

SÉRIE E / SERIES E

DROIT, SANTÉ ET SOCIÉTÉ

LAW, HEALTH & SOCIETY

Décembre 2015

N° 3 de la série « E » Droit, Santé et Société • Vol. 2

N° 6 du Journal de médecine légale • Vol. 58, p. 399-534

SOMMAIRE

CONTENTS

4

AVANT-PROPOS

FOREWORD

Daniel RAOUL

5

PRÉSENTATION

PRESENTATION

Bénédicte BÉVIÈRE-BOYER
et Nadia BELRHOMARI**7**

ALLOCATION D'OUVERTURE

OPENING SPEECH

Bariza KHIARI

Sous la présidence de / *In the chair*
M. Claude HURIET**12**PROPOS INTRODUCTIF
DU PRÉSIDENT

CHAIRMAN'S INTRODUCTORY REMARKS

Claude HURIET

14LES ENJEUX DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE : LE POINT DE VUE
D'UN CHERCHEUR – TROUVER MIEUX
THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE: THE
RESEARCHER'S POINT OF VIEW – FINDING BETTER
Pavel HAMET**18**LE POINT DE VUE DU PATIENT
EXPERT SUR LES PREMIÈRES
APPLICATIONS SUR LES MALADES
ET LES ATTENTESTHE EXPERT PATIENT'S POINT OF VIEW
ON THE FIRST APPLICATIONS ON PATIENTS
AND EXPECTATIONS

Jean-Luc PLAVIS

21REGARD ANTHROPOLOGIQUE
SUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉEAN ANTHROPOLOGICAL PERSPECTIVE
ON PERSONALIZED MEDICINEChantal BOUFFARD, Gabrielle LAPOINTE,
et Régén DROUINTABLE RONDE N°1
ROUND TABLE N°1TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE
ROUND TABLE N°2: EXPECTATIONS OF PERSONALIZED MEDICINE IN RELATION TO PUBLIC HEALTH**27**MÉDECINE PERSONNALISÉE,
LE SOCLE D'UN NOUVEAU
PARADIGME DE LA
RECHERCHE ET DU SOIN
PERSONALIZED MEDICINE, THE BASE OF A
NEW PARADIGM OF RESEARCH AND CARE
Fabrice ANDRÉ et Semih DOGANSous la présidence de / *In the chair*
M. Christian BYK**33**MÉDECINE PERSONNALISÉE
ET SANTÉ PUBLIQUE :
LE DÉBUT D'UNE NOUVELLE
RÉVOLUTION MÉDICALE ?THE PERSPECTIVE OF PERSONALIZED MEDICINE
IN THE FIELD OF PUBLIC HEALTH POLICY
Christian BYK**35**MÉDECINE PERSONNALISÉE :
QUELS SONT LES VÉRITABLES
ENJEUX ÉTHIQUES ?PERSONALIZED MEDICINE:
WHAT ARE THE "REAL" ETHICAL ISSUES?

Yann JOLY

40L'IMPACT DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE SUR LES DÉPENSES
DE SANTÉ :LE REGARD DE L'ÉCONOMISTE
THE IMPACT OF PERSONALIZED MEDICINE ON
HEALTHCARE EXPENDITURE: AN ECONOMIST'S
VIEW

Jean de KERVASDOUE

43MÉDECINE DE PRÉCISION
AUJOURD'HUI, MÉDECINE
PERSONNALISÉE DEMAIN :
TRANSFORMATIONS EN CANCÉROLOGIE
PRECISION MEDICINE TODAY, PERSONALIZED
MEDICINE TOMORROW: TRANSFORMATIONS IN
CANCER

Angelo PACI

TABLE RONDE N°1 : L'ÉTAT DES LIEUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : OÙ EN EST-ON ICI ET AILLEURS ?
ROUND TABLE N°1: THE CURRENT STATE OF PERSONALIZED MEDICINE: WHERE ARE WE, HERE AND ELSEWHERE?

SÉRIE E / SERIES E

DROIT, SANTÉ ET SOCIÉTÉ

LAW, HEALTH & SOCIETY

TABLE RONDE N°2
ROUND TABLE N°2

51

LES ATTENTES DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE
SANTÉ PUBLIQUE : LE POINT DE VUE
DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

*EXPECTATIONS OF PERSONALIZED MEDICINE
IN PUBLIC HEALTH: THE POINT OF VIEW
OF THE FRENCH AGENCY DE LA BIOMÉDECINE*

Emmanuelle PRADA BORDENAVE

TABLE RONDE N°3 : LE DÉVELOPPEMENT DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : UNE NÉCESSAIRE ÉVOLUTION DE LA POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE ? /
ROUND TABLE N°3: THE DEVELOPMENT OF PERSONALIZED MEDICINE: A NECESSARY EVOLUTION OF PUBLIC HEALTH POLICY?

Sous la présidence de / *In the chair*
Mme Michèle STANTON-JEAN

58

PROPOS INTRODUCTIF

INTRODUCTORY REMARKS

Michèle STANTON-JEAN

60

LA QUESTION DE L'ACCÈS
ÉQUITABLE AU TRAITEMENT

THE ISSUE OF EQUITABLE ACCESS TO TREATMENT
Jean-Claude AMEISEN

63

L'ORGANISATION ET LA GESTION
DES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS
DE SANTÉ À L'ÉPREUVE
DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

*THE IMPACT OF PERSONALIZED MEDICINE
ON THE ORGANIZATION AND OPERATION
OF THE HOSPITAL*

Isabelle POIROT-MAZÈRES

TABLE RONDE N°4 : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : LES CHEMINS D'ÉVALUATION AU REGARD DU DROIT POSITIF
ROUND TABLE N°4: PERSONALIZED MEDICINE: ASSESSMENT PATHWAYS IN RELATION TO POSITIVE LAW

Sous la présidence de / *In the chair*
M. Bruno GAUDEAU

73

LA GESTION DES DONNÉES
DE SANTÉ DANS LE CADRE
DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE

*MANAGING HEALTH DATA
IN THE CONTEXT OF PERSONALISED
MEDICINE*

Emmanuelle RIAL-SEBBAG

79

MÉDECINE PERSONNALISÉE
ET PRODUITS DE SANTÉ

*PERSONALIZED MEDICINE AND HEALTH
PRODUCTS*

Florence TABOULET

et Blandine JUILLARD-CONDAT

91

LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
À L'ÉPREUVE DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE ?

INDUSTRIAL PROPERTY PROOF AGAINST PERSONALIZED MEDICINE?

Hélène GAUMONT-PRAT

96

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :
UN FACTEUR DE REFORTE
DES LOIS BIOÉTHIQUES ?

*PERSONALIZED MEDICINE: A FACTOR
IN THE REWORKING OF THE BIOETHIC LAWS?*

Sophie PARICARD

RAPPORT DE SYNTHÈSE
SUMMARY NOTES

108

LES ENJEUX DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE :

EXERCICE DE SYNTHÈSE

*THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE:
SYNTHESIZING EXERCISE*

Renaud BUEB

SOMMAIRE
CONTENTS

SÉRIE E / SERIES E

DROIT, SANTÉ ET SOCIÉTÉ

LAW, HEALTH & SOCIETY

CONTRIBUTIONS ADDITIONNELLES
ADDITIONAL CONTRIBUTIONS**114**

LES ENJEUX DE LA MÉDECINE
PERSONNALISÉE
POUR LA PERSONNE,
AVEC LA PERSONNE

*THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE FOR
THE PERSON, WITH THE PERSON*

Didier SICARD

116

« LA SALLE D'ATTENTE
EST TROP PLEINE ! »

MÉDECINE PERSONNALISÉE ET PRISE
EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ PÉDIATRIQUE :
SOCIALISATION DES MÉDECINS ET DÉNI
DES PARENTS

*"THE WAITING ROOM IS TOO CRAMMED!"
PERSONALIZED MEDICINE
AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC
OBESITY: SOCIALIZATION OF PHYSICIANS
AND DENIAL OF PARENTS*

Rachid MENDJELI

CONTRIBUTIONS ADDITIONNELLES
ADDITIONAL CONTRIBUTIONS**124**

VERS UNE TRANSFORMA-
TION DE LA RELATION
MÉDICALE DANS LE CADRE
DE LA MÉDECINE PERSON-
NALISÉE

*TOWARDS A TRANSFORMATION OF
MEDICAL RELATIONSHIPS AS PART OF
THE PERSONALIZED MEDICINE
APPROACH*

Bénédicte BÉVIÈRE-BOYER

136

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS
INSTRUCTIONS TO AUTHORS

3^e et 4^e de couverture
3rd and 4th of Cover

BULLETIN D'ABONNEMENT
SUBSCRIPTION FORM

SOMMAIRE
CONTENTS

AVANT-PROPOS — FOREWORD

Les fulgurants progrès qui se sont opérés ces dernières années dans les domaines de la génétique, de l'informatique et des techniques jettent les bases d'une nouvelle approche de la médecine. L'homme est désormais capable, grâce notamment aux nouvelles méthodes d'analyse moléculaire, d'adapter les thérapeutiques aux caractéristiques biogénétiques d'une personne. L'être humain jusqu'ici appréhendé dans sa seule globalité, pourrait aussi l'être dans sa singularité. Certes la médecine est par essence personnalisée en ce que le médecin prenant en charge un patient s'efforce toujours d'adapter l'exercice de son art à la recherche de la meilleure santé possible de celui-ci.

Il s'agit là de ce qui relève communément d'une bonne pratique médicale. Pour autant, un même médicament peut générer des réactions différentes d'une personne à l'autre. Bien plus, il peut agir efficacement sur l'une et demeurer inefficace sur l'autre. C'est cette observation qui a conduit, dans les années 1980/1990, plusieurs industries pharmacologiques, dont le laboratoire suisse Roche, pionner en ce domaine, à mettre au point de nouvelles techniques permettant d'anticiper l'action thérapeutique, en l'adaptant au plus près du profil de la personne. En témoigne l'introduction de l'Herceptine dans le traitement du cancer du sein. De ce mouvement est née la médecine personnalisée.

Les promesses de cette nouvelle approche diagnostique et thérapeutique sont multiples : optimisation des traitements médicaux du fait d'une prise en charge médicale profilée et adaptée, diminution des effets secondaires des traitements et donc des coûts qui y sont associés, voire anticipation de l'apparition d'une pathologie par la prise en charge préventive du risque chez un individu porteur sain. À terme, cette médecine préventive et/ou prédictive pourra, pour un moindre coût économique, se concentrer davantage sur le mieux-être de la personne.

De telles perspectives présupposent cependant la mise au point de tests prédictifs et de médicaments de plus en plus performants, ce qui passe par l'identification des molécules responsables des anomalies, les biomarqueurs.

Des tests génétiques sont d'ores et déjà vendus sur Internet pour quelques centaines de dollars qui proposent de déterminer à un stade précoce, à partir de la salive par exemple, des anomalies génétiques (ou des risques) dont nous serions porteurs.

