectuera rapidement le séquençage du génome, dès ou avant la naissance, on se demandera si on doit divulguer une information alors qu'il n'existe aucun traitement pour la maladie décelée. Qu'en sera-t-il des assurances ? Vous avez abordé la problématique de la confidentialité et du stockage des données, de l'équilibre de la sécurité sociale et élargi le débat. C'est la médecine de demain que vous décrivez, mais au moment où il n'y a déjà plus assez de médecins dans certaines régions rurales...

M. Jean-Yves Le Déaut, député, premier vice-président de l'OPECST. Les grands enjeux, comme la médecine prédictive ou la lutte contre le cancer, sont déjà connus, mais vous décrivez des possibilités nouvelles telles que la carte d'identité métabolique. Il existe une controverse sur ce que la médecine personnalisée rendra effectivement possible : on apprendra de plus en plus à soigner en tenant compte de la réaction du malade aux traitements. Toutefois, il ne faut pas pour autant céder à cette approche chimérique selon laquelle la génomique sera LA médecine de demain. On assiste à la démocratisation de l'endobiogénie qui propose un retour vers une médecine plus originelle, avec un traitement

différencié pour chaque malade, et dont la finalité est de prendre en compte l'individu dans son unicité, sa globalité, son environnement. C'est là le but de la Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative.

S'agissant de la politique de santé et de la sécurité sociale, on observe de nombreuses évolutions grâce à la télémédecine. Dans les troubles d'apnée du sommeil, certains patients doivent utiliser des caissons pressurisés afin d'éviter ces apnées. Une évolution du code de la sécurité sociale en 2013 permettra d'avoir un système pour savoir si le patient suit son traitement et, à défaut, de ne pas le rembourser. L'informatique permet déjà d'effectuer un traçage régulier des individus.

M. Jean-Sébastien Vialatte. A qui appartiendront les données décrites? L'utilisation de milliers de génomes permettra de faire avancer la recherche. Aux Etats-Unis, des prélèvements, après consentement éclairé, sont presque systématiquement effectués sur les malades, mais les données les concernant restent la propriété de certains laboratoires seulement et ne sont donc pas mises à disposition de tous les chercheurs. Un système français de biobanque sera donc nécessaire pour favoriser la recherche.

M. Bruno Sido. Je ne vois pas en quoi celui qui n'a pas l'hygiène de vie qui convient par rapport à son génome devrait être pénalisé et ne pas être remboursé par la sécurité sociale, sa mutuelle ou son assurance. Autant ne pas rembourser la personne qui a pris le risque de partir au ski et s'est cassé une jambe.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Il est à craindre que les assurances, mutuelles ou autres demandent à leurs clients leurs données génomiques, et que le calcul de leur cotisation tienne compte du profil de risques issu de ces résultats. L'assurance maladie continuera-t-elle à prendre chaque personne en charge au même taux ou rentrera-t-on dans un système différencié en fonction du profil de risque de chacun ?

M. Bruno Sido. C'est effectivement un grave problème.

M. Jean-Louis Touraine, député. La médecine personnalisée est un produit des laboratoires pharmaceutiques : il faut donc se méfier pour ne pas être instrumentalisé par eux. Elle représente une espérance, un atout et une possibilité de concurrencer les autres laboratoires qui ne pourront pas développer des biomarqueurs. Elle permet de justifier le coût élevé des médicaments et d'impliquer la puissance publique. Il faut donc retenir ce qui fait du bien au patient en évitant toute instrumentalisation. Certains laboratoires définissent la médecine personnalisée comme étant un traitement individualisé, alors que ce dernier n'existe que pour la thérapie cellulaire.

M. Alain Claeys. C'est la raison pour laquelle nous avons différencié médecine personnalisée et médecine stratifiée.

M. Jean-Louis Touraine. La médecine réellement personnalisée est la médecine régénérative : les cellules souches propres à un patient sont traitées *ex vivo* et lui sont réinjectées. Ce sont alors vraiment des cellules propres à cette personne, et qui ne pourront être données qu'à elle seule en tenant compte de son système immunitaire. Le reste s'apparente à de la médecine stratifiée, qui se rapproche du traitement des maladies rares. Concernant la brevetabilité du vivant, cela ne fait pas consensus dans le monde, et nous ne sommes pas à l'aise dans cette compétition-là. On ne peut se cantonner à une réflexion franco-française sur un tel sujet. Il faudrait une réflexion mondialisée. Être informés de ce

qu'il advient dans les autres pays ne nous empêchera pas de savoir comment réagir face aux autres, sans pour autant changer d'éthique.

