

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique

Mercredi

4 septembre 2019

Séance de 15 heures

Compte rendu n° 27

SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2018-2019

**Présidence de
Mme Agnès Firmin
Le Bodo, *présidente***

– Audition de :

• M. Jean-Marc Grognet, directeur général de Genopole, Mme Anne Jouvenceau, directrice générale adjointe, et M. Jean François Deleuze, directeur du Centre National de Recherche en Génomique humaine (CNRGH/CEA)

• M. Christian Cottet, directeur fédéral de l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon), M. François Lamy, membre du conseil d'administration, et M. Christophe Duguet, directeur des affaires publiques 2

– Présences en réunion 18



COMMISSION SPÉCIALE CHARGÉE D'EXAMINER LE PROJET DE LOI RELATIF À LA BIOÉTHIQUE

Mercredi 4 septembre 2019

L'audition débute à quinze heures cinq.

(Présidence de Mme Agnès Firmin Le Bodo, présidente)



La commission spéciale procède à l'audition de M. Jean-Marc Grognet, directeur général de Genopole, Mme Anne Jouvenceau, directrice générale adjointe, et M. Jean François Deleuze, directeur du Centre National de Recherche en Génomique humaine (CNRGH/CEA), et de M. Christian Cottet, directeur fédéral de l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon), M. François Lamy, membre du conseil d'administration, et M. Christophe Duguet, directeur des affaires publiques.

Mme la présidente Agnès Firmin Le Bodo. Notre après-midi d'audition débute avec un retour vers la génétique. Je souhaite la bienvenue à M. Jean-Marc Grognet, directeur général de Genopole, Mme Anne Jouvenceau, directrice générale adjointe, et M. Jean François Deleuze, directeur du Centre National de Recherche en Génomique humaine (CNRGH/CEA), ainsi qu'à M. Christian Cottet, directeur fédéral de l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon), M. François Lamy, membre du conseil d'administration, et M. Christophe Duguet, directeur des affaires publiques. Il nous a semblé que les organismes que vous représentez pourraient être concernés par plusieurs articles du projet de loi, notamment les articles 8, 9, 10, 18, 24 et 25. Le texte propose en la matière des évolutions substantielles, tant dans le champ de la réalisation des tests, par exemple sur des personnes décédées, que dans celui de la transmission de l'information qui en résulte. La commission sera donc très attentive à vos observations et à vos suggestions. Je remercie l'AFM pour la note qu'elle a transmise à la commission dans la perspective de l'audition.

M. Jean-Marc Grognet, directeur général de Genopole. Genopole est un campus d'innovation autour de la génomique qui a été créé il y a plus de 20 ans sur le site d'Évry Courcouronnes Corbeil, par la volonté de l'AFM exprimée avant même 1998 sur ce sujet. L'objectif était de prendre part avant l'an 2000 à la course concernant la génomique humaine, et en particulier le décryptage du génome humain ; cela s'est traduit au tout début des années 2000 par le séquençage pour la première fois au monde du chromosome 14 sur le site de Genopole. Genopole regroupe aujourd'hui 96 entreprises. Celles-ci ont une totale autonomie et Genopole n'est pas partie prenante de leur fonctionnement. Il accueille également 16 laboratoires – soit plus d'un millier de personnes – sous la tutelle des grands organismes de recherche et des universités (CEA, CNRS, INSERM, Université Paris Sud, et Université d'Évry Val d'Essonne) ainsi que des laboratoires communs avec Généthon. Genopole s'est consacré au progrès à la génomique, à l'utilisation de la génomique et à l'évolution de la génomique. Des progrès fulgurants ont été accomplis dans le domaine du séquençage : aujourd'hui, on parle de faire séquencer le génome humain pour 1 000 euros, et même moins. Ce n'est en rien comparable au coût d'il y a dix ans ou vingt ans. Notre délégation comprend d'ailleurs Jean-François Deleuze qui dirige le Centre national de recherche en génomique humaine, laboratoire du CEA. La génomique sur Genopole ne se limite pas à la génomique humaine. De nombreux travaux sont menés dans le séquençage des génomes d'autres organismes : virus, bactéries, plantes, animaux ; cela a eu un fort impact ces dernières années

– mais ce n'est pas l'objet du propos aujourd'hui : une meilleure connaissance de la biodiversité et des interactions entre virus, bactéries, et autres organismes.

M. François Lamy. L'AFM-Téléthon, comme vous le savez probablement, est une association de malades créée il y a 60 ans par des personnes concernées par des maladies génétiques. Elle a donc une longue histoire avec le développement de la génomique en France, notamment depuis 30 ans et la création du Téléthon. Comme l'a dit M. Grognet, les premières cartes du génome ont été réalisées à Généthon. Depuis, nous sommes passés à des recherches fondamentales, puis aujourd'hui aux premiers médicaments de thérapie génique. L'AFM-Téléthon soutient très largement trois laboratoires principaux : Généthon, dont nous avons parlé, sur la recherche génétique, I-Stem CECS, pour la recherche sur les cellules souches, et l'Institut de myologie, à La Pitié Salpêtrière, qui est un institut de recherche à vocation clinique – nous en sommes à ce stade aujourd'hui.

Le projet de loi est complètement en cohérence avec l'évolution de la génétique et les nouvelles technologies, notamment celles qui sont apparues dans les années 2010. L'association salue le thème général suivi par le texte. Néanmoins, le projet de loi ne traite pas du dépistage néonatal. En France, celui-ci concerne cinq pathologies uniquement, et nous défendons aujourd'hui la possibilité de réaliser du dépistage néonatal sur des critères génétiques.

M. Christian Cottet. Je pense que beaucoup autour de cette table connaissent le programme français de dépistage néonatal. C'est un programme qui a commencé en 1972, qui fait que tous les bébés à la naissance, sauf opposition des parents, sont dépistés de certaines pathologies gravissimes. Cinq sont dépistées en France, alors qu'il y en a beaucoup plus dans certains pays européens – jusqu'à trente. Bien que ces maladies soient pour la plupart génétiques, voire monogéniques, ce programme a pour caractéristique d'utiliser des outils de la biochimie classique : on fait la recherche d'un marqueur biochimique qui est un traceur biologique de la maladie. Les progrès de la génomique aujourd'hui, les progrès des thérapeutiques permettent d'envisager d'utiliser en première intention la recherche d'une mutation qui va être caractéristique d'une maladie monogénique pédiatrique gravissime. On pourrait ainsi intégrer au programme français de dépistage néonatal de nouvelles maladies purement génétiques en les dépistant grâce à la recherche de leur mutation causale. J'insiste sur le fait que je parle bien ici de dépistage néonatal, donc de bébés qui sont vivants. Je parle des 740 000 naissances françaises. Je parle de la recherche d'une mutation particulière d'une maladie gravissime pour laquelle on peut agir sur un plan préventif ou thérapeutique. Je ne parle pas de séquençage de gène. C'est pourquoi toutes les questions qui pourraient se poser en matière de découvertes incidentes n'ont pas lieu d'être dans la proposition dont nous allons débattre. Il s'agit simplement d'élargir les outils disponibles grâce aux progrès de la génomique, à la fois au plan scientifique et technique, mais également au plan économique – parce que la dimension médico-économique de cette approche serait totalement maîtrisée –, ce qui permettrait d'accéder à certaines caractéristiques génétiques du bébé afin de diagnostiquer des maladies particulières pour lesquelles existe une approche préventive.