Pour autant, l'émergence d'une telle médecine « à la carte » pour « le bon médicament, à la bonne personne, au bon

moment » est de nature à bouleverser notre vision de la santé publique et des mécanismes qui viennent la garantir. Une telle médecine repose en effet, pour être profitable, sur le postulat « plus grande et plus précoce est l'information de chaque individu sur son état de santé, mieux la prévention et/ou la thérapeutique pourront agir ». Or la connaissance précoce du « risque de santé » induit des effets potentiels. Nul doute en effet que le champ de l'ignorance de chacun sur son état de santé reculera, en même temps que la naissance du lien patient/médecin sera de plus en plus précoce : le patient vivant au cœur d'une société devenue de plus individualiste tend déjà à devenir un consommateur de soins. La frontière entre le normal et le pathologique tendra dès lors à s'émousser, les porteurs sains pouvant être médicalement pris en charge. Car la médecine personnalisée est avant tout une médecine participative qui fait peser sur le patient une responsabilité accrue dans la prise en charge de sa propre santé.

Dans un tel contexte, les règles juridiques classiques sur les droits des malades, l'information et le consentement du patient, les obligations des praticiens et la responsabilité médicale devront évoluer. Les principes fondamentaux tels que le droit aux soins, l'égalité et la non-discrimination devront pareillement faire l'objet de nouvelles appréhensions. Ces changements de paradigme impacteront en outre l'économie de notre assurance maladie (comment par exemple organiser la détection et pour quelle politique de santé ?), les relations passées avec les compagnies d'assurances et les mutuelles (un assuré qui conclut un contrat d'assurance doit par exemple informer l'assureur de son état de santé) ou encore l'organisation de la recherche pour mettre au point des médicaments.

Mutations de l'assurance maladie, des assurances santé et mutuelles, adaptation nécessaire de la recherche et du droit médical qui vient protéger le patient ou encore évolutions sociétales : autant de réflexions que ce colloque se propose d'aborder à travers **quatre tables rondes**, dans une **approche transversale et pluridisciplinaire**.

Pour ce faire, des juristes, médecins, patients, scientifiques, économistes, anthropologues, philosophes, éthiciens et parlementaires donneront leur avis sur les enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux liés à la médecine « personnalisée ». L'objectif est d'enrichir la réflexion naissante en ce domaine. ■

Daniel RAOUL

*Président de la Commission des Affaires
économiques du Sénat
Sénateur de Maine-et-Loire*

DROIT, SANTÉ,
ET SOCIÉTÉ
EST UNE SÉRIE
DU JOURNAL DE
MÉDECINE LÉGALE

PRÉSENTATION

PRESENTATION

Par **Bénédicte BÉVIÈRE-BOYER***, **Nadia BELRHOMARI****

Le concept de médecine personnalisée a aujourd'hui le vent en poupe, s'appuyant sur les progrès incessants des biotechnologies, qu'il s'agisse du séquençage du génome humain dans les années 2000, du développement des tests génétiques ou des avancées récentes de la protéomique et de l'imagerie médicale. Au point qu'érigé en nouveau paradigme de la médecine clinique, il tend à bouleverser considérablement la pratique médicale, mais aussi la recherche et les droits et devoirs des patients, non sans soulever au passage un certain nombre de questionnements éthiques.

Mais de quoi s'agit-il ? En effet, on pourrait objecter à juste titre que la médecine a toujours été personnalisée en ce que les médecins se sont toujours efforcés, au fur et à mesure que progressaient les connaissances médicales, d'adapter les traitements dispensés aux pathologies de leurs patients.

Dans le cas présent, le changement de paradigme auquel nous faisons référence ci-dessus s'appuie sur un changement d'échelle. Le recours aux nouvelles technologies moléculaires et diagnostiques est censé permettre de choisir le traitement le plus adapté en fonction du profil biologique et génétique du patient et des caractéristiques moléculaires de sa maladie. En effet, la compréhension des mécanismes et des causes des maladies permet d'identifier les meilleures cibles thérapeutiques pour lesquelles vont être développées des **thérapies ciblées**, plus efficaces et sûres. Pour y parvenir, la médecine personnalisée va s'appuyer sur le développement simultané du médicament et du test diagnostique, dit "compagnon", qui va permettre de distinguer les groupes de patients chez lesquels ce médicament sera efficace ou pas, bien toléré ou responsable d'effets indésirables. Cette distinction se fait sur la base de paramètres biologiques que l'on peut mesurer, les biomarqueurs. L'intérêt de cette méthode

est de n'administrer tel ou tel traitement qu'aux patients dont on est certain qu'ils en retireront un bénéfice. Puisque l'on raisonne en termes de groupes de patients, il paraît plus judicieux de parler de **médecine stratifiée**.

De la même manière, la facilité avec laquelle il est aujourd'hui possible d'établir le profil génétique d'un individu et d'en déduire ses prédispositions à développer telle ou telle maladie ouvre des perspectives prometteuses en termes de **médecine préventive et même prédictive**.

On conçoit dès lors que cette médecine stratifiée, ciblée, préventive, prédictive suscite de nombreux espoirs et revendications. Soigner la bonne personne, au bon moment et avec le bon traitement, n'est-ce pas là en effet le plus noble des objectifs ?

On perçoit bien que les enjeux d'une telle (r)évolution sont énormes, tant pour les acteurs de la santé publique et de l'économie de la santé que pour l'industrie pharmaceutique. Elle soulève par ailleurs de nombreux questionnements politiques, juridiques, économiques, sociologiques, philosophiques, anthropologiques et éthiques, qu'il s'agisse par exemple du stockage des données individuelles collectées, des conditions de leur utilisation et de leur confidentialité, de l'égalité d'accès aux traitements, de la responsabilisation du patient ou encore de la technicisation d'une médecine multipliant les intervenants (techniciens, chercheurs, spécialistes en tous genres...) au risque de... dépersonnaliser – c'est un comble pour une médecine qui se veut « personnalisée » – la relation patient-médecin.

En organisant ce colloque, nous avons souhaité mettre en avant une réflexion transversale, nourrie par une approche pluridisciplinaire associant des regards partagés entre des patients, des médecins, des parlementaires, des chercheurs, des juristes, des anthropologues, des éthiciens, des économistes. Ce défi a été accepté et relevé par mesdames Bariza Khiari, Emmanuelle Prada-Bordenave, Isabelle Poirot-Mazères, Anne-Marie Duguet, Emmanuelle Rial-Sebbag, Florence Taboulet, Hélène Gaumont-Prat, Sophie Paricard, ainsi que messieurs Claude Huriet, Jean-Luc Plavis, Fabrice André, Christian Byk, Jean

* Maître de conférences en droit privé
HDR - Université de Paris 8 - UFR Droit
Laboratoire de droit médical et de droit de la santé EA1581.
benedictebeviere@hotmail.com

** Docteur en droit HDR, Journaliste
Enseignant-Chercheur à l'Université Paris Est Créteil.

de Kervasdoué, Angelo Paci, Jean-Christophe Pagès, Christian Hervé, Jean-Claude Ameisen, Bruno Gaudeau, Renaud Bueb. Qu'ils en soient tous remerciés (1).

Il nous est par ailleurs bien vite apparu que nos amis québécois possédaient une longueur d'avance sur ce sujet et que leur expertise et leur expérience nous seraient précieuses. Ont donc été conviés à participer à nos débats un médecin-chercheur, M. Pavel Hamet, une anthropologue médicale, Mme Chantal Bouffard, et un juriste, M. Yann Joly, tous de notoriété internationale, que nous remercions d'être venus jusqu'à nous. Nous avons également eu l'honneur d'accueillir, au cours de cette journée passionnante, Mme Michèle Stanton Jean, représentante du gouvernement du Québec au sein de la Délégation permanente du Canada auprès de l'UNESCO, institution

(1) Pour des raisons indépendantes de notre volonté, les contributions de Mme Duguet et MM. Pagès et Hervé n'ont pu figurer dans cet ouvrage.

qui a fêté l'année dernière les 20 ans de son programme de bioéthique et du Comité international de bioéthique.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. Daniel Raoul, Président de la Commission des affaires économiques et Sénateur de Maine-et-Loire, sous le haut parrainage duquel ce colloque a pu être organisé dans cette enceinte prestigieuse. Nos remerciements vont aussi à Mme le Professeur Hélène Gaumont-Prat, Directrice du laboratoire de droit médical et droit de la santé (EA1581), partenaire de ce colloque. Il en est de même pour notre autre partenaire, l'Institut Pasteur Mutualité (GPM). Enfin, nous tenons à dire toute notre gratitude à celles et ceux qui se sont investis dans l'organisation de cette manifestation : Mme Goreti Frouin, MM. Babin-Lachaud, Fernagu, Belicot, Bricout, ainsi que les doctorants du Laboratoire de droit médical et de droit de la santé de Paris 8. Nous remercions enfin tous les participants sans lesquels ce colloque n'aurait pu exister. ■

ALLOCATION D'OUVERTURE

OPENING SPEECH

Par **Bariza KHIARI***

Mesdames, Messieurs

Je suis heureuse de vous accueillir aujourd'hui au Palais du Luxembourg, haut lieu de débats et de discussion de la loi. Je remercie Bénédicte Bévière-Boyer, maître de conférences en droit privé à l'Université Paris 8, spécialiste de bioéthique, ainsi que Nadia Belrhomari, docteur en droit spécialiste du droit de la recherche et des biotechnologies/nanotechnologies, chargée d'enseignement à l'Université Paris Est Créteil, organisatrices de ce colloque, de m'avoir invitée à en assurer l'ouverture. De tels événements sont importants pour confronter tant les opinions des chercheurs que mesurer les conséquences de certaines évolutions sur la société plus généralement.

La recherche française est influente dans le domaine médical. Récemment encore, une équipe française a pu réaliser une première mondiale en cardiologie permettant une avancée certaine dans la vie des malades. Cette excellence se comprend non seulement par la formation de bonne qualité qu'ont reçue les équipes mais aussi par la capacité qu'elles ont à travailler non seulement avec d'autres équipes françaises mais aussi avec des équipes d'autres pays. Le colloque d'aujourd'hui regroupe à ce titre plusieurs chercheurs venus du Canada, et plus particulièrement du Québec, démontrant le caractère international de la recherche actuelle et l'absence de frontière de la connaissance. Ce partage des connaissances, des pratiques permet des avancées et une réflexion plus nourrie. Le Québec a déjà engagé des réflexions poussées sur les questions de médecine personnalisée et il est certain que votre propos et vos retours d'expérience seront très enrichissants pour nous.

Dans ce contexte, que peut bien faire un « politique » comme moi, que puis-je apporter à la discussion ? Cela questionne d'autant plus que je suis peu versée dans le domaine médical, je ne suis pas praticienne, je n'ai jamais effectué d'études dans ce secteur, il va donc de soi que ma présence aujourd'hui peut interroger. Pourtant, la politique intervient fréquemment tant dans la recherche en général que dans le domaine de la médecine plus particulièrement.

* Vice-présidente du Sénat.

Chacun pensera à juste titre que le politique intervient fortement au travers du financement qui est, j'en conviens, le nerf de la guerre. Il est vrai que les élus, à travers des incitations fiscales aux entreprises, le Crédit impôt recherche et le mécénat, et à travers la politique de recherche publique, orientent une partie des crédits de recherche vers des objectifs précis, privilégiant ainsi tel ou tel domaine et orientant par là-même une partie de la recherche d'un pays. Cela est d'autant plus vrai que certains résultats, certaines innovations, certaines découvertes demandent du temps. La recherche est un processus s'inscrivant dans un temps long, parfois en contradiction avec le temps court du politique. Il nous faut ainsi proposer des outils spécifiques inscrits dans la durée pour aider les chercheurs. Si nous votons chaque année le budget, nous veillons également à assurer des financements sur des périodes plus longues. Je citerai ainsi le plan Cancer que le Président de la République a annoncé mardi dernier. De fait, ce sont 60 millions d'euros sur 5 ans qui seront alloués à des travaux de séquençage des tumeurs. Dès lors, toute orientation générale de la politique de recherche n'a pas des conséquences sur le seul court terme mais également sur le long voire le très long terme.