M. Jean-Sébastien Vialatte. C'est d'ailleurs une problématique qui évolue en ce moment aux États-Unis, notamment dans une affaire, actuellement pendante devant la Cour suprême.

M. Jean-Louis Touraine. Concernant nos craintes vis-à-vis des assurances et mutuelles, je considère que notre éthique nous protégera. Actuellement, les fumeurs ou les alcooliques ne paient pas de cotisations plus élevées. Toutefois d'autres pays, comme Israël, agissent différemment, notamment pour les greffes où il existe un dispositif qui écarte du haut des listes de transplantation pour être receveur ceux qui ne sont pas d'accord pour être donneur. Au contraire, en France, on s'interdit d'avoir ce lien étroit entre don et générosité.

M. Alain Claeys. Ceci est comparable aux médecins qui ici et là refusent de permettre que des couples de fumeurs aient accès à la procréation médicalement assistée.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Un certain nombre de centres sélectionnent en effet de façon drastique les couples qui auront accès à la procréation médicalement assistée, afin d'obtenir de bon résultats à publier.

M. Jean-Louis Touraine. En ont-ils le droit ? Cela s'apparente à l'attitude du gynécologue qui en France conseille à certains couples de faire appel à la gestation pour autrui en fournissant toutes les conditions et recommandations.

M. Jean-Yves Le Déaut. La possibilité de communiquer et d'utiliser les données génétiques est un sujet majeur. Le droit de la brevetabilité a évolué aux États-Unis où le gène doit être breveté uniquement si on lui trouve une application.

M. Alain Claeys. Le brevet large permet à celui qui le détient de bénéficier de la protection de la propriété intellectuelle, même si ensuite les applications brevetées du gène sont différentes, voire contradictoires.

M. Jean-Yves Le Déaut. Le sujet de la confidentialité et de l'utilisation des données et de la généralisation des tests ADN va avoir nombre d'incidences sur les enjeux éthiques de cette nouvelle médecine.

Comme le rappelait Jeremy Rifkin, chacun doit avoir le droit à son intimité génétique. Il faudra donc se battre au niveau européen, pour maintenir une certaine confidentialité du génome afin qu'il ne soit pas utilisé en fonction des potentialités qu'aurait une personne de développer une maladie donnée. Se profile l'exemple de l'assureur qui utilise la probabilité de survie de l'individu pour adapter ses conditions d'assurance.

Donnera-t-on en conséquence un libre accès à la biobanque française ? Il est important que les données confidentielles soient anonymisées, mais connues de tous, pour que la recherche puisse se développer, contrairement à ce qui se passe dans des pays comme les États-Unis, où on aide les entreprises à accéder à l'information génétique d'une personne et à garder secrètes les données de recherche qui représentent pour ces entreprises des intérêts lucratifs. Je propose l'adoption de l'étude de faisabilité.

M. Bruno Sido. Je partage la position de M. Jean-Yves Le Déaut et estime que la confidentialité des données doit être protégée sans, pour autant empêcher la recherche et les évolutions. Je propose aussi l'adoption de l'étude de faisabilité.

La séance est levée à 18 heures

Membres présents ou excusés

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Réunion du mercredi 13 février 2013 à 17 heures

Députés

Présents. - M. Alain Claeys, M. Jean-Yves Le Déaut, M. Jean-Louis Touraine, M. Jean-Sébastien Vialatte

Excusés. - M. Denis Baupin, Mme Anne Grommerch, M. Alain Marty, M. Philippe Nauche, M. Bertrand Pancher

Sénateurs

Présents. - M. Christian Namy, M. Jean-Marc Pastor, M. Bruno Sido

Excusés. - Mme Delphine Bataille, Mme Corinne Bouchoux, M. Marcel Deneux, Mme Fabienne Keller, M. Jean-Pierre Leleux, M. Jean-Claude Lenoir, Mme Catherine Procaccia