Je vais donner un exemple. L'amyotrophie spinale touche environ 120 bébés chaque année : ils sont porteurs d'une mutation particulière qui entraîne cette maladie. 70 à 80 de ces bébés sont concernés par la forme la plus grave de la pathologie, qui entraîne un décès avant 24 mois. La moitié de ces bébés décède avant 12 mois et l'autre moitié décède dans les 12 mois suivants. Nous disposons aujourd'hui de thérapeutiques dont on a démontré par des études cliniques que plus on les applique tôt, plus elles sont efficaces, y compris au stade présymptomatique, c'est-à-dire dans une démarche préventive. Le fait de pouvoir identifier la

mutation dès la naissance permettrait de traiter l'enfant avant l'apparition de la maladie. Nous sommes là dans le domaine des maladies monogéniques, c'est-à-dire qu'il y a une cause bijective entre la mutation et la maladie. Si on traite l'enfant très tôt, avant que les symptômes ne soient apparus, on enrayerait l'apparition de la maladie ou en tout cas on en réduit nettement les impacts. Il y a là une vraie question de santé publique. D'ores et déjà, on pourrait sauver environ 70 bébés qui naissent chaque année porteurs de la forme la plus grave de cette maladie.

Cependant, le débat ne doit pas porter sur le dépistage néonatal d'une maladie particulière : dans le cadre d'une loi de bioéthique, il s'agit de savoir si l'on veut permettre l'accès aux caractéristiques spécifiques d'un bébé à des fins de dépistage.

M. Christophe Duguet. L'enjeu est effectivement d'autoriser le dépistage de telles mutations en population générale. Or, la loi de bioéthique de 2011 a affiné de façon tout à fait satisfaisante le cadre de l'obligation d'information préalable qu'il est nécessaire de donner aux personnes concernées, avant tout examen de leurs caractéristiques génétiques. Ce dispositif est tout à fait adapté à la situation pour laquelle il a été conçu, c'est-à-dire à l'examen des caractéristiques génétiques des personnes ou des familles à risque, voire à très haut risque, pour lesquelles cet examen sert à diagnostiquer ou à donner la bonne information à des personnes potentiellement porteuses, parce que dans des familles à risque. Avant la réalisation de ces tests, il faut prévoir avec le médecin les conditions d'information de la parentèle. Il faut donc identifier les personnes qui seraient informées au cas où le résultat serait positif.

Vous comprenez que cette obligation d'information préalable n'est pas compatible avec le dépistage de 700 000 enfants, dont la quasi-totalité ne sera pas malade. Ils le seront d'autant moins qu'avec les progrès thérapeutiques, le nombre de maladies pour lesquelles une intervention très précoce est possible s'accroît. Imaginez que pour chaque naissance, un médecin soit obligé d'expliquer aux parents ce que sont une vingtaine de maladies génétiques et, pour chacune, les conditions dans lesquelles elle peut être transmise, et de préparer l'information de la parentèle dans le cas très hypothétique où ce serait nécessaire. L'obligation d'information empêche l'utilisation des outils de caractérisation génétique mobilisés par le dépistage néonatal. Ce que nous demandons est simple : dans ce cas précis, par dérogation, permettre que l'information préalable des parents soit allégée. Bien entendu, si le diagnostic est positif, l'information et l'accompagnement des malades et des parents concernés doivent absolument être renforcés. Voilà notre première proposition d'amendement, sur l'article 9 qui prévoit de modifier le régime actuel de l'information en cas d'examen des caractéristiques génétiques.

Les enjeux du dépistage néonatal sont particulièrement forts puisqu'il s'agit d'éviter des pertes de chance importantes pour des enfants déjà nés. Le cadre juridique doit permettre de dépister à la naissance le maximum de maladies pour lesquelles c'est pertinent. Or, aujourd'hui, la loi est silencieuse sur ces enjeux du dépistage. Il y a quelques références d'ordre réglementaire qui ne sont d'ailleurs pas forcément toujours cohérentes. Nous avons proposé d'ajouter dans la loi un article qui rappelle, ou plutôt qui fixe les grands objectifs du dépistage néonatal, c'est-à-dire ses objectifs de santé publique, et qui renvoie à un décret pour leur mise en application.

L'article 25 du projet de loi modifie les conditions dans lesquelles peut être prescrit et réalisé l'examen de caractéristiques génétiques. Il renvoie à un décret en Conseil d'État l'application de ces dispositions. Il est prévu que les examens des caractéristiques génétiques peuvent être prescrits et réalisés « *dans l'intérêt des patients* ». L'objectif est louable mais

cette formule est de nature à poser problème. Bien entendu, nous sommes très sensibles à l'intérêt des patients, mais il est important de prendre conscience que le dépistage se fait aussi dans l'intérêt de personnes qui, pour certaines, ne sont pas malades – par exemple les frères et sœurs ou les autres membres de la famille, qui peuvent être porteurs de la maladie et la transmettre et qui ont un intérêt à cette information. De même, en permettant de réaliser des examens des caractéristiques génétiques dans certains cas – cela existe d'ailleurs déjà pour les familles à risque – on ouvre l'accès au conseil génétique. L'intérêt des enfants à naître est aussi à prendre en compte. Nous proposons donc simplement de supprimer les mots : « dans l'intérêt des patients » pour que l'ensemble des bénéficiaires potentiels du dépistage – et ils sont nombreux – soient pris en compte lorsque le décret passera en Conseil d'État.

M. Philippe Berta, rapporteur. Vous avez décidé de centrer vos propos sur le dépistage néonatal en arguant du fait que nous sommes bloqués sur cinq pathologies depuis 2002 – de mémoire – alors que c'est vingt à trente pathologies ailleurs en Europe et une soixantaine dans certains États américains – mais c'est peut-être excessif. J'ai besoin de précisions, sur un exemple précis : la mucoviscidose. Pouvez-vous confirmer qu'aujourd'hui, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est fait avec un test à la sueur ?

M. Christian Cottet. Pour la mucoviscidose, les choses se passent en deux étapes. En effet le premier test, à la sueur, utilise des outils de biochimie. Quand le résultat est positif, le dépistage se poursuit d'office – sans revenir vers les parents – par un test génétique. Ce n'est qu'après, si le test génétique est positif, que l'on entre dans la problématique du diagnostic, de l'information et de la prise en charge des parents, de l'information de la parentèle. La génétique n'intervient donc qu'en deuxième intention. Ce que nous proposons, c'est que la génétique puisse intervenir en première intention.

M. Christophe Duguet. Le dépistage de la mucoviscidose a été mis en place au début des années 2000, avant la loi de bioéthique de 2011. Sur les cinq maladies, c'est la seule pour laquelle il doit normalement être demandé un accord potentiel de pouvoir faire l'examen des caractéristiques génétiques. Ces modalités d'information préalable n'ayant pas été révisées après 2011, elles ne sont pas conformes au cadre légal actuel. L'apparition d'une autre maladie qui devrait respecter l'obligation d'information de la parentèle prévue depuis 2011 rendrait impossible la situation.

M. Philippe Berta. Aujourd'hui, le dépistage néonatal fait donc totalement l'impasse sur les mutations affectant les personnes hétérozygotes. Ce qui m'intéresse aussi dans le dépistage néonatal, c'est la façon un peu détournée de pouvoir passer à la population générale. Si nous le faisons par voie génétique, nous détecterions les hétérozygotes et nous pourrions très bien imaginer un processus à travers lequel cette information est transmise, pourquoi pas à la majorité, en disant : « vous êtes hétérozygote, cela ne comporte aucun risque particulier, si ce n'est qu'en fonction de votre choix marital, il faudra prendre du conseil génétique et envisager une procréation médicalement assistée (PMA) ».

M. Christian Cottet. Par cela, quelque part, nous rejoindrions le diagnostic préconceptionnel. Il faudrait en tout état de cause déterminer comment nous traiterions cette information. En effet, si un bébé est diagnostiqué hétérozygote, donc sans aucun risque d'être malade, cela signifie que l'un de ses parents lui a transmis une mutation, donc qu'il est lui-même hétérozygote, sauf mutation *de novo* dans le processus de reproduction. Aujourd'hui, il n'y a pas de recherche systématique d'hétérozygotie.