En ce sens assurément, les universitaires voient une partie de leur destinée intimement liée aux décisions d'élus. Ce simple fait devrait d'ailleurs nous inciter à multiplier les rencontres de ce type de manière à favoriser une meilleure connaissance de chacun dans son rôle et sa fonction. Car si nous sommes tous attachés à la recherche, qu'elle soit médicale ou autre, nous sommes parfois devant des réalités que nous connaissons mal. Au-delà de ce point, je tenais à mettre l'accent sur un autre aspect qui est sans doute moins direct et qui pourtant joue beaucoup dans la structuration de la recherche et des équipes scientifiques.

En effet, les politiques sont extrêmement importants pour faciliter la pratique de la recherche. On oublie souvent ces aspects très pragmatiques mais la politique de visas et d'immigration de travail est issue de décisions politiques et de l'action des élus. La recherche actuelle se fonde notamment sur l'échange inter-universitaire, l'accueil de membres pour des durées plus ou moins longues dans les équipes, la participation à des colloques internationaux, etc. Plus un

État favorise la circulation des hommes et plus il facilite la circulation des idées et des pratiques. Nous intervenons donc beaucoup dans la recherche de manière indirecte en assurant une plus ou moins grande efficacité dans les procédures de recherche et de recrutement.

Il ne s'agit pas d'une question neutre. En effet, beaucoup d'études ont montré que des équipes diverses par leur origine ethnique ou nationale ou encore sociale obtenaient souvent de meilleurs résultats et une plus forte progression que celles issues d'un même moule. Une équipe disposant de ressources diverses pourra sans doute plus facilement innover et trouver une solution inattendue face à un obstacle qu'une équipe trop homogène dont les modes de réflexion sont parfois trop identiques pour être en capacité de sortir des sentiers battus.

Le gouvernement a notamment proposé que la question migratoire, qui a une dimension à la fois nationale et européenne, puisse faire l'objet d'un aménagement autour de trois concepts clés : solidarité, prévention, protection. Si la politique d'asile est concernée, ces mesures auront également un impact sur notre politique d'accueil et l'image de notre pays à l'étranger, notamment auprès des futurs migrants formés qui sont extrêmement mobiles aujourd'hui. Ils doivent avoir le sentiment d'être bienvenus pour rester. Toute erreur a des conséquences tant immédiates que sur le long terme.

J'ai été parmi les premiers élus à combattre la circulaire ministérielle dite du 31 mai 2011 concernant les conditions de séjours des étudiants étrangers diplômés, prise sous le gouvernement précédent. J'ai fait voter une proposition de résolution au Sénat pour veiller à son abrogation dans les plus brefs délais. J'estimais que cette circulaire aurait des effets délétères sur l'attractivité de notre pays. Cela n'a d'ailleurs pas manqué puisque Campus France constatait l'année suivante une moindre fréquentation de ses locaux par les futurs étudiants.

Cette circulaire nuisait à la capacité de notre pays à s'inscrire dans un contexte d'échanges économiques croissants avec les pays du Sud mais aussi à la qualité de nos équipes de recherche. Les masters, par exemple, étaient notamment un moyen d'attirer des étudiants venus d'ailleurs, de mesurer leurs niveau et motivation afin de voir s'ils pouvaient éventuellement constituer de bons éléments de futurs laboratoires. En cela, la période universitaire ouvrait vers le monde de la recherche et permettait de constituer des équipes plus soudées et solides.

Vous l'aurez donc compris, les élus peuvent, par des décisions qu'ils prennent et des lois qu'ils votent, influencer directement ou indirectement sur les milieux de recherche.

Venons-en cependant à l'objet même du colloque, la médecine personnalisée et l'action ou le regard des politiques dans ce cas précis. De fait, vous avez invité

une non initiée à venir s'exprimer. Vous avez sans doute bien fait car vous aurez un regard de non spécialiste, un regard de citoyen.

La médecine personnalisée suscite un grand intérêt auprès des parlementaires. J'en veux pour preuve qu'un rapport est aujourd'hui en cours de rédaction à l'Assemblée Nationale et au Sénat au sein de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, instance regroupant des élus des deux assemblées. Ce rapport, dirigé par mes collègues Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, étudie non seulement les diverses techniques que recouvre ce concept mais également les enjeux qu'il dessine.

On dit souvent que les parlementaires réagissent à contre temps des évolutions, pris par le rythme d'une actualité qu'ils ne font que poursuivre sans jamais la rattraper. On entend ainsi que c'est le 20h des chaînes d'information qui dicte l'agenda parlementaire de la semaine.

Vous avez la démonstration ici même du caractère biaisé de ces constats. Nombreux sont au contraire les travaux du Parlement visant à analyser les évolutions de la société pour mieux les encadrer et préparer les enjeux qui les concernent. C'est aussi ce que l'on attend du Parlement. L'adaptation à l'immédiat mais également la réflexion et l'action sur les questions touchant à notre avenir. Un parlementaire situe également son action dans le long terme, anticipant des évolutions, prévoyant des mutations, accompagnant des transformations.

Si l'on en vient plus concrètement à la médecine personnalisée, cela signifie deux choses : définir une pratique et maîtriser ses enjeux, notamment éthiques.

La médecine personnalisée recouvre en effet un certain nombre de pratiques et d'évolutions très différentes. Il n'y a pas de réel consensus ni de définition acceptée de tous de ces nouvelles techniques. Je m'attends d'ailleurs à ce que vous en débattiez ici pour détailler ce que, selon vous, recouvre ce terme. Le champ couvert par cette discipline fait pour l'heure question. Il est vrai que des notions, des pratiques reviennent avec constance, telles la notion de médecine sur mesure ou d'adaptation de la médecine au patient. Les techniques rendraient en effet possible une meilleure prise en compte de la spécificité de chaque patient. Ce qui semble donc acquis, c'est le caractère personnalisé, personnel de la future médecine sans pour autant que les pratiques le permettant ni les champs recouverts soient aujourd'hui objets de consensus.

Il s'agira sans doute de mettre l'individu, son génome, ses caractéristiques propres au cœur du processus médical, diminuant par là même les traitements globaux indifférenciés.

Toutefois, au-delà de ces aspects généraux, les définitions précises tendent parfois à diverger même si elles se recoupent sur bien des points. Beaucoup de praticiens reconnaissent l'ambiguïté de la terminologie et

la confusion qui semble régner sur les pratiques et techniques concernées. Beaucoup s'accordant cependant sur le fait que la vraie médecine personnalisée, sous-tendant une réelle individuation des traitements, est encore du domaine de l'objectif et non de la réalité.

Cette confusion est d'autant plus dommageable que la médecine personnalisée tend à devenir un terme utilisé fréquemment par les laboratoires de recherche pharmaceutique, y compris à des fins publicitaires. La presse quotidienne ainsi que les revues spécialisées tendent également à s'en faire régulièrement l'écho.

Dans un tel contexte, il revient donc au législateur que je suis de donner une définition précise de cette nouvelle pratique afin d'en encadrer l'usage et de faciliter l'information du patient. Cette normalisation des pratiques permet ainsi de protéger les patients et les praticiens qui sont davantage conscients des réalités que recouvre un secteur.

Il ne s'agit pas d'empêcher la recherche, bien au contraire, mais de normaliser les résultats et de ne retenir, dans un premier temps tout au moins, que les pratiques les plus acceptées et consensuelles. En ce sens, le législateur intervient comme un normalisateur, un créateur de normes qui assure le bon fonctionnement de la société et la relation harmonieuse des différents acteurs.

Au-delà de cette question, le législateur intervient également sur les enjeux économiques et éthiques de cette mutation.

Le premier enjeu, auquel le Président de la République a répondu lors de sa présentation du plan Cancer mardi 4 février, est de justice sociale. En effet, les traitements envisagés seront d'autant plus onéreux, dans un premier temps à tout le moins, qu'ils seront personnalisés. De fait, le premier risque consiste donc à favoriser l'existence d'une médecine à multiples vitesses dans laquelle les personnes les plus riches auront accès aux traitements les plus personnalisés et performants tandis que les personnes dans les situations les plus fragiles devront se contenter de traitements plus standards.

Il revient ainsi aux élus de définir la politique de remboursement de la sécurité sociale en mesurant le coût des différentes mesures et en assurant les financements nécessaires. Le Président de la République a ainsi annoncé que la sécurité sociale prendrait en charge le recours aux traitements personnels afin de ne pas priver des malades de traitement pour des questions de santé. Il a cependant également veillé à prévenir les laboratoires pharmaceutiques de la vigilance des élus et administrations sur la question des coûts des traitements. La responsabilité d'un élu est en effet également de ne pas favoriser des économies de rente, situation dans laquelle un acteur privé profite de subsides publics pour accroître une position dominante sur un marché. Vous l'aurez compris, l'enjeu consiste en un équilibre entre l'encouragement de la

recherche sans création d'un monopole et l'accès du plus grand nombre aux innovations. Nous pensons avoir proposé des mesures satisfaisantes à travers le présent plan cancer.

Le dernier enjeu est principalement éthique et se décline en de multiples facettes.

En effet, le potentiel de la médecine personnalisée et notamment de la pharmacie génétique est important mais recèle de nombreuses questions. Il suppose notamment que les chercheurs puissent avoir accès à l'information génétique d'un grand nombre d'individus lors des essais cliniques ciblés sur telles ou telles pathologies. Cela pose de prime abord la question de l'utilisation de ces données.

Par ailleurs, lorsque l'on possèdera des marqueurs ou des tests prédictifs suffisamment performants, il conviendra de s'interroger sur les tests eux-mêmes. Quand les effectuer, auprès de qui ? Quelle périodicité adopter ?

Certes, la prévention est efficace mais convient-il aussi d'inquiéter les patients inutilement ? Voilà des choix sociétaux qu'il revient non aux chercheurs mais aux politiques d'assumer. Cela est d'autant plus important que la médecine préventive, notamment, décrit principalement un risque de développer une maladie accrue du fait du patrimoine génétique. Cependant la maladie n'est pas systématique. Son déclenchement est le fait de nombreux autres facteurs, notamment les comportements, l'environnement. Le Professeur Axel Kahn rappelle à juste titre que *« l'idée selon laquelle un gène codifie un destin est une idée fausse, qui procède d'une méconnaissance du gène. Un gène code les propriétés d'une cellule, ou, si l'on connaît parfaitement le jeu des gènes travaillant ensemble, les propriétés d'un organisme. Aussi le destin est-il la résultante d'un être vivant qui dispose de propriétés données, confrontées à un environnement qui lui, n'est pas génétiquement déterminé »*. Il convient dès lors d'éviter de vouloir soigner des personnes bien portantes sans preuve autre qu'une propension à pouvoir développer un certain type de maladie. Les progrès de la médecine prédictive, qui est une part de la médecine personnalisée, sont importants. Notamment en ce qui concerne les maladies polyfactorielles ou polygéniques, on pense au diabète, à l'hypertension, aux maladies cardiovasculaires.

Reste que la médecine prédictive dépend bien d'un large recours aux tests génétiques ce qui ne manque pas de susciter des interrogations d'ordre éthique et sociétal auxquelles les élus devront apporter des réponses. Il ne fait guère de doutes que nous serons amenés à travers des lois éthiques à poser des limites. Il ne s'agit pas de brider la recherche mais bien d'encadrer des pratiques afin d'informer et de protéger les citoyens. Les progrès de la médecine personnelle sont importants et nous devons nous en réjouir. Il nous appartient cependant de veiller à leur usage. Que faire si demain les assurances exigent avant chaque prêt immobilier un test génétique ? Que faire également si

un employeur vient à faire la même demande avant une embauche ? Il est du ressort et de la responsabilité des élus de veiller au respect de la loi, de la vie privée et du confort des citoyens.

L'usage accru des tests génétiques peut susciter des craintes sociétales et médicales, et ce d'autant plus qu'ils sont appelés à se généraliser du fait d'une diminution progressive de leurs coûts. C'est la fonction des élus de rappeler un certain nombre de principes et précautions en les inscrivant dans le marbre de la loi. L'individualisation croissante des traitements est une bonne chose, facteur de guérison plus sûre et de trai-

tement plus confortable pour les patients. Toutefois, l'erreur, à mon sens, serait de vouloir recourir de manière trop préventive à l'usage des tests génétiques. Faire du test génétique la panacée de toute médecine en oubliant l'impact d'autres facteurs serait tout autant délétère que de vouloir écarter cette innovation. Il appartient alors aux élus de veiller à la bonne utilisation de nouvelles pratiques.

Il y a encore des combats à mener, des progrès à poursuivre, sous la direction des chercheurs et le contrôle vigilant des élus.

Je vous remercie. ■

TABLE RONDE N°1 :
L'ÉTAT DES LIEUX
DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :
OÙ EN EST-ON ICI ET AILLEURS ?

*Round Table N°1: The current state
of personalized medicine: where are we,
here and elsewhere?*

Sous la présidence de / *In the chair* :
M. Claude HURIET

PROPOS INTRODUCTIF DU PRÉSIDENT

CHAIRMAN'S INTRODUCTORY REMARKS

Par **Claude HURIET***

Mesdames, Messieurs,

On m'a confié la présidence de la première table ronde dont le thème est le suivant : L'état des lieux de la médecine personnalisée, où en est-on ici et ailleurs ? Cette table ronde réunit quatre personnes, deux chercheurs, un anthropologue, et le président qui n'est ni l'un ni l'autre. Nous disposons chacun de 15 minutes pour intervenir afin de permettre quelques échanges à l'issue de nos présentations.

En guise d'introduction, je présenterai trois réflexions concernant "le bon usage des mots", l'explosion médiatique et les conséquences de la médecine personnalisée sur le dialogue médecin-malade.

I. LE BON USAGE DES MOTS

Depuis quelques années, un nouveau vocabulaire surgit, de nouveaux mots, des expressions nouvelles apparaissent, ainsi qu'un décalage entre les mots et les concepts. Je prendrai quelques exemples. On parle de médecine de précision et aussi, d'ailleurs, d'"agriculture de précision" qui comporte les mêmes objectifs, c'est-à-dire adapter au niveau des parcelles et en fonction des données pédologiques l'utilisation des pesticides et des engrais en recourant aux techniques de l'imagerie, de l'informatique et à la géolocalisation ! Médecine de précision, médecine personnalisée... Le professeur Angelo Paci, dans sa présentation, évoque une possible évolution dans le temps de la médecine de précision aujourd'hui à la médecine personnalisée demain. Je constate que, pour le moment, l'un et l'autre de ces termes sont utilisés indifféremment. Traitements "ciblés", traitements "personnalisés". Les traitements ciblés sont antérieurs aux traitements personnalisés et ne constituent pas un élément essentiel des traitements personnalisés. Les traitements ciblés sont effectués en radiothérapie, par la finesse et la

convergence des faisceaux de rayons, afin que l'irradiation soit concentrée sur la tumeur.

Les nano-médicaments et les nano-particules constituent, eux aussi, des moyens de traitement ciblés indépendamment des traitements personnalisés.

Les traitements personnalisés sont adaptés à un patient donné en fonction de la "signature génétique" de la tumeur et des données du séquençage tumoral et constitutionnel.

II. DEUXIÈME CONSIDÉRATION : L'EXPLOSION MÉDIATIQUE

Dans nos sociétés modernes est apparu un nouveau droit, le droit à l'innovation dont on revendique le bénéfice. Mais, du fait de la médiatisation, le citoyen se considère comme un expert, expert en progrès, expert en science, expert en médecine, et il récuse l'idée même de risque. Or il n'y a pas d'innovation sans risque. L'innovation médiatisée suscite les espoirs du citoyen, ses impatiences, mais aussi des illusions et des déceptions. La médecine personnalisée n'y échappe pas.

III. TROISIÈME RÉFLEXION : LES CONSÉQUENCES SUR LES RELATIONS MÉDECIN-MALADE

Attention à la déception, car des traitements personnalisés, il n'y en a pas et il n'y en aura pas pour tout le monde ! Mais alors, comment un patient qui se verra prescrire une chimiothérapie "courante" dont il connaît les inconvénients et les limites, pourra-t-il accepter de ne pas bénéficier d'un traitement "personnalisé" ? Cette inégalité devant la maladie sera pour lui et pour ses proches incompréhensible et intolérable. Jean-Claude Ameisen abordera cette situation dramatique cet après-midi.

J'aborde maintenant le deuxième sujet qui m'a été confié : recherche et médecine personnalisée.

Mon intervention s'appuie sur mon expérience de législateur et celle de président de l'Institut Curie.

* Sénateur honoraire - Professeur agrégé en médecine
Co-auteur de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

En matière de recherche biomédicale et d'essais cliniques, on le sait, la méthodologie comporte quatre phases, dont deux s'appuient sur des comparaisons, la troisième comportant une analyse statistique des grands nombres nécessitant des cohortes de plus en plus nombreuses, observées sur des périodes de plus en plus longues, afin de déceler des risques "même exceptionnels", comme la loi l'exige. Or, la double exigence de cohortes nombreuses – quelques centaines ou quelques milliers de patients – et de traitements comparatifs est impossible à satisfaire pour les essais cliniques de traitements personnalisés.

En tant que président de l'institut Curie, j'affirme en outre que la recherche dans ce domaine ne peut être qu'une recherche "intégrée" associant étroitement, dans un *continuum*, recherche-soins, médecins et chercheurs et incluant des bio-informaticiens. C'est le domaine de "la recherche translationnelle".

Avec le séquençage du génome, qui est de plus en plus rapide et de moins en moins coûteux, des masses considérables de données sont obtenues et stockées dans des Big-Data. Des questions se posent concer-

nant la protection de ces données et la survenue éventuelle d'un seuil au-delà duquel on sera dans l'incapacité d'exploiter utilement de telles bases de données.

Les bio-banques et les centres de ressources biologiques, outils indispensables pour le développement de la médecine personnalisée, amènent à s'interroger sur le consentement des personnes qui acceptent que "leur" tumeur et des éléments biologiques qui leur appartiennent soient utilisées à des fins de recherche, en cas de "changement de finalité" d'une autre recherche. Avec Emmanuelle Rial-Sebbag, qui intervient cet après-midi, nous menons campagne, vainement pour l'instant, en faveur de ce que nous proposons d'appeler le consentement optionnel.

Du point de vue de l'éthique, le concept de médecine personnalisée, s'il reconnaît la personne "en tant que telle", entraînera, pour longtemps encore, une inégalité d'accès aux soins tant qu'il n'y aura pas de traitement personnalisé pour tous ! Gardons-nous d'entretenir l'illusion sur ce point. Expliquons pourquoi et que chacun contribue à faire progresser la recherche. ■

LES ENJEUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : LE POINT DE VUE D'UN CHERCHEUR – TROUVER MIEUX

THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE: THE RESEARCHER'S POINT OF VIEW – FINDING BETTER

Par Pavel HAMET*

DE NOUVEAUX HORIZONS POUR LE SECTEUR DE LA SANTÉ

Comme l'a démontré l'organisation mondiale de la santé (OMS), les bénéfices socio-économiques d'une population en santé se reflètent directement sur son produit national brut (PNB). Cependant, au cours des 50 dernières années, les dépenses en santé ont dépassé de 2% la croissance du PNB dans la plupart des pays de l'OCDE [1]. Une situation alarmante car si cette tendance se maintient, les coûts des soins de santé représenteront près de 50% de la richesse nationale en 2070 pour le Canada et la France, tandis qu'aujourd'hui elles ne sont que 10% des dépenses totales. De nombreuses raisons sont évoquées pour expliquer cette augmentation fulgurante des coûts de santé qui comprennent le vieillissement de la population, le coût des médicaments (en notant la venue d'une nouvelle classe de médicaments "biologiques" qui risque de représenter la moitié du budget de la santé dans les prochaines trente années [2]), la réduction des ressources professionnelles ainsi que la responsabilisation et l'autonomie des patients. Parmi les solutions proposées, on retrouve notamment l'utilisation des réseaux informatisés de soins à distance, les soins intégrés pour les maladies chroniques ainsi que la médecine/soins personnalisé(e)/(s). Nous traiterons dans cet exposé de l'origine de la médecine personnalisée, de ses principales utilités et des enjeux qui entourent sa pratique.

* OQ, MD, PhD
Montréal, Québec, Canada.

NAISSANCE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Hippocrate : Il est plus important de savoir quelle personne a la maladie que quelle maladie la personne a.
(Hippocrate le Grand ou Hippocrate de Cos, 460 av. JC - 370 av. JC)

Déjà à l'époque, Hippocrate avait compris que l'expression de la maladie est modulée par son porteur. La « médecine personnalisée » constitue une nouveauté par l'étendue des moyens à notre disposition dans cette ère des -OMICS (genomics, proteomics, metabolomics).

En 1898, Sir Archibald Garrod inventait le terme « individualité chimique » pour décrire la différence de réponse innée dans le métabolisme des médicaments sulfonyles [3]. Un siècle plus tard, en septembre 1998, le FDA américain a approuvé l'utilisation d'un médicament capable de diminuer les métastases du cancer du sein chez 25% des patientes mais uniquement chez celles exprimant le récepteur Her2 détectable au moyen d'un test approuvé la même journée et devenu obligatoire pour la prise du médicament. Le premier acte était joué. Dans le domaine de l'oncologie, le médicament Herceptine jettera les bases de cette nouvelle médecine avec l'arrivée de dizaines de tests diagnostiques maintenant devenus des compagnons obligatoires de l'utilisation mieux ciblée des nouveaux médicaments. Plus récemment, rappelons-nous de l'exemple brillant du Kalydeco pour le traitement de la fibrose kystique [4]. L'identification du bon médicament pour le bon patient, de la bonne dose, mais aussi de l'approche adéquate de prévention, d'individualisation de la prédiction des issues cliniques et des approches thérapeutiques confèrent à cette médecine son appellation de médecine de précision.

UTILITÉ CLINIQUE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Sans doute une des premières percées de l'utilisation de la médecine personnalisée fut dans la médecine transfusionnelle. C'est seulement après que le viennois Karl Landsteiner (lauréat du Prix Nobel de médecine en 1930) ait découvert en 1900 les groupes sanguins A et B et réalisé leur héritabilité mendélienne, et que Reuben Ottenberg du Mont Sinai Hospital à New York ait développé les tests d'hémostase en 1907 que la pratique de transfusion du sang, interdite depuis le 17^e siècle, a pu revoir le jour en évitant les effets secondaires majeurs dévastateurs tels la mort du patient incompatible [5].