Notre objectif est d'obtenir au plus tôt l'information pertinente pour les quelques centaines de bébés qui, selon les maladies, doivent être diagnostiqués précocement pour tirer

tout le bénéfice d'une démarche préventive, voire thérapeutique. Cela ouvre en effet la question de l'information sur l'hétérozygotie, que notre proposition n'évoque pas.

M. Philippe Berta. Vous plaidez pour une détection par voie génétique. Or pour certaines pathologies qu'il est essentiel de diagnostiquer de façon précoce – je pense à des pathologies de nature métabolique –, la meilleure façon de faire n'est pas la voie génétique, mais la voie de la spectrométrie de masse.

M. Christian Cottet. Nous ne proposons pas de passer du tout biochimique au tout génétique. Nous proposons d'utiliser l'outil de la génomique pour les maladies pour lesquelles c'est pertinent.

Mme Laëtitia Romero Dias, rapporteure. Mes questions s'adressent tout particulièrement à la structure Genopole en tant que telle et touchent à deux sujets que nous n'avons pas tellement abordés jusqu'ici dans le champ de la loi bioéthique.

Quelques collègues ont exprimé des craintes quant au stockage des données de santé à l'étranger dans le cadre de programmes de recherche internationaux. Pouvez-vous nous éclairer sur la façon dont vous gérez ces données ?

D'autre part, toutes les sociétés qui sont en lien avec le Genopole développent une expertise et font de la recherche sur de nouvelles thérapeutiques et de nouveaux médicaments. Le législateur devrait s'interroger sur le fait que certaines avancées scientifiques réalisées en France sont parfois développées à l'étranger puis rachetées par nos laboratoires français à des coûts bien plus élevés. Il serait intéressant d'avoir une réflexion éthique là-dessus, en lien avec les problématiques économiques relatives à la recherche.

M. Jean-François Deleuze. Il n'y a pas de stockage en masse à l'étranger de données générées en France. Des données peuvent être partagées à travers des collaborations scientifiques : elles sont, la plupart du temps, agrégées – pas toujours, si l'on est honnête... –, mais il n'y a pas de transfert organisé de données pour un stockage à l'étranger. Dans le centre que je pilote, toutes nos données sont conservées au sein du très grand centre de calcul du CEA à Bruyères-le-Châtel. Elles sont toutes anonymisées, elles sont agrégées, elles sont inaccessibles et elles sont extrêmement protégées. Je ne sais pas si par stockage, vous entendez un stockage en masse délibéré ou par défaut (« parce qu'on ne peut pas stocker en France, on va à l'étranger »). Évidemment certaines sociétés seraient intéressées d'avoir nos données : nous sommes régulièrement contactés par la génomique chinoise pour séquencer gratuitement toute la population française ; ils nous renverraient tout, mais nous ne savons pas ce qu'ils feraient avec ces données.

M. Jean-Marc Grognet. La première dimension du sujet est effectivement le fait que des échantillons prélevés en France ou dans le cadre de travaux français puissent être traités à l'étranger : même si les données reviennent en France, il y a un risque qu'un double des données soit conservé et qu'elles soient utilisées hors du cadre juridique français.

En matière de stockage à l'étranger de données acquises en France, même si nous transmettons des données cryptées, nous n'avons pas la garantie que quelqu'un ne puisse pas les décrypter, même si c'est techniquement difficile. Je ne suis donc pas sûr de rassurer Mme la députée sur ce point.

La deuxième question n'est pas spécifique de Genopole : elle concerne l'ensemble de l'innovation en France. Nous avons vu et nous voyons encore à Genopole des start-ups, issues

souvent du monde de la recherche académique, s'arrêter dans leur développement. Elles ont fait une preuve de concept – la démonstration de l'efficacité d'un futur médicament ou d'un futur diagnostic –, mais elles sont arrêtées dans le développement parce que les financements nécessaires pour passer de la preuve de concept au produit sont gigantesques, dans le domaine du médicament comme dans celui des tests diagnostiques ou d'autres produits. Dans le meilleur des cas, ces sociétés stagnent, c'est-à-dire restent de petites entreprises – une dizaine de salariés – qui n'acquiescent jamais une dimension internationale. Dans le pire des cas, elles sont achetées par d'autres entreprises. Nous le disons régulièrement : à qualité équivalente, à niveau de test ou de preuve de concept équivalent, je suis à peu près sûr qu'une entreprise américaine sur le territoire nord-américain peut lever dix à vingt fois plus de fonds que ne peut lever une entreprise française sur le territoire national. Au-delà de la prise de conscience, il faut vraiment trouver les moyens de financer ces entreprises à ce stade de développement.

Mme Laëticia Romero Dias, rapporteure. Pour bien comprendre, nous sommes en train de dire que nous produisons la matière grise, que nous trouvons en France un médicament, mais nous n'avons pas les moyens de passer en mode production en France. Le médicament est acheté par un pays tiers et, une fois lancée la production de masse, est ensuite vendu trois ou quatre fois plus cher – je ne sais pas quelle est la proportion – aux patients français. Est-ce bien ce que nous sommes en train de dire ?

M. Jean-Marc Grognet. Je me suis certainement mal exprimé. J'évoquais la séquence de développement d'un nouveau médicament ou d'un nouveau test diagnostique. Dans une telle séquence, il y a trois phases. La première est une phase de recherche, qui souvent se conclut par une phase de preuve de concept : à ce stade-là, on est à peu près certain que l'idée peut se transformer en produit. Mais entre l'idée et le produit intervient une phase de développement – qui est encore un temps de recherche – au cours de laquelle le produit n'existe pas encore. Dans le médicament, le développement prend une dizaine d'années. Dans le diagnostic, c'est certainement moins, plutôt quatre ou cinq ans. C'est la phase de développement qui est la plus critique car elle demande – pour certaines entreprises – des financements, des tours de table de l'ordre de 100 millions d'euros. Les entreprises que j'évoquais ne les trouvent pas, et elles n'en sont même pas encore à avoir inventé le produit final. Elles sont achetées, et tout en restant sur le territoire national, peuvent passer sous le contrôle d'une entité étrangère.

M. Christian Cottet. En tant qu'opérateur du développement de thérapies innovantes, notamment les thérapies géniques et cellulaires, AFM-Téléthon s'est saisi de cette question depuis de longues années. L'enjeu est l'indépendance sanitaire de la France. Nous organisons d'ailleurs le 17 septembre prochain, à l'Assemblée nationale, un colloque sur le prix des médicaments, l'organisation d'une filière industrielle des thérapies innovantes, et l'indépendance sanitaire de la France. Il faut analyser la cohérence d'ensemble, depuis la recherche fondamentale et la recherche translationnelle jusqu'à la recherche clinique et la mise sur le marché du médicament, et les goulots d'étranglement qui rendent si difficile pour des entrepreneurs français le parcours du médicament. Je ne sais pas si cela est très en lien avec les lois de bioéthique, mais c'est une problématique que nous portons.

M. Jean-François Deleuze. La France n'a pas une culture de brevets. C'était vrai il y a vingt ans, c'est encore vrai aujourd'hui, notamment dans le monde académique. Nous ne protégeons pas assez nos découvertes. Or tout commence là. Le système de récompense du chercheur, c'est la publication et pas le brevet. À partir du moment où il publie ses résultats et qu'il met l'information dans le public, c'est fini.