Les médicaments sont habituellement développés pour des cibles thérapeutiques spécifiques tels que les récepteurs membranaires (essentiellement les récepteurs couplés aux protéines G), les enzymes du métabolisme ou les protéines de transport. On a toujours su que les effets secondaires représentaient des effets pléiotropiques. Bien que nous réalisions pleinement que la majorité des médicaments pour les maladies complexes, polygéniques et modulées par les interactions entre les gènes et l'environnement telles que le diabète, l'hypertension, l'arthrite et plusieurs autres ne sont efficaces que chez la moitié des sujets traités et bien que nous ayons acquis de plus en plus de connaissances nous permettant de mieux cibler les patients, l'utilisation maximale et sécuritaire des médicaments requiert un cheminement encore plus complexe [6].

Jusqu'à récemment on pouvait homologuer un médicament qui abaisse la glycémie, la pression artérielle ou le cholestérol sur la base de son effet affectant la moyenne des patients, et si l'innocuité était satisfaisante, on recommandait le médicament à l'ensemble des patients. Depuis quelques années, l'exigence des autorités réglementaires a été rehaussée du point de vue de l'utilité clinique réelle. On ne se satisfait plus d'un effet clinique sur la moyenne de la population mais on exige une diminution de morbidité voire de mortalité totale. En outre, devant les coûts croissants des médicaments, de plus en plus de prestataires de services de santé exigent des évidences de l'utilité du médicament spécifiquement pour le patient pour lequel il est prescrit. C'est dans ces deux derniers domaines que la médecine personnalisée jouera un rôle de guide en permettant de choisir le médicament idéal pour le patient [6, 7].

L'IMPACT DES GÈNES ET DE L'ENVIRONNEMENT

Selon le *National Health and Medical Council* du gouvernement australien, l'utilité de la médecine/soins

personnalisé(e)/(s) vise non seulement à prédire le développement de la maladie mais aussi à influencer les choix de style de vie et à ajuster la pratique médicale à un individu [7]. Le grand débat de l'inné vs l'acquis (*nurture vs nature*) n'a plus de raison d'être, car en réalité il s'agit d'une continuité dont les mécanismes nous échappent encore [8, 9]. Présentement, il existe relativement peu d'analyses sur l'interaction entre les gènes et l'environnement. Nous pouvons citer quelques exemples de cette interaction comme l'abus de substances (alcool, cigarette, café) dont le risque est déterminé par les facteurs génétiques bien sûr, mais qui est également modulé par l'environnement de la personne qui inclut son milieu de travail, ses amis, les membres de sa famille, ses habitudes culturelles ou encore les troubles d'adaptation comme le stress et l'anxiété [10]. Précédemment, nous avons observé que les déterminants génétiques d'abus de substances sont centrés sur la plasticité neuronale, fortement héréditaire au sein des familles avec un impact maternel important. Ces gènes jouent un rôle capital au niveau de la réponse au stress environnemental et sont significativement corrélés à la présence d'obésité et d'hypertension [11]. Il ne faut donc pas négliger l'importance des facteurs génétiques individuels de la réponse au stress psychologique et/ou physique dans le plan d'intervention visant la toxicomanie, la cessation tabagique ou l'abus d'alcool pour en assurer le succès en évitant les frustrations d'échecs récurrents. Un autre exemple puissant d'interactions des gènes et de l'environnement est la démonstration que l'impact de l'agrégat de la plupart des allèles de risque pour l'obésité, identifiés par le criblage génomique global (GWAS), peut être atténué de près de 40% par l'exercice régulier [12].

L'IMPACT SOCIOÉCONOMIQUE ET LE RÉALIGNEMENT DES ATTENTES DES RETOMBÉES DE LA GÉNOMIQUE SUR LA SANTÉ PUBLIQUE

La prédiction en médecine est basée sur la capacité de marqueurs mesurables à un moment dans la vie de l'individu à prévoir ses atteintes cliniques en termes de morbidité ou de mortalité prenant ancrage habituellement une décennie plus tard. Tel est le but des scores de risque de Framingham pour le patient diabétique ou encore ceux plus récents basés sur les résultats de l'étude ADVANCE [13]. L'ensemble de ces facteurs de risque incluent l'âge de l'individu, l'âge au début de la maladie, le taux de cholestérol et la pression artérielle, l'histoire familiale, la présence d'hypertrophie cardiaque, la détection d'albuminurie ou de rétinopathie et même la fibrillation auriculaire. La justesse de prédiction se situe généralement autour de 70%. Plusieurs études utilisant les scores génétiques n'ont

pas obtenu des résultats supérieurs, ce qui attise les critiques des sceptiques sur l'importance de la génétique qui arguent qu'elle ne fournirait pas plus d'informations qu'une bonne évaluation clinique classique. Les attentes sur les retombées de la génomique de la santé publique doivent être réalistes. Ce n'est pas au moment où un patient a déjà les symptômes cliniques tels que l'hypertrophie cardiaque, l'hypertension, les dyslipidémies ou la fibrillation auriculaire et qu'il est âgé de 70 ans que le dépistage génétique sera utile. En effet, les marqueurs utiles sont les marqueurs pré-symptomatiques, présents avant l'apparition des premiers signes de maladie. C'est ce qui fait la force de ces marqueurs génétiques qui sont présent dans notre génome dès la naissance. Ainsi, nous avons récemment présenté nos résultats initiaux sur les variants génomiques responsables des taux plasmatiques des nouveaux marqueurs clinique, tels la « C-Reactive Protein » (hsCRP), l'interleukine 6 (IL-6), et autres marqueurs d'inflammation que plusieurs études ont montré associés à une augmentation de mortalité chez les patients diabétiques [14]. Notre projet consiste à utiliser les variants génétiques de ces marqueurs pouvant être déterminés bien avant l'élévation de leurs taux protéiques circulants [15, 16] comme prédictors de sévérité de la maladie.

Nous proposons donc que l'impact socio-économique de la médecine personnalisée se fera sentir par une intervention précoce dès le début de la maladie en période dite pré-symptomatique. Cet investissement additionnel en prévention aurait pour but de prolonger les années de productivité (QUALY) et de raccourcir la période d'invalidité terminale avec un impact majeur sur les coûts socio-économiques globaux. Bien entendu, cette hypothèse nécessite des études approfondies des variables d'économie de santé et leur validation dans les essais et observations épidémiologiques appropriés [16].

À ceci s'ajoute la nécessité d'obtenir l'adhésion des professionnels de la santé et la confiance des citoyens tout en assurant la protection de l'intégrité individuelle de chacun. Il s'avère capital de spécifier que la formation des médecins dans ce domaine n'est pas à jour. Une étude portant sur plus de 10 000 médecins aux États-Unis en 2012 [17] a indiqué que 69 % des oncologues sont familiers avec les notions de pharmacogénomique alors que seulement 11% des médecins de famille le sont.

Dans la même veine, l'un des facteurs pouvant faciliter l'acceptation de la médecine personnalisée par les autorités sanitaires et les gouvernements est la possibilité réelle que le diagnostic compagnon permette de mieux stratifier les sujets pour les études cliniques de phases III-IV :

- a) en diminuant l'hétérogénéité de la cohorte de patients,
- b) en permettant l'identification des patients à haut risque et

c) en enrichissant les cohortes avec des réponders (enrichissement prévisionnel).

Il en résultera une diminution majeure du coût des études de sécurité dont les frais sont à la fin assumés par le public via les coûts élevés des médicaments.

Voici le chemin qu'il nous reste à parcourir en vue de développer cette médecine du futur qui se situe à mi-chemin entre l'art et la science et dont la pratique risque d'affecter positivement l'humanité entière. ■

Remerciements à Johanne Tremblay, Mirek Hamet et Ariane Brien-Legault pour leurs commentaires et discussion et aide secrétariale de Suzanne Cossette.

RÉFÉRENCES

- [1] M.HEALTH: A new vision for healthcare 2010. *McKinsey & Company, Inc., and GSMA*. 2010.
- [2] Canadian Institute of Health Information; Office of the Parliamentary Budget Officer; Statistics Canada Parliamentary Budget Office, *Fiscal Sustainability Report*. p18, February 2010.
- [3] BEARN, AG, MILLER, ED: Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull. Hist Med.* 53:315-328, 1979.
- [4] MCPHAIL, GL , CLANCY, JP: Ivacaftor: the first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. *Drugs Today (Barc.)* 49:253-260, 2013.
- [5] FIGL, M, PELINKA, LE : Karl Landsteiner, the discoverer of blood groups. *Resuscitation* 63:251-254, 2004.
- [6] ONG, FS, DAS, K, WANG, J, VAKIL, H, KUO, JZ, BLACKWELL, WL, LIM, SW, GOODARZI, MO, BERNSTEIN, KE, ROTTER, JI, GRODY, WW: Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing. *Expert.Rev Mol.Diagn.* 12:593-602, 2012.
- [7] Information for health professionals 2011 Australian government, National Health and Medical Research Council. *Clinical Utility of Personalised Medicine*, 2011.
- [8] HAMET, P: Future needs in exploration of gene-environment interactions. *J Hypertens.* 30:1915-1916, 2012.
- [9] SEDA, O, TREMBLAY, J, SEDOVA, L, HAMET, P: Integrating genomics and transcriptomics with geo-ethnicity and the environment for the resolution of complex cardiovascular diseases. *Curr.Opin.Mol.Ther.* 7:583-587, 2005.
- [10] SALVATORE, JE, ALIEV, F, EDWARDS, AC, EVANS, DM, MACLEOD, J, HICKMAN, M, LEWIS, G, KENDLER, KS, LOUKOLA, A, KORHONEN, T, LATVALA, A, ROSE, RJ, KAPRIO, J, DICK, DM: Polygenic scores predict alcohol problems in an

- independent sample and show moderation by the environment. *Genes (Basel)* 5:330-346, 2014.
- [11] NIKPAY, M, SEDA, O, TREMBLAY, J, PETROVICH, M, GAUDET, D, KOTCHEN, TA, COWLEY, AW, JR., HAMET, P: Genetic mapping of habitual substance use, obesity-related traits, responses to mental and physical stress, and heart rate and blood pressure measurements reveals shared genes that are overrepresented in the neural synapse. *Hypertens. Res* 35:585-591, 2012.
- [12] LI, S, ZHAO, JH, LUAN, J, EKELEND, U, LUBEN, RN, KHAW, KT, WAREHAM, NJ, LOOS, RJ: Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS. Med.* 7: 2010.
- [13] KENGNE, AP, PATEL, A, MARRE, M, TRAVERTE, F, LIEVRE, M, ZOUNGAS, S, CHALMERS, J, COLAGIURI, S, GROBBEE, DE, HAMET, P, HELLER, S, NEAL, B, WOODWARD, M: Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur. J Cardiovasc Prev. Rehabil.* 18:393-398, 2011.
- [14] LOWE, G, WOODWARD, M, HILLIS, G, RUMLEY, A, LI, Q, HARRAP, S, MARRE, M, HAMET, P, PATEL, A, POULTER, N, CHALMERS, J: Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes* 63:1115-1123, 2014.
- [15] HAMET, P, MAROIS-BLANCHET, F, HARVEY, F, GODEFROID, G, WOODWARD, M, HARRAP, S, MARRE, M, TREMBLAY, J: Un criblage du génome entier identifie plusieurs polymorphismes nucléotidiques impliqués dans la régulation du taux de biomarqueurs circulants reliés aux complications du diabète. SDE, *Diabetes Metab* 40:O33, A9, 2014.
- [16] HAMET, P: Missing Heritability or need for reality check of clinical utility in genomic testing ? *J Hypertens* 32: 000-000, 2014
- [17] SWEN, JJ, GUCHELAAR, HJ: Just how feasible is pharmacogenetic testing in the primary health-care setting? *Pharmacogenomics*. 13:507-509, 2012.