Je viens du monde pharmaceutique. Ce qui coûte cher pour les médicaments innovants, c'est le passage à la phase trois, qui demande de lever des centaines de millions d'euros. C'est assez facile aux États-Unis, mais pas en France. Les États-Unis ont une culture du risque sur les médicaments qui n'existe pas en France. Les jeunes investisseurs qui veulent passer d'une phase à l'issue de laquelle ils ont une certitude sur la sécurité du médicament – il n'est pas toxique, mais il n'est peut-être pas efficace – à une phase clinique chez l'homme vont trouver de l'argent ailleurs. Nous n'avons pas encore développé les fonds nécessaires.

Les données ne viennent pas que des biotechs : de très nombreuses données ouvrant à des thérapies innovantes viennent du monde académique. Mais si les brevets ne sont pas pris, et si les budgets associés ou la culture de brevets ne sont pas là, nous ne protégeons pas nos découvertes. Si l'on peut parler en termes politiques, il ne faudrait pas uniquement récompenser le chercheur par la publication. Je suis chercheur et je réagis comme cela : la première chose qui va me permettre de progresser, ce sont les publications. C'est sur elles que l'on va me juger. C'est le nombre et l'*impact factor* des papiers que je publie. Le brevet aujourd'hui n'est pas vraiment un critère de recrutement d'un chercheur.

C'est un premier problème. Le deuxième problème est ce manque d'enveloppes financières et ce risque que nous ne savons pas prendre. Les industries pharmaceutiques ne font pas tellement mieux que les biotechs pour le risque qu'ils prennent, pour passer d'un produit en phase un à un produit en phase trois. Le décalage est énorme. On parle de quelques millions à quelques centaines de millions d'euros.

M. Philippe Berta, rapporteur. J'espère que la prochaine loi de programmation de la recherche améliorera les choses. Je reviens sur la génomique à haut débit. L'Islande a séquencé la totalité de sa population. Qu'en est-il sorti ? Comment les données ont-elles été protégées ? À quoi cela a-t-il conduit ? C'est un peu mon leitmotiv dans cette commission : le développement du séquençage à haut débit en France me paraît inéluctable : nous avons entendu parler de coûts inférieurs à 1 000 euros, qui pourraient tomber bientôt à 50 euros, et de durées qui pourraient être réduites à une heure. Comment se prépare-t-on à cela ? Comme se protège-t-on ? Est-ce que l'exemple islandais a servi à quelque chose ?

M. Jean-François Deleuze. En Islande, le séquençage n'a pas porté sur la totalité de la population mais sur à peu près 10 %, un taux qui est quand même très représentatif. Il a donné lieu à de nombreuses découvertes, qui ont une valeur en dehors même de la population islandaise. Par exemple, des gènes de prédisposition à la schizophrénie ont été identifiés. Aucun médicament n'a encore été développé, mais cela a permis comprendre quelques bases moléculaires de maladies complexes comme la schizophrénie.

Pourquoi ont-ils réussi à le faire ? Parce qu'ils ont une population homogène, qui se marie sur place. Ce serait tout à fait différent au Brésil. Il est plus facile de faire des découvertes génétiques dans une population qui est un peu isolée. La Finlande, le Costa Rica ou la Sardaigne sont dans une situation similaire. Le séquençage islandais a permis des découvertes majeures sur des maladies complexes, mais il n'a pas débouché sur le développement de molécules – comme d'ailleurs le séquençage humain. Le séquençage humain aujourd'hui permet de mettre des étiquettes sur les maladies. Sur les maladies rares, c'est extrêmement puissant parce que c'est très souvent fonctionnel : le diagnostic et derrière, le traitement ne sont pas forcément immédiats, mais ils sont accessibles. Sur les maladies complexes, nous pouvons mieux comprendre, décrypter leurs différentes phases. L'Islande n'a pas apporté un nouvel antidépresseur ou un nouvel antipsychotique. Elle a apporté des éléments importants dans la compréhension de ces pathologies. L'Islande a permis de trouver

l'un des gènes majeurs impliqués dans la maladie d'Alzheimer – il a été retrouvé de la même façon en Écosse. Avec le gène ApoE4, que l'on connaît depuis 20 ans et dont nous n'avons pas fait non plus une thérapeutique – on imagine l'utiliser pour « stratifier » les patients en fonction de ce patrimoine génétique et mieux les traiter.

M. Jean-François Eliaou, rapporteur. Pour revenir sur l'importance et la culture du brevet en France, un ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a un jour « mis le feu » – je parle de Claude Allègre – quand il a permis d'une certaine façon de libérer un paysage qui était peut-être un peu sclérosé. Je suis issu du milieu universitaire et je ne partage pas totalement votre sentiment, dans la mesure où, à l'INSERM, au CNRS ou à l'université, les chercheurs ont de plus en plus la culture du brevet, c'est-à-dire qu'ils y pensent tout de suite.

Le recrutement prend désormais en compte le fait d'avoir déposé des brevets – peut-être pas en le mettant au même plan qu'un papier publié dans *Nature*, je suis d'accord. La difficulté, c'est qu'à partir du moment où un chercheur souhaite déposer un brevet, il faut que tout déroule derrière. Et c'est là que se posent un certain nombre de problèmes en France. Comme l'a dit mon collègue Philippe Berta, nous allons y travailler dans le projet de loi sur la programmation de la recherche. En fait, les structures de valorisation ne sont pas assez réactives, et j'assume ce que je dis – j'ai en tête des exemples très précis. Il y a de l'argent en France. C'est l'un des pays qui met le plus d'argent pour faire démarrer les boîtes. Après, il y a le décalage dont vous parlez.

J'insiste donc sur le fait que les chercheurs – et pas que les hospitalo-universitaires, mais aussi les chercheurs INSERM ou CNRS – ont compris l'intérêt de breveter. Ce n'est pas forcément pour créer une entreprise, mais d'abord pour se protéger. Il nous faut maintenant réorganiser tout cela dans une vision qui n'est pas forcément marchande, mais de protection de nos découvertes. Elles sont souvent très importantes mais, comme vous l'avez dit, elles sont souvent exportées, non parce que nous n'avons pas l'argent, mais parce que les structures de valorisation – j'assume ce que je dis – poussent à exporter nos données.

M. Jean-François Deleuze. Quand je parlais de culture du brevet, je me plaçais dans le champ de la génomique. Je suis d'accord avec vous : dans d'autres domaines, c'est une culture qui s'essaime. On a longtemps dit : « le génome humain n'est pas brevetable ». C'est vrai. Un variant que l'on va trouver dans la ligne n'est pas brevetable, mais la façon de le diagnostiquer avec une technologie donnée peut faire l'objet d'une propriété. Les scientifiques de la génomique restent dans cette culture selon laquelle le génome n'est pas brevetable, qu'on ne peut pas le toucher ; ils voient mal que la façon dont on l'analyse de façon innovante l'est.

M. Philippe Berta, rapporteur. Il aurait peut-être fallu que tous les établissements publics d'enseignement supérieur et de recherche gardent un statut d'EPIC.

M. Jean-Marc Grognet. Je suis totalement en phase avec votre commentaire. Genopole est un bon exemple et nos statistiques correspondent assez bien aux statistiques nationales. Nous voyons un effort et une appétence de jeunes chercheurs – certains ont jusqu'à 75 ans... – pour créer une entreprise. Ils la créent parfois avec des idées en rupture, ils développent, ils poussent l'entreprise jusqu'à une dizaine de salariés. Dans nos domaines, très rares sont les cas où l'entreprise passe de 10 à 200, ou de 200 à 500 salariés. La raison principale est qu'ils n'arrivent pas à lever suffisamment de fonds en France. Alors, quand ils veulent lever « 100 millions », c'est 100 millions de dollars et pas 100 millions d'euros.