LE POINT DE VUE DU PATIENT EXPERT SUR LES PREMIÈRES APPLICATIONS SUR LES MALADES ET LES ATTENTES

THE EXPERT PATIENT'S POINT OF VIEW ON THE FIRST APPLICATIONS ON PATIENTS AND EXPECTATIONS

Par **Jean-Luc PLAVIS***

Si je me place en tant que patient, l'expression « médecine personnalisée » et sa partie prédictive reste un concept un peu flou, si ce n'est l'objectif louable de mieux traiter les personnes malades. Tout cela semble particulièrement attrayant. Mais la médecine personnalisée repose en réalité sur un dispositif et un processus particulièrement complexes où se mêlent :

1. Des analyses génétiques et biologiques.
2. Mais aussi, l'utilisation de technologies complexes (bases de données informatisées, banques de tissus...) nécessitant l'implication de spécialistes, d'experts en tous genres devant être en capacité de les interpréter. On peut d'ailleurs légitimement s'interroger sur la viabilité de ces systèmes concernant le traitement des données, le stockage des échantillons, l'utilisation des tissus dans le temps pour la production de nouveaux traitements.
3. Ou se mêle aussi une recherche clinique nécessitant le recrutement d'un très grand nombre de patients (cohortes de malades) dont beaucoup à terme ne bénéficieront pas des nouveaux traitements. La question se posera d'ailleurs de la place individuelle

du sujet malade dans l'étude par rapport à l'intérêt du groupe. L'objectif poursuivi, on le comprend bien, ne sera pas l'intérêt personnel, mais l'intérêt général. Encore faudra-t-il l'expliquer... avec humanité.

4. Ou se mêle encore la production de traitements facilitant le mieux vivre à domicile puisque prescrits par voie orale. Mais face à des malades chroniques de plus en plus multipathologiques, quel sera le suivi, par qui sera-t-il assuré, le médecin traitant ? Le spécialiste du centre spécialisé ? Qui sera formé pour ? Comment assurer un suivi qui nécessite un travail en équipe interdisciplinaire, parfois jusqu'au lit du malade, alors même que les professionnels de santé en ville sont majoritairement isolés. Qui formera ces professionnels de santé pour accompagner les malades, pour l'interprétation des données, pour utiliser et maîtriser les nouvelles technologies ?

Beaucoup de questions sont encore en suspens si l'on veut développer les thérapies ciblées. Une fois le traitement administré, encore faudra-t-il qu'il fonctionne, et pour combien de temps ? Quel sera la performance d'un nouveau produit en interaction avec d'autres traitements ? Quelles mesures prendre face aux résistances possibles qui ne manqueront pas de survenir ?

Il faudra bien s'interroger sur le prix de ces nouveaux produits et s'assurer qu'ils bénéficieront à tous les malades. Ceci afin d'éviter une médecine à deux vitesses, favorable aux riches et beaucoup moins aux pauvres. Nous savons aujourd'hui que le facteur de

* Délégué Général de ReMéDiÉ
(Réseau de Médiation pour le Développement de la démocratie en santé)
Correspondant du Conseiller santé du Défenseur des droits
Coordinateur des Projets Patients de la Maison de Santé
Pluriprofessionnelle Universitaire et Connectée des Chênes à Suresnes
Président du Club Acteurs de la Prévention
Patient-Expert à l'Université de médecine Paris-Descartes, Aix-Marseille
et l'Institut Mines-Telecom
Réfèrent Juridique et Administrateur de l'Association François Aupetit (AFA).

mortalité du cancer est surtout lié au niveau socio-économique des malades et non au séquençage de la tumeur. C'est le retard dans l'accès au diagnostic qui pose problème.

Avec la médecine personnalisée, nous allons nous trouver confrontés à un changement de paradigme du monde médical.

Quelle capacité aura l'ensemble des acteurs de la santé à faire face à ce qui s'annonce comme une révolution dans la connaissance du risque à être malade, alors même que notre système de santé actuel privilégie le soin plutôt que la prévention ? Le risque existe que le financement de notre système de santé, basé sur la solidarité, cède le pas petit à petit aux financements privés, et que la prise en charge des personnes malades soit proportionnelle aux ressources de l'individu, laissant de plus en plus de côté les plus fragiles, les moins aptes à assurer financièrement ce changement. C'est la question du risque de discrimination pour l'accès aux traitements qui se pose.

Quant à ceux qui en bénéficieront, du fait du coût du traitement et de la prise en charge, ne devront-ils pas en contrepartie être plus coopératifs ? Comment assurera-t-on le droit fondamental du malade au refus de soins pendant le traitement, alors que l'on parle de plus en plus du devoir d'observance. Ne risque-t-on pas d'avoir une « personnalisation » de la tarification du traitement suivant cette observance ou non observance ?

Et concernant la question de l'information du malade, comment sera-t-elle assurée et par qui ? Certes, le malade devient sachant et on le voudrait acteur de sa santé. Mais encore faut-il être en capacité de l'être, surtout lorsque l'on aborde la médecine personnalisée ou prédictive. De quelles données disposera le patient pour prendre des décisions pertinentes et éclairées, comment y accèdera-t-il, de quels moyens disposera-t-il pour interpréter ses propres données et sur qui pourra-t-il s'appuyer ? Sur quels interlocuteurs ?

Et pour les personnes qui ne souhaiteront pas savoir ? Quand un professionnel de santé sera détenteur d'une information à risque pour le malade, aura-t-il l'obligation de l'en informer ? Le malade aura-t-il le choix, voire le droit de savoir ou ne pas savoir ?

Et s'il le sait, pour lui permettre d'être acteur de sa santé, avant même les premiers signes de la maladie, il faudra penser à personnaliser la prévention. Or les messages de prévention aujourd'hui sont généralistes et n'atteignent pas leur cible comme on le voudrait, les comportements à risques sont nombreux. Il faudra donc former le citoyen, les malades, provoquer des débats-citoyens sur le long terme en régions, au plus près de la population pour traiter des enjeux et des avancées de la médecine personnalisée. La communication devra être adaptée à la population générale, sous une forme interactive, ludique pour les plus jeunes, avec une vulgarisation des informations.

Il faudra stimuler son esprit critique pour lui permettre de prendre une décision en connaissance de cause. Le citoyen, le patient devra être intégré dans les processus de décision, sur la recherche aussi de façon globale. On ne pourra responsabiliser les citoyens-patients que si on leur transmet toutes les informations utiles. La parole des malades et leur prise de parole seront à privilégier.

Les associations de patients doivent être impliquées car elles jouent un rôle de régulateur pour éviter la dérive de la recherche. Souvenons-nous que ce sont les malades, membres d'associations, qui ont orienté la recherche sur le SIDA, s'opposant aux intérêts des laboratoires. Ce sont les patients touchés par le VIH qui ont poussé à la combinaison des molécules (trithérapie). Les associations seront donc un atout pour la médecine personnalisée et son développement et non un acteur bloquant.

Face à la médecine personnalisée et son aspect prédictif, le parcours de soin reste insuffisant, il faudra penser en termes de parcours de santé et même DE VIE du malade ou du futur malade à risque. Il nous faudra une vision organisationnelle des soins allant du dépistage aux traitements administrés.

Cette évolution de la médecine doit concourir à une relation de confiance entre soigné-soignant. La réticence, la défiance seront présentes chez les patients. Il faudra rassurer ceux qui ne bénéficieront pas de ces nouveaux traitements pour x raisons.

Il faudra prendre le temps de l'explication et leur proposer une autre alternative. Il faudra aussi les accompagner, mettre des **mots** sur les **maux** face à ce qui sera ressenti comme une injustice. Les associations de patients, les représentants des usagers présents en ville devront aider les professionnels de santé à accompagner ces malades vers la mise en place d'un projet de vie et de soins plus classique, alternatif.

Les discours, les pratiques non maîtrisées des professionnels de santé, des institutions, seront générateurs de souffrance. Tout professionnel de santé se verra pointé du doigt en cas de problème éventuel, de mauvaise interprétation.

Il sera particulièrement difficile pour un médecin isolé, comme je l'ai précisé préalablement, d'envisager de prendre en charge des patients anxieux détenteurs de leur analyse génétique et en attente de réponses. Le temps de l'information, de l'analyse des données, le suivi des soins ne pourront se faire que dans une coordination de la prise en charge au plus près de leurs lieux de vie.

Cette confiance nécessaire et attendue de part et d'autre passera par la bonne connaissance par le malade et sa famille des tenants et aboutissants de la recherche, de la médecine personnalisée, des systèmes complexes utilisés. Ce qui passe par la délivrance d'une information éclairée sur la conservation des données, leur utilisation possible dans le futur. Il faudra prendre le

temps de leur expliquer cette situation relationnelle complexe de tous les acteurs de santé engagés dans leur prise en charge. Il ne sera pas possible d'éluder ces points-là.

Les aspects techniques et pratiques de cette médecine prédictive, personnalisée vont nécessiter à n'en pas douter, en proximité, une réflexion éthique de la part des professionnels de santé.

Face à un dossier patient informatisé, qui sera abondé de toute part par une multitude d'informations, avec la survenue d'événements indésirables probables plus ou moins importants, il faudra que le médecin généraliste soit à la hauteur, d'autant plus face à un patient surinformé, mais pas forcément bien informé.

Il sera nécessaire de s'assurer que face à la détention de toutes ces informations, de leur partage, le consentement éclairé du patient ne soit pas qu'une simple formalité. La sécurité des données et l'accès des données de chaque malade seront un enjeu important.

La technicité et la complexité de cette prise en charge, nécessitera pour les médecins un module de prescription numérique s'appuyant sur un système d'aide à la décision. Le risque d'erreurs, de dysfonctionnements ne sera pas rare. Il faudra s'y préparer.

N'oublions pas de même que face au développement de cette médecine individualisée, face aux actions de préventions nécessaires, aux données stockées, au secret médical à respecter, un problème dans la sécurité des données ou tout simplement l'erreur humaine ne sont pas à négliger. Le risque zéro n'existe pas. Certaines informations personnelles pourront se retrouver à n'en pas douter entre des mains mal intentionnées. Certaines informations, volontairement ou involontairement, impacteront les personnes dans leur vie privée, familiale mais aussi professionnelle (y compris celles en recherche d'emploi), avec toutes les conséquences que cela produira.

C'est pour cela qu'il nous faut dès aujourd'hui, dans le cadre du parcours de santé et de vie du malade, s'atteler à changer en profondeur les mentalités des médecins, des soignants mais aussi des patients. Face à la médecine prédictive, personnalisée, le risque de discrimination à l'emploi (où à la garde de son emploi) sera une réalité. Alors même que la maladie ne serait pas déclarée et ne le sera peut-être jamais.

Nous le voyons déjà dans le traitement du cancer classique, une population malade, fragilisée financièrement, sans emploi, est plus difficile à prendre en charge. La discrimination à l'emploi de la personne reste encore très forte, qu'elle soit en activité ou en recherche d'emploi.

Pour conclure, je dirai que sur toutes ces questions, une concertation à tous les niveaux et un engagement de la société civile est nécessaire. Le rôle des représentants des usagers au travers de la Démocratie en Santé sera important. Le risque d'une judiciarisation des plaintes ne sera pas négligeable, d'autant plus du fait de l'informatisation complexe qu'il sera nécessaire de déployer et qui se positionnera donc comme un tiers incontournable dans la prise en charge. La place de la médiation de santé en transversalité (centre spécialisé, ville, entreprise...) sera à n'en pas douter un enjeu important dans la résolution des conflits et même pour prévenir les conflits.

Face à ces changements qui s'annoncent, j'entends parler aujourd'hui de "*véritable révolution sociétale*". Soit, mais les intérêts particuliers, les jeux de pouvoir devront s'effacer pour laisser place de la part de tous les acteurs de la santé (associations y compris), à un esprit de responsabilité partagée. C'est la seule issue possible pour que cette médecine prédictive, personnalisée puisse trouver sa place et sa légitimité dans notre système de santé au service de l'intérêt général. ■

REGARD ANTHROPOLOGIQUE SUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

AN ANTHROPOLOGICAL PERSPECTIVE ON PERSONALIZED MEDICINE

Par Chantal BOUFFARD*, Gabrielle LAPOINTE*, Régen DROUIN*

RÉSUMÉ

La médecine personnalisée (MP) est beaucoup plus qu'une avancée génomique ou un nouveau paradigme médical. En modifiant nos modèles explicatifs de la maladie, en mobilisant plusieurs institutions sociales et en exigeant la participation active des citoyens et de l'État, elle induit des changements fondamentaux dans nos perceptions, nos pratiques et nos comportements en matière de contrôle des maladies et de maintien des conditions de santé. Pour assurer des politiques de santé et des modes d'encadrement cliniques, éthiques et sociaux durables, il faut d'abord : a. s'entendre sur le sens qu'on veut donner à la MP et b. la concevoir comme un vaste projet social.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Anthropologie médicale, Modèles explicatifs de la santé et de la maladie, Médecine des 4P.

SUMMARY

Personalized medicine (PM) is much more than a major advance in genomics or a new medical paradigm. By modifying our explanatory models of disease, mobilizing

several social institutions and requiring the active participation of citizens and the state, MP induces fundamental changes in our perceptions, practices and behaviors for controlling disease and maintaining health conditions. To ensure health policies and modes of clinical, ethical and social regulations that are sustainable, we must first: a) agree on the meaning we want to give to PM and b) conceive of it as a broad social project.

KEYWORDS

Personalized Medicine, Medical Anthropology, Explanatory Models of Health and Disease, P4 Medicine.

Le terme « médecine personnalisée » (MP) aurait été utilisé pour la première fois par la compagnie Roche, à partir du constat que le même médicament pouvait avoir des effets différents selon les individus. L'objectif était alors de déterminer, à l'aide d'un test compagnon (1), quel serait le traitement le plus efficace et sécuritaire pour une personne donnée. Aujourd'hui, la synergie des technologies génétique, génomique et numérique, stimulée par la participation intensive des milieux académiques, politiques et industriels contribue à un déploiement tous azimuts

* Laboratoire de recherche transdisciplinaire en génétique, médecines et sciences sociales, Service de génétique, Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Québec, Canada.

(1) Un test-compagnon associe des particularités biochimiques ou génomiques spécifiques à un individu ou à un groupe d'individu à un médicament ou un traitement optimal et sans effets secondaires pour ces personnes.

Remarque : Les appels de note suivants, numérotés de 1 à 28, renvoient aux références citées à la fin de l'article.

de la MP. Si ce phénomène soulève de grands espoirs, il génère aussi des problèmes cliniques, sociaux et éthiques sur lesquels nous devons nous pencher. Toutefois, avant même d'encadrer le développement et l'institutionnalisation de la MP et de vouloir en limiter les dérives, deux conditions s'imposent : 1) s'entendre sur ce dont on parle et 2) être en mesure de la considérer comme un phénomène social.

S'ENTENDRE SUR UNE DÉFINITION DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Lors de différents événements scientifiques et grand public concernant la MP, nous avons observé qu'il existait autant de définitions que d'experts, de disciplines, de domaines d'application et de positions déontologiques. Considérant qu'il peut s'avérer difficile de réguler ce qu'on ne peut clairement identifier, dans le cadre de nos travaux de recherche sur la MP il nous est apparu important de vérifier si cette impression était conforme à ce qui se trouvait dans la littérature.

Nous avons donc répertorié différents usages du terme « MP » dans la littérature scientifique de même que dans la littérature grise et experte. Cette dernière incluant les perspectives et les éditoriaux des revues scientifiques, les documents normatifs et juridiques, les rapports gouvernementaux, etc. Soixante-dix articles ont été analysés. Dans l'ensemble, il a été possible de constater : 1) que le terme MP est encore très polysémique et 2) qu'il existe des différences fondamentales dans les significations données à la MP dans les articles scientifiques et dans ceux qui relèvent de la littérature grise et experte.

La MP dans les articles scientifiques

Dans les articles scientifiques, la locution MP est souvent utilisée comme un terme générique et inclusif. Toutefois, certains consensus commencent à émerger au sein de la communauté scientifique. Ainsi, il a été possible de dégager trois grandes appellations couramment utilisées dans la littérature scientifique, soit comme synonyme de MP ou, au contraire, dans le but de s'en distancier. Il s'agit des termes : 1) médecine génomique, 2) médecine stratifiée et 3) médecine de précision ou individualisée.

1) Le terme de « médecine génomique » est un des plus utilisés pour parler de MP [1]. Il réunit les approches génétiques et génomiques visant à dresser le profil génétique d'un individu afin de prédire les risques qu'il a d'être atteint ou non d'une maladie ou d'un syndrome quelconque et d'évaluer sa réponse à certains traitements. Le terme « médecine génomique » demeure proche de la perspective initiale de Roche et des objectifs de la pharmaco-

génomique. Il tient uniquement compte des informations génétiques et génomiques.

- 2) Le terme de « médecine stratifiée » [2] est couramment utilisé lorsqu'on s'intéresse à des sous-groupes de patient(e)s qui présentent une susceptibilité élevée de développer certaines maladies et de répondre d'une façon similaire à des approches thérapeutiques ou préventives ciblées. On utilise ce terme principalement dans le cadre de la recherche ou dans les approches à visées cliniques, notamment dans le domaine du cancer [3,4]. Bien que la médecine stratifiée fasse partie des pratiques associées à la MP, certains y voient une approche plus orientée vers les groupes que vers la personnalisation des traitements [5].
- 3) La médecine de précision [6] et/ou médecine individualisée sont synonymes si on s'en tient à la pratique. Toutes deux visent à identifier les éléments responsables d'une pathologie chez un individu à un moment précis de sa vie, afin de trouver quel serait le bon médicament pour lui et ce, au bon moment, c'est-à-dire avant que la maladie n'apparaisse ou au moment où elle est plus facile à traiter. Elles combinent les technologies génomiques et les outils de stratification mais prennent aussi en compte les facteurs qui peuvent avoir une influence sur le développement d'une pathologie, comme l'environnement et le style de vie [7,8]. Qu'on parle de médecine de précision ou de médecine individualisée, ces deux dénominations allient recherche et clinique. C'est ce qui se rapproche le plus de ce qui sera défini plus loin comme la médecine des « 4P ».

En résumé, les perceptions qu'on peut avoir de la MP dans la littérature scientifique montrent une certaine cohésion du fait qu'elles cherchent à délimiter des champs de pratiques. Toutefois, elles demeurent purement utilitaires [9].

La MP dans la littérature grise et experte

Il existe un écart considérable entre le sens qu'on attribue à la MP et la compréhension qu'on en a dans la littérature scientifique et dans la littérature grise et experte. Ce, même si dans les deux cas ce sont souvent des médecins et des chercheur(euse)s concernés par le développement et l'application de la MP qui sont les auteur(e)s des articles analysés. De plus, le sens donné au terme MP varie beaucoup dans la littérature grise et experte.

Dans un premier temps, lorsqu'il s'agit de discours d'opinions (perspectives, éditoriaux, etc.), trois grandes tendances se dégagent. D'abord, pour certain(e)s auteur(e)s, la MP n'apporte rien de nouveau à une pratique médicale qui, selon leurs propres termes, « a toujours été personnalisée » [10]. Il s'agit principalement de médecins et la signification qu'ils donnent à la MP prend source dans le contexte des relations

médecin-patient(e)s. Pour d'autres, la MP ne représente qu'une simple évolution des technologies génétiques. Pour eux, elle se situe dans le courant du développement normal de la médecine génétique. Il s'agit plus d'une évolution que d'une révolution [11]. Dans les deux cas, la MP demeure dans le paradigme de la biomédecine traditionnelle. Par contre, pour plusieurs experts, le fait d'être en mesure de déterminer des traitements et des stratégies préventives et curatives personnalisées sur la base des particularités génomiques d'un individu représente un changement radical de paradigme médical. Pour les tenant(e)s de cette position, la MP s'oppose aux stratégies de masse utilisées depuis des décennies en biomédecine où le même traitement est appliqué à l'ensemble des personnes souffrant d'une même pathologie.

Dans un deuxième temps, l'étude de documents issus des travaux de différents groupes ou comités scientifiques, gouvernementaux et experts révèle des niveaux de compréhension très différents. D'une part, les réflexions, avis et recommandations peuvent être fondés sur la consultation des parties prenantes [12]. Le document de l'European Science Foundation : « Personalized Medicine for the European Citizen » [13], élaboré et entériné par un groupe de scientifiques provenant de 30 pays européens, semble être un des exemples les plus convaincants de cette démarche. D'autre part, on retrouve aussi des documents fondés sur des interprétations plus ou moins heureuses de la MP ou sur les positions des membres de ces comités.

En résumé si, dans les articles scientifiques, le mot MP sert plutôt à marquer les territoires selon les domaines d'application, dans la littérature grise il marque plutôt les prises de positions des individus et des groupes d'intérêts quant au développement et à l'institutionnalisation de la MP. C'est ici que les dimensions culturelles et sociales de la MP commencent à poindre.

COMPRENDRE LA MP COMME PHÉNOMÈNE SOCIAL

Il suffit de lire les médias traditionnels, sociaux ou électroniques, pour se rendre compte, qu'outre la médecine et la technologie, la MP investit plusieurs institutions sociales en lien avec l'économie, la politique, l'industrie et la famille. C'est d'ailleurs cette institutionnalisation de la MP qui en fait un vaste projet social, bien structuré et financé, tant aux niveaux nationaux qu'internationaux, et poursuivant des objectifs précis.

Outre le sens donné à la MP dans la littérature, nous avons aussi voulu répertorier ces objectifs. Cinq grands objectifs se sont dégagés, de par le fait qu'ils nécessitent la mise en commun des ressources de plusieurs institutions sociales : (a) affiner les diagnostics,

(b) rationaliser les prises en charge préventives et thérapeutiques, (c) engager le patient dans une démarche préventive responsabilisée [14], (d) réduire les coûts de santé et enfin, (e) stimuler l'innovation et la création d'entreprises [15]. Ce dernier objectif semble d'ailleurs le plus accompli. Pour renchérir sur le fait que la MP est devenu un phénomène plus social que médical, l'actualité regorge de discours politiques où les annonces de financement consacré aux projets découlant de la MP proviennent plus souvent des ministères de l'économie et de l'industrie que des ministères de la santé.