M. Patrick Hetzel. Un certain nombre de généticiens sont venus s'exprimer et nous avons régulièrement un débat sur ce qu'il est souhaitable de faire pour permettre à la recherche de se développer. Nous voyons bien les applications possibles, mais, en tant que législateurs, nous sommes confrontés à l'idée de fixer des lignes rouges, car il peut y avoir des enjeux éthiques et c'est à la société de dire ce qu'elle souhaite accepter ou ne pas accepter au regard de l'éthique. Quels sont, dans le projet de loi, les points qui sont pour vous des avancées ? Quels sont les points de blocage ?

M. Christian Cottet. Je vais faire part de notre vision d'association de malades. Globalement, il nous semble qu'en ce qui concerne l'encadrement des recherches en génomique humaine ou sur les cellules souches embryonnaires, le projet de loi accompagne bien les progrès des connaissances, avec des mesures de bon sens, porteuses de progrès. Certains progrès relèvent plus de l'organisation du système de santé : c'est tout ce qui relève de l'information de la parentèle, notamment autour des découvertes incidentes – qui sont inéluctables dès l'instant où l'on va aller vers du séquençage complet, à très haut débit, d'un gène, de l'exome ou du génome. Du côté des cellules souches embryonnaires, le distinguo qui est proposé entre la recherche sur l'embryon et la recherche sur les lignées de cellules souches embryonnaires paraît aussi de bon aloi.

L'interdiction de modifier les caractéristiques génétiques transmissibles en l'état actuel des connaissances nous semble aussi tout à fait pertinente dans le contexte actuel de développement des sciences et des techniques. Dans cinquante ans, dans cent ans, peut-être ces questions se poseront différemment, mais aujourd'hui, la façon dont les choses sont posées me semble tout à fait raisonnable.

M. Patrick Hetzel. Le projet de loi prévoit la création de modèles d'embryon et parle d'agrégation de cellules souches avec des cellules précurseurs de tissus extra embryonnaires. En fait, d'un point de vue juridique, le fait d'avoir deux régimes juridiques différents pour la recherche sur l'embryon et la recherche sur les lignées de cellules souches embryonnaires revient à essayer de contourner la convention d'Oviedo, qui dit clairement qu'il ne faut pas créer des embryons pour la recherche. Ne pensez-vous pas que le problème éthique reste le même ? Nous restons en effet sur une logique de destruction d'embryons en amont de ces recherches sur les cellules souches. Le projet de loi nous donne bonne conscience, mais les problèmes éthiques restent les mêmes.

M. Christian Cottet. Je crois bien avoir lu que l'interdiction de fabriquer des embryons pour la recherche est maintenue dans le projet de loi, de même que l'interdiction de réimplanter un embryon manipulé, etc.

M. Francis Chouat. Comme législateur non spécialiste, mais dans le prolongement de ce qu'indiquait Philippe Berta dans la première partie de la discussion, je veux revenir sur ce qui me semble être un paradoxe, que la loi peut résoudre ou ne peut pas résoudre. Je reviens au cœur de la loi bioéthique. Que l'on prenne les avis du Conseil d'État, les multiples avis du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) auquel vous avez participé les uns et les autres depuis de nombreuses années, que l'on prenne les documents assez lumineux que vous nous avez transmis, il apparaît une évidence, un consensus de la communauté scientifique et éthique, sur le fait que l'efficacité des nouvelles thérapies géniques applicables aux maladies rares est d'autant plus importante que la thérapie est administrée au plus tôt – si les maladies sont elles-mêmes dépistées au plus tôt. Vous avez pris l'exemple dont nous avons déjà parlé de l'amyotrophie spinale, mais il y en a d'autres.

Tout le monde me semble être d'accord pour considérer que les dépistages génétiques sont un gain de chance énorme lorsqu'ils sont effectués au plus près du début de la vie. Pourtant – voilà le paradoxe que je saisis – la loi actuelle et la loi à venir – de ce point de vue, il y a un invariant – qui prévoit sur une information préalable très détaillée de la personne et de la famille, ne distingue pas ce qui relève du dépistage en première intention et ce qui relève de protocoles applicables aux personnes préidentifiées. Vous pointez cela comme l'un des éléments majeurs qui empêchent notre pays de progresser dans la génétique prédictive.

Ma question est simple à énoncer et j'espère que la réponse peut être aussi simple. Dans l'hypothèse où l'obstacle légal serait levé – ce que je soutiens personnellement –, quelles garanties faudrait-il apporter pour que de tels dépistages ne contournent pas les protocoles d'information ? Tout le monde est d'accord sur la nécessité de faire progresser la thérapie génique, mais ni le Conseil d'État, ni le CCNE n'ont éclairé le gouvernement et le législateur sur la façon dont il faudrait progresser – l'avis n° 129 du CCNE va dans votre sens, mais ne propose rien. Quel est votre avis sur l'écart entre le développement des tests récréatifs et ce qu'il y a ou ce qu'il n'y a pas dans le projet de loi ?

M. Christian Cottet. Pour tenir compte de l'évolution des sciences, nous proposons que la loi de bioéthique permette l'accès à une caractérisation génétique de l'enfant à la naissance pour dépister une maladie particulière – nous sommes bien dans le dépistage néonatal. Pour permettre que le programme de dépistage néonatal intègre de nouvelles maladies, il faut prévoir un encadrement, sous le contrôle de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Agence de la biomédecine. Une fois ce principe posé par la loi, le ministère de la Santé – puisque c'est lui qui prend la décision – jugera de la pertinence d'étendre le programme de dépistage néonatal à telle ou telle maladie. L'architecture juridique globale n'est donc pas modifiée : la loi de bioéthique pose un principe ; par la suite, sur la base d'arguments médico-scientifiques et médico-économiques, de nouvelles pathologies peuvent être intégrées au programme national de dépistage néonatal. Cela répond à la préoccupation d'un encadrement, d'autant que le programme de dépistage néonatal est actuellement en cours de réorganisation – celle-ci est pratiquement terminée aujourd'hui.

S'agissant des risques de dérives, nous proposons de dépister des mutations identifiées comme étant responsables de maladies graves et mortelles. Nous ne proposons pas d'aller à la pêche à la ligne, de tout séquencer. C'est justement le rôle de la loi de bioéthique que d'ouvrir des possibilités à un progrès sans complication bioéthique. Que proposons-nous ? Les maladies qui sont aujourd'hui dépistées avec un critère biochimique sont des maladies génétiques. Quelque part, il y a une petite hypocrisie : si un enfant est dépisté, atteint de la phénylcétonurie – un déficit enzymatique qui fait qu'il va avoir des complications neurologiques et mourir rapidement –, la problématique des parents hétérozygotes va se poser rapidement. Nous savons que la maladie est génétique, même si nous n'avons pas dépisté la mutation en première intention. Nous proposons seulement de changer l'outil qui donne l'information, et d'entrer ainsi dans une attitude préventive et thérapeutique efficace. Si nous en restons là, je ne vois pas de risque de dérives.

M. Jean-François Deleuze. J'ai peut-être mal compris. Je ne suis pas vraiment favorable à ce que la loi durcisse la capacité de séquencer le génome entier, parce qu'une telle décision serait en contradiction totale avec le plan de médecine génomique que nous avons eu beaucoup de mal à lancer. Cela nuirait à la compétitivité médicale que nous devons rechercher, et nous serions derrière les Anglais. Nous parlons ici de mutations fonctionnelles qui donnent des maladies. Nous parlons ici de donner une chance à des patients pour lesquels il n'y a aucune perspective, ni thérapeutique, ni chirurgicale. La génomique est le seul moyen

de trouver, sans forcément que nous comprenions bien au départ, une mutation qui permettra d'actionner un médicament qui sert peut-être à autre chose. Il ne faut pas verrouiller plus qu'il ne l'est aujourd'hui le séquençage complet. Il faut lui laisser sa bonne place.

Un test génétique récréatif pose un problème tout simple auquel les gens ne pensent pas : il donne « involontairement » une information sur la parentèle. Votre cousin s'est séquencé chez 23andMe pour savoir quelles sont ses origines ethniques ? Il partage avec vous un huitième de votre génome. Si c'est votre frère, c'est la moitié. Il fournit donc à une base de données qui n'est pas contrôlée 50 % du génome de votre famille. Le test récréatif n'est jamais totalement anodin. D'ailleurs la police l'utilise aujourd'hui – dans un sens positif – pour identifier des criminels, et a le droit de faire une identification d'un criminel par sa parentèle.

M. Christian Cottet. Je voudrais revenir sur la nécessaire différence entre dépistage en population générale à la naissance et diagnostic. Le diagnostic concerne une famille qui a déjà été identifiée comme étant à risque, pour des raisons variées. Aujourd'hui, pour les maladies rares, dans un très grand nombre de situations, la voie royale du diagnostic consiste à rechercher le gène dont la mutation est responsable de la maladie. Les maladies rares nous confrontent au problème de l'errance diagnostique : il faut parfois plusieurs années, voire dix ou quinze ans, pour mettre un nom sur un état pathologique. Par ailleurs, le plan France médecine génomique 2025 permet d'utiliser des outils qui donnent le séquençage complet de l'exome ou du génome. Dans le cadre de ces familles à risque, où la science n'a pas pu apporter de diagnostic, on va passer à des choses plus prospectives à travers le séquençage à très haut débit de l'exome ou du génome, et l'on va trouver ce qui agite beaucoup les discussions : des variants, des mutations, dont on peut ne pas comprendre la signification ou correspondant à d'autres pathologies qui n'ont rien à voir avec le problème préidentifié. Le projet de loi traite de la façon de gérer les découvertes incidentes, à travers le consentement éclairé de la personne et l'indispensable accord pour l'information liée à de telles découvertes. Ces découvertes n'existent pas dans le dépistage néonatal que nous proposons, puisqu'il vise à des mutations précises, synonymes à 100 % de l'existence d'une maladie grave.

Nous sommes en train de discuter avec des généticiens sur les meilleures technologies à utiliser pour certaines pathologies.

M. Jean-François Deleuze. Je voulais apporter un complément sur l'encadrement des études génétiques. Je parle en tant qu'acteur général qui monte des projets sur toutes les pathologies intéressantes, rares ou communes. Il est de plus en plus compliqué de monter une étude, de monter une cohorte, de faire des déclarations, etc. – je ne dis pas que ce n'est pas bien, je dis que c'est de plus en plus compliqué. Cela expose au risque d'une perte de compétitivité de la recherche française par rapport à des pays qui ont des systèmes peut-être un peu plus flexibles. On parlait d'ailleurs tout à l'heure de compétitivité et de valorisation du produit de la recherche vers des médicaments. Le Règlement général sur la protection des données (RGPD), que tout centre comme le mien doit mettre en place, est un cauchemar. Si je devais le faire, cela me prendrait deux ans et me demanderait des dizaines de millions d'euros que je n'ai pas. Le niveau de sécurité que l'on nous demande est extrêmement élevé, voire impossible à atteindre. Nous protégeons les données. Nous sommes extrêmement rigoureux quant au respect du consentement éclairé, mais il faut absolument veiller à ne pas ériger d'obstacles infranchissables qui empêcheront tout simplement de faire de façon compétitive des études génétiques en France. Je constate un ralentissement du temps que nous pouvons consacrer aux études, et il en découle, évidemment, une perte de chance pour les patients, un affaiblissement des découvertes, une perte de compétitivité, un transfert de l'écosystème vers

d'autres pays, etc. On sent cela apparaître aujourd'hui, au niveau européen et plus spécifiquement en France.

M. Christophe Cottet. Deux problèmes se cumulent pour la France : le RGPD, qui est commun à tous les pays européens, et la loi Jardé qui encadre les recherches biomédicales. Or, la loi Jardé fait entrer dans son champ de simples enquêtes destinées à recueillir des données médicales personnelles. C'est un véritable cauchemar parce que cela rend quasiment impossible de réaliser une enquête sur des éléments biomédicaux au niveau européen. Nous venons de renoncer à une étude que nous voulions lancer à l'échelle européenne. Nous avons réussi à lever tous les obstacles communs, mais la France a en plus la loi Jardé qui inclut dans son périmètre les études non interventionnelles.

M. Thibault Bazin. Mieux connaître, je crois que nous pouvons tous viser cet objectif, mais à quelle fin ? La connaissance est une chose, d'ailleurs un peu incertaine quand il s'agit de prédisposition génomique, mais la finalité d'utilisation en est une autre. Vous avez évoqué ce qui est peut-être le risque éthique, la pente glissante vers le diagnostic préconceptionnel. Jusqu'où des prédispositions génétiques pourraient-elles influencer des choix médicaux de vie ou de mort, d'une vie présentant des risques, mais incertains, qui mériteraient ou non d'être vécus ? N'y a-t-il pas dans la société actuelle une forme de paradoxe entre la volonté affichée de toujours mieux inclure les personnes handicapées – et l'on fait des choses absolument remarquables – et la volonté plus ou moins avouée de certains – je ne vous prête pas cette intention – d'éviter de faire naître des personnes qui seraient potentiellement malades. Dans quelle mesure le projet de loi répond-il à l'intention de mieux soigner et mieux accompagner plutôt qu'à l'intention d'éradiquer de potentielles maladies ? Enfin, comment encadrez-vous votre proposition d'étendre les dépistages ?

M. Jacques Marilossian. Monsieur Duguet, je vous rassure à propos de la troisième proposition. Un amendement a déjà été déposé à l'article 25 afin de retirer l'expression « dans l'intérêt des patients ». Je sais que vous êtes sensibles à ce que la recherche française rattrape son « retard » sur le dépistage néonatal. La France ne dépiste aujourd'hui que cinq maladies rares à la naissance, alors que l'Espagne et le Portugal en dépistent quinze, la Suède ou l'Autriche vingt-quatre. En France, trois millions de personnes sont atteintes de maladies rares d'origine génétique. Depuis 1972, le dépistage néonatal a permis de dépister 25 000 enfants atteints de l'une des cinq pathologies recherchées. On imagine aisément ce que cela pourrait représenter si on étendait le champ des maladies. J'ai donc deux questions. Quels sont les avancées et les reculs, les manques éventuels que vous observez dans le projet de loi en matière de dépistage des maladies rares à la naissance ? Quelles sont les lignes rouges en matière éthique qu'il ne faudrait pas dépasser dans l'encadrement de la recherche sur le dépistage néonatal ?

M. Christian Cottet. Je réprecise le périmètre de notre projet d'amendement. Nous nous intéressons à des bébés qui sont nés, et qui peuvent être porteurs d'une mutation qui ne traduit pas un risque de susceptibilité à telle ou telle maladie, mais qui traduit de façon certaine l'existence de la maladie, même si les symptômes ne sont pas présents dans les premiers jours ou les premières semaines de vie de l'enfant. Si le gène muté est dépisté, après confirmation du diagnostic, nous avons la certitude que dans les semaines, les mois, ou les toutes premières années de la vie, l'enfant va déclencher une maladie qui va le tuer. Nous proposons donc de dépister des bébés nés. Nous ne sommes pas dans l'anticipation de la naissance de l'enfant pour éliminer des fœtus qui seraient porteurs d'anomalies génétiques. Cela exclut tout risque d'eugénisme. Je pense que j'ai répondu à votre première question et partiellement à votre deuxième question. Une déviation, qui pourrait en effet susciter des

questionnements éthiques, consisterait à dépister des gènes de susceptibilité, associés à une simple probabilité d'apparition d'une maladie. Nous sommes au contraire dans le domaine de maladies monogéniques dont le déterminisme génétique est total.

M. Christophe Duguet. En instaurant en 1972 le dépistage néonatal, la France a été pionnière. Mais depuis une dizaine d'années, le système s'est bloqué, pour des raisons d'organisation. Aucune nouvelle maladie n'a été incluse, y compris – ce qui est un scandale – le déficit en MCAD alors que cela fait maintenant huit ans que la HAS a donné un avis favorable pour faire ce dépistage. La France a mis beaucoup de temps pour réorganiser son système ; c'est en train de se terminer pour redémarrer sur de nouvelles pistes.

La priorité de ceux qui organisent le système, c'est de rattraper le retard avec les anciens outils – les outils biochimiques ; c'est possible pour certaines maladies. Ce que nous demandons, c'est de pouvoir se projeter vers le futur en utilisant les nouveaux outils – ceux qui sont issus de la génomique. Ils vont permettre de dépister plus facilement certaines maladies qui n'ont pas de marqueurs biochimiques dans les trois premiers jours de la naissance, parfois avant même qu'elles deviennent symptomatiques. D'ailleurs, avec les outils biochimiques, *quid* des maladies dont les premières manifestations ne sont détectables qu'au bout de quinze jours, trois semaines ou un mois ? Dépister au plus tôt des maladies graves permet de limiter les pertes de chance – pour le déficit en MCAD, ce sont des dizaines d'enfants qui n'ont pas pu être traités. Il faut pouvoir éviter cela, surtout quand les traitements pour maladies rares gravissimes se multiplient et vont être de plus en plus nombreux dans les années qui viennent – c'est bien le rôle d'une loi de bioéthique que de se projeter. Or, une fois que nous avons une puce d'analyse, ajouter une, deux, trois, quatre ou cinq maladies se fait sans surcoût majeur et de façon relativement simple. Mettons-nous en marche afin de le faire dès aujourd'hui pour les maladies pour lesquelles c'est pertinent, et de le faire très rapidement, sans attendre, pour celles dont les traitements vont venir.

La loi doit aussi débloquer l'obligation d'information préalable de chaque patient, exigence lourde qui empêche le développement de l'utilisation de la génétique. Je parle bien de l'obligation de prévoir, dans le cadre d'un entretien avec un médecin, les conditions dans lesquelles la parentèle va être informée, de recenser le nom des personnes à contacter, de prévoir une explication maladie par maladie – imaginez ce que cela représentera si nous en dépistons dix, si nous en dépistons vingt –, de dire quels sont les modes de transmission de la maladie, quelles sont ses conséquences, etc. Nous demandons, pour le cas très particulier du dépistage néonatal en population générale, d'alléger à titre dérogatoire les obligations d'information préalable, sans toucher aux obligations d'information et d'accompagnement de la parentèle une fois que le diagnostic est posé.

Nous demandons donc que, dans le cadre déjà prévu par la loi, avec l'avis de la HAS et de l'Agence de la biomédecine, les autorités déterminent, maladie par maladie, au cas par cas, s'il est pertinent de l'intégrer au programme national de dépistage.

M. Christian Cottet. Pour répondre de façon très cash à la question sur la finalité : la finalité est soigner. C'est faire la médecine préventive. C'est intervenir au moment où la fenêtre thérapeutique est la plus large. Il faut agir pour l'avenir, mais l'avenir commence aujourd'hui. 72 enfants vont naître en 2020 atteints d'amyotrophie spinale de type 1 : ils vont mourir avant 2022. Si nous voulons intervenir, c'est maintenant qu'il faut mettre en place les conditions de ce dépistage génétique à la naissance.

M. Jean-François Deleuze. J'ai vu vos réactions. Je voudrais que l'on veuille à ne pas opposer maladies rares et maladies non rares. Je partage tout à fait ce qui a été dit, mais il ne

faudrait pas que cela devienne une barrière. Il faut aussi raisonner en termes de population et de santé publique. On connaît aujourd'hui des variants de prédisposition au diabète, qui, s'ils étaient détectés et suivis en amont, permettraient un changement de comportement et réduiraient les coûts de prise en charge par la société. Que nous commençons par les maladies rares me paraît une évidence, mais n'excluons pas les autres. Les évidences scientifiques s'accumulent pour démontrer que de variants génétiques de susceptibilité de maladies communes pourraient permettre des modifications de comportement, décaler l'apparition des maladies, et que l'on ait moins de coûts à payer.

Mme Annie Genevard. Je voudrais vous interroger sur les découvertes incidentes. Le projet prévoit que dans le séquençage complet, les découvertes incidentes sont révélées ou non selon que le patient y a consenti ou pas. Néanmoins, si nous essayons de nous projeter dans l'application de cette loi – si elle est votée –, est-ce qu'un patient peut résister à l'idée qu'on lui révèle une maladie qui serait grave pour lui-même ou son entourage ? Autrement dit, si la possibilité lui en est donnée, il va probablement accepter que lui soient révélées les découvertes incidentes du séquençage de son ADN. Comment vit-on avec cela, sur un plan psychologique ? Ne sommes-nous pas amenés à développer des attitudes particulières ? Cela ne change-t-il pas profondément la vie du patient qui, s'il n'avait pas eu connaissance de la maladie, aurait peut-être agi tout à fait autrement ? Vous êtes-vous interrogés éthiquement sur les conséquences que la révélation de maladies pouvait occasionner chez le patient ?

Je souhaite également savoir pourquoi un séquençage complet est plus simple, ou moins cher ? Quelles sont les sommes en jeu ?

M. Marc Delatte. Nous sommes conscients que le défi de la génétique est un défi de la connaissance qui ouvre la voie à une médecine prédictive. Vous préconisez le dépistage de porteurs de mutations monogéniques sources de maladies récessives graves, notamment liées à l'X. Si le dépistage est efficace – vous avez cité le cas de l'Islande qui a peu de mixité –, en France, nous avons une grande diversité – c'est une richesse – et vous allez trouver pas mal de variants de signification encore inconnue. Comme l'a dit notre collègue Philippe Berta, cela conduit à une hétérozygotie très composite. Avez-vous réfléchi aux conséquences et aux implications du dépistage dans une telle situation ?

Que pensez-vous du cadre législatif relatif à la traçabilité du stockage et de l'utilisation des données, dès lors que l'on est confronté à une augmentation exponentielle des données génomiques du fait du *screening* avec des méthodes de séquençage très larges ?

M. Olivier Marleix. Je n'ai pas totalement compris la réponse que vous avez faite à la question de Thibault Bazin. Peut-être que je lis mal et que je comprends mal l'article 25. Il ne s'agit pas de la question du dépistage néonatal, sur lequel il n'y a pas de problème et qui est clairement encadré. Mais l'article 25 parle bien d'une carte des « *caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal* ». Je ne comprends peut-être pas la portée de cet article 25. Je ne comprends pas non plus la portée de la modification que vous suggérez d'y apporter en supprimant la référence à cette limite que serait « *l'intérêt du patient* ». Le rapport du Conseil d'État était quand même très insistant sur les conséquences que peut avoir la connaissance des caractéristiques génétiques de l'enfant à naître, à un stade prénatal. Le Conseil d'État invite le législateur à prendre toutes les précautions possibles pour que la connaissance génétique de l'enfant à naître n'ouvre pas la porte à l'eugénisme. Supprimer la notion de l'intérêt du patient est gênant cela revient à supprimer ce qui légitime éventuellement la connaissance génétique, à savoir la démarche thérapeutique. Nous ne sommes pas dans un choix de l'enfant mais dans le risque de maladie de l'enfant à naître. Ne

faudrait-il pas plutôt préciser la notion, donc dire « dans l'intérêt du patient ou dans l'intérêt de l'enfant à naître », plutôt que la supprimer. Pouvez-vous nous éclairer sur la carte génétique à un stade prénatal ?

Mme Laëtitia Romero Dias, rapporteure. Je vais pour ma part vous solliciter sur une technique qui divise les communautés professionnelles, mais aussi toute la société, et qui interroge beaucoup de parlementaires : le diagnostic préimplantatoire (DPI). J'aimerais, au regard de vos expertises respectives, que vous puissiez nous apporter votre avis sur cette technique et sur l'état de la législation.

M. Christian Cottet. Les outils de la génomique peuvent être utilisés à des finalités très différentes et dans des contextes très différents. Vient d'être évoqué le DPI. A été évoqué le diagnostic prénatal (DPN), donc la possibilité de rechercher une caractéristique génétique sur un embryon fécondé. Nous n'avons parlé que de dépistage néonatal : il porte sur des enfants vivants, nés, pour lesquels nous allons rechercher une maladie grave. Nous ne proposons pas de séquencer le génome des bébés à la naissance et il n'y a aucun sujet relatif aux découvertes incidentes de ce fait. Votre question est très pertinente mais elle n'est pas liée au dépistage néonatal.

Monsieur Olivier Marleix parlait de la carte génétique de l'embryon. Cela n'existe pas. Nulle part dans le système de santé français il n'est établi une cartographie génétique d'un embryon. Dans le DPN, de façon très encadrée par la loi, dans le cadre d'une naissance à risque – quand, par exemple, les parents sont porteurs d'une anomalie génétique qui a pu donner lieu à une première naissance d'un bébé atteint d'une affection gravissime –, dans ce contexte-là, le législateur a permis que pour l'affection en question, il soit possible de faire une recherche génétique sur l'embryon pour savoir si le deuxième bébé, dans le cadre du projet parental, est concerné ou pas par la même pathologie que son aîné. C'est le contexte très particulier d'une famille identifiée comme étant à risque. On ne recherche que la mutation qui aura déjà entraîné une maladie grave pour le premier bébé. Il n'est envisagé nulle part de cartographie génomique de l'enfant à naître.

En l'état de la législation, le DPI répond à la même problématique que le DPN. Quand un couple identifié comme étant porteur d'anomalies génétiques qui ont déjà donné lieu à une naissance d'un enfant très malade, s'engage dans un processus d'AMP, il est possible de réaliser un DPI, la fécondation *in vitro* étant suivi du dépistage génétique de la maladie en question. L'équipe choisira alors le ou les embryons qui ne sont pas porteurs de l'anomalie génétique pour être réimplantés dans l'utérus de la maman.

Vous nous demandez notre position. Chacun peut avoir une position, parce qu'en effet, le DPI ouvre la question des embryons surnuméraires qui, parce que non utilisés dans le projet parental, sont conservés. En tant qu'association de malades, nous sommes satisfaits que le législateur ait permis aux parents qui ont eu ce malheur d'avoir un premier bébé atteint d'une maladie gravissime, d'avoir accès à cette technique, une technique d'assistance à la procréation. Cette question-là doit être traitée dans le cadre du dialogue singulier entre le médecin et les parents. Chacun a une vision de la vie et de la protection de la vie depuis sa conception et au-delà. Il appartient à chaque parent de choisir s'il souhaite ou pas accéder à cette possibilité, qui n'est pas un parcours très simple. C'est douloureux. Cela ne marche pas à tous les coups. Je crois que le taux de réussite d'un DPI se situe entre 10 et 20 %, peut-être plus proche de 10% que de 20%.

Le sujet des découvertes incidentes est au-delà de toutes ces questions. On parle de découvertes incidentes dans le cadre d'un diagnostic et non d'un dépistage. Cela concerne des

personnes pour lesquelles on veut préciser un diagnostic. Toutes les techniques simples pour poser un diagnostic ayant été inopérantes, la dernière arme dont dispose la médecine consiste à faire le séquençage du génome de la personne ; l'exome – les seules parties codantes du génome – ou le génome complet – donc y compris les parties non codantes. C'est là que se pose la question des découvertes incidentes. Je trouve – ce n'est qu'un avis personnel – que la loi a pris à bras-le-corps le sujet d'information relative aux découvertes incidentes. Elle laisse à la personne la liberté de connaître ou de ne pas connaître. Si je ne me trompe pas, elle prévoit aussi la possibilité d'informer la parentèle sans que la personne elle-même ait l'information – mais c'est peut-être un peu compliqué à réaliser. Cette question a été traitée avec beaucoup de sérieux dans l'établissement de ce projet de loi.

M. Jean-François Deleuze. Il n'y a pas de risque d'avoir un variant de signification inconnue dans notre proposition puisque nous n'allons justement regarder que les variants de signification connue. Ce n'est pas du séquençage. C'est extrêmement ciblé.

Pourquoi le séquençage est-il de moins en moins cher ? Paradoxalement, le séquençage d'un génome se fait en une journée et le séquençage d'un exome se fait en deux semaines bien qu'il soit bien plus petit, pour des raisons techniques complexes. Aujourd'hui, les deux se font quasiment au même prix. Au-delà des données incidentes, pour le même prix, le séquençage du génome vous donne la totalité de l'information. Vous pouvez ensuite la regarder de façon sélective, mettre une « fenêtre » sur quelques gènes et de ne pas regarder le reste, plus rapidement et moins cher.

Je ne veux pas éluder votre question sur le ressenti psychologique au regard de la révélation des données incidentes parce que c'est extrêmement personnel. Je suis assez hypocondriaque, je sais que je ne vivrais pas très bien avec la connaissance d'un risque, même si je sais qu'il concerne une large part de la population. Il faut qu'il y ait un vrai débat sociétal là-dessus, appuyé sur des études des sciences humaines et sociales, qui restent probablement insuffisantes. Je sais que dans le volet « retard mental » du plan de médecine génomique il est prévu de faire non seulement une étude médico-économique, mais aussi une étude psychologique, chez les parents d'enfants qui auront eu des données incidentes, pour essayer de saisir si cela cause une détresse supplémentaire, ou si c'est au contraire rassurant, etc. Ma réponse : oui, c'est probablement pléiotrope dans la population. C'est extrêmement personnel. Il faut que des études nous permettent de mesurer la gradation du stress qui pourra accompagner ces informations génétiques. Les études publiées jusqu'ici sont paradoxales. Pour des maladies extrêmement sévères comme le syndrome de Huntington, ces études ont vingt ans. Elles montraient presque plus de dégâts chez les personnes qui ne l'avaient pas et qui développaient un sentiment de culpabilité, que chez les gens qui étaient positifs. Nous ne savons vraiment pas comment les gens vont réagir face à cela. C'est un domaine qui n'est pas assez étudié. Il faut motiver l'étude de cet impact.

Mme la présidente Agnès Firmin Le Bodo. Merci beaucoup, madame, monsieur, pour les réponses aux questions faites à mes collègues.

L'audition s'achève à seize heures quarante.

Membres présents ou excusés

Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique

Réunion du mercredi 4 septembre à 15 heures

Présents. - M. Thibault Bazin, Mme Aurore Bergé, M. Philippe Berta, Mme Marine Brenier, M. Guillaume Chiche, M. Francis Chouat, M. Marc Delatte, Mme Agnès Firmin Le Bodo, Mme Emmanuelle Fontaine-Domeizel, Mme Annie Genevard, M. Patrick Hetzel, Mme Marie Lebec, Mme Monique Limon, Mme Brigitte Liso, M. Jacques Marilossian, M. Maxime Minot, Mme Bénédicte Pételle, Mme Claire Pitollat, M. Jean-Pierre Pont, Mme Laëtitia Romeiro Dias, M. Pierre Vatin, M. Guillaume Vuilletet

Assistait également à la réunion. - M. Olivier Marleix