D'une façon indirecte, Hood avec le concept de médecine des « 4P » [15], décrit très bien ce qui fait de la MP un projet social. Prédictif, Préventif, Personnalisé et Participatif [16,17], l'idéal de la MP peut se résumer ainsi : « (w)e are all different. Our genomes are different, and our micro and macro environments are different. In the future, diseases will be stratified according to the genetic make-up of the individual, and, in turn, treatments will be individually optimized. Individuals will be their own control in establishing a wellness baseline, monitoring the progression to disease state, and monitoring treatments that will perturb the systems back to a healthy state » [15]. Cette façon de concevoir la MP est d'ailleurs de plus en plus reprise par les expert(e)s des sciences fondamentales, médicales et sociales.

L'émergence de la médecine des « 4P »

Malgré des perceptions différentes et parfois divergentes de ce qu'est la MP, un portrait global commence à se dessiner dans la littérature, qu'elle soit scientifique ou grise. Globalement, on peut retenir qu'à l'aide de tests génétiques, de banques de données informatiques et d'outils de stratification, la MP, soutenue par les instances économiques et gouvernementales, va tenir compte d'une myriade de variables susceptibles d'avoir des impacts sur le développement de la maladie chez un individu ou des groupes d'individus. Ces variables comprennent non seulement les facteurs génomiques et biologiques, mais aussi les influences des interactions entre ces derniers et les environnements écologiques et humains, les habitudes de vie et les comportements [6,8]. Enfin, les approches thérapeutiques seront déterminées à partir de tous ces éléments. Si ce phénomène n'est pas nouveau dans la plupart des médecines traditionnelles, en biomédecine il entraîne des changements majeurs qui auront des répercussions de toutes sortes [18].

La dimension participative de la médecine des « 4P » : changements et dérives anticipées

Malgré le rôle des institutions, c'est d'abord et avant tout la dimension participative qui permet à la MP de

devenir un phénomène social d'envergure. Ce sont les systèmes de représentations qui favorisent l'adhésion et la participation individuelle à l'émergence d'un nouveau système de médecine qui sont les principaux vecteurs de changements [19,20]. C'est par la prise en compte des représentations sociales et culturelles [21] qui facilitent l'institutionnalisation de la MP que nous pourrions anticiper certains changements et dérives.

D'abord, la médecine des « 4P » se fonde sur un changement fondamental dans les représentations de la maladie [22]. Dans le paradigme biomédical traditionnel, par exemple, la maladie est l'ennemi à combattre [23]. On parle « de lutter » contre elle, de la « vaincre » ou de « l'éliminer ». Pour ce faire, on dispose d'un « arsenal » technologique considérable et on recourt à des « campagnes » de prévention. Dans le contexte de la MP, les représentations guerrières n'ont plus cours. Les maladies sont représentées comme des événements, avérés ou potentiels, déclenchés par des particularités génomiques en interactions avec des environnements internes et/ou externes complexes et spécifiques à chaque individu ou groupe d'individus. L'idéal de la MP n'est pas d'éradiquer la maladie, mais de tout mettre en œuvre pour l'empêcher de se manifester. Pour ce faire, on aura recours à des informations génomiques et personnelles qui permettront d'établir les stratégies préventives et curatives qui contrôleront l'apparition des symptômes. Toutefois, cette approche nécessite la collaboration active des individus concernés qui devront connaître les particularités génomiques qui pourraient leur causer des problèmes de santé et être prêts à changer leurs habitudes de vie et certains de leurs comportements. Dans ce contexte, la maladie n'est plus qu'un élément parmi tant d'autres à prendre en compte pour maintenir ou rétablir un état de santé et de bien-être. De plus, elle est un élément dont l'apparition est prédictible. La notion de lutte, en cours en biomédecine traditionnelle, disparaît ici au profit de la prévention et de la responsabilisation.

Ensuite, une des innovations plus importantes de la médecine des « 4P » par rapport à la biomédecine occidentale est de placer l'individu au centre de son institutionnalisation. Ce phénomène représente une inversion drastique des rapports de forces au cœur du paradigme biomédical où les relations de pouvoir s'établissent plutôt des médecins vers les patient(e)s. En fait, dans la logique la plus achevée de la médecine des « 4P », l'individu n'est plus un patient, car il n'est pas malade. S'il l'est, un traitement personnalisé, pourra le ramener à une condition normale, c'est-à-dire, à la latence de la maladie. Ici, les patient(e)s ne sont plus représentés comme des personnes vulnérables mais comme des citoyen(ne)s autonomes et responsables qui contribue activement : 1) à la gestion des informations susceptibles d'avoir un impact sur leur santé et sur celle de leur descendance, ainsi 2)

qu'aux processus décisionnels sur les actions et les stratégies à mettre en place pour améliorer et entretenir leurs conditions de santé et de bien-être.

Dans ce contexte, les médecins deviennent des prestataire(trice)s de soins et de services qui devront évaluer les risques qu'un individu soit atteint d'une maladie ou d'un syndrome quelconque et sélectionner les approches préventives et/ou thérapeutiques les plus efficaces pour lui. Ce, à partir des informations génomiques et des renseignements concernant son état de santé et celui des membres de sa famille, l'environnement dans lequel il évolue, son style et ses habitudes de vie. On se distancie ici de la traditionnelle relation médecin-patient(e)s, au profit d'un rapport consommateur(trice)s-prestataire(trice)s de produits et services de santé.

Dans cette perspective, il faut envisager que, devant des impératifs socioéconomiques, les sociétés qui offriront ce type de médecine pourraient graduellement exiger que chaque citoyen(ne) adopte les comportements jugés nécessaires pour maximiser les probabilités de conserver un état de santé et de bien-être constant et pour assurer une descendance qui corresponde aux critères sociaux qui y seront associés. L'individu pourrait ainsi être tenu socialement responsable de sa santé et de celle de ses enfants dans une perspective de bien-être collectif. Ce, d'autant plus que les informations le concernant pourront être accessibles via les réseaux sociaux, les profils de consommation et toutes les bases de données numérisées le concernant.

De plus, comme nos sociétés valorisent l'implication des patient(e)s dans les processus décisionnels concernant leurs traitements et leur prise en charge, sans vigilance on pourrait transformer une démarche éthique visant à donner plus d'autonomie en matière de santé en obligation sociétale de santé. La situation est d'autant plus problématique que ce type de responsabilisation ne peut être exigé que de citoyen(ne)s scolarisé(e)s et informé(e)s, ce qui n'est pas le cas d'une grande partie de la population de la planète et ce, même dans les pays dits développés [24]. Dans un paradigme de santé parfaite, les exigences envers celles et ceux qui ne correspondent pas au profil de citoyen(ne) promu par la médecine des « 4P » risquent d'être discriminantes. Pouvant aller de l'exclusion des soins de santé à l'obligation de se soumettre aux impératifs des sociétés basées sur le savoir, sans que leur soit donnée la possibilité d'un consentement informé.

Si personne ne doute des bienfaits que peut apporter la MP, les conjonctures sociales, politiques et économiques, ainsi que les différences culturelles sont susceptibles d'exercer des pressions qui n'auront pas que des effets positifs [25]. Dans la superposition des intérêts de l'individu, des citoyen(en)s et des institutions, afin d'être en mesure de limiter les dérives et de bénéficier de ce que la MP pourra apporter, nous pourrions aussi faire œuvre de prédiction, de prévention et

de participation, même si nos interventions demeurent personnalisées. Dans cet esprit, plusieurs questions se posent.

Entre autres, serons-nous en mesure d'assurer une saine distance entre la MP en tant que système médical, la MP en tant que phénomène social et la MP en tant qu'idéologie ? Dans tous les cas, l'apparition de la maladie pourra-t-elle être interprétée comme l'incapacité d'un individu à assumer la responsabilité sociale de se maintenir en santé ? Se pourrait-il que la maladie devienne indécente, comme c'est le cas dans les systèmes de médecine où les modèles explicatifs de la maladie sont basés sur la faute, sur le péché et la transgression des interdits [26] ? L'individu souffrant parce qu'il ne se sera pas conformé aux prescriptions comportementales, se verra-t-il interdire l'accès aux soins et aux traitements offerts par le système de santé ? Devra-t-il payer pour les obtenir, pour lui ou pour les enfants qu'il aura eus sans test prénataux ? Les personnes qui, à cause de leur capacité intellectuelle ou de leurs conditions sociales, ne pourront se conformer au modèle de citoyen(ne) pro-actif(ve) et savant(e) mis en avant par la MP, se verront-elles soumises à des programmes de santé obligatoires au nom d'un bien-être collectif, sous peine de contrevenir à la loi ? Seront-elles privées de leur pouvoir décisionnel à cause d'un manque de connaissance ou de moyens ? Ces questions ne sont pas nouvelles et l'histoire regorge d'exemples qui montrent combien il est facile de transformer des représentations scientifiques et médicales en idéologie de masse. Nous connaissons aussi la force de la mise à contribution des institutions dans de tels phénomènes. D'où l'importance de disposer de données probantes et d'aller au-delà de l'opinion pour ce qui concerne la MP.

CONCLUSION

Pour éviter de précipiter le patient dans un modèle auto-déterministe irréaliste, de transformer le médecin en interprète de milliers de données génomiques et de facteurs environnementaux et psychosociaux pour lequel il n'est pas formé et d'institutionnaliser des disparités basées sur les savoirs et les comportements de santé, il faut être en mesure de saisir toute la portée sociale de la MP. Pour y arriver, il sera nécessaire de tenir compte des transformations qu'elle peut opérer au sein des représentations sociales et culturelles qui ont déjà cours dans les sociétés qui favorisent l'adhésion et la participation des citoyens et des institutions [27]. Sans connaissances factuelles sur ces phénomènes et sur les liens entre l'imaginaire collectif et l'institutionnalisation de la MP [28], les modes d'encadrement ou les politiques de santé que nous établirons risquent de ne pas avoir une grande efficacité normative. Ces éléments étant intimement liés

dans les stratégies de promotion de la médecine des « 4P ».

Enfin, il semble important de réaliser que la MP ne représente pas seulement un changement de paradigme médical ou une évolution des technologies comme certains le soutiennent. Par le biais de la médecine, il s'agit plutôt d'un changement de paradigme dans les représentations que nous nous faisons collectivement et individuellement de la santé, de la maladie, des soins et de la médecine. En fait, la MP est un vaste projet social dont on peut observer l'émergence et la programmation à travers la mouvance des représentations et des institutions sociales qui concernent la recherche et la santé, mais aussi la politique, le droit, l'industrie, la famille et l'éducation. ■

RÉFÉRENCES

- [1] SIMMONS, L. A., DINAN, M. A., ROBINSON, T. J. & SNYDERMAN, R. Personalized medicine is more than genomic medicine: confusion over terminology impedes progress towards personalized healthcare. *Per Med* 9, 85-91 (2012).
- [2] TRUSHEIM, M. R., BERNDT, E. R. & DOUGLAS, F. L. Stratified medicine : strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov* 6, 287-293 (2007).
- [3] CHAPMAN, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364, 2507-2516, (2011).
- [4] ZHOU, C. *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12, 735-742 (2011).
- [5] CLAEYS, A. & VIALARD, F. Étude de faisabilité de la saisine sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée ». (Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, Paris, 2013).
- [6] CESUROGLU, T. *et al.* Public health perspective : from personalized medicine to personal health. *Per Med* 9, 115-119 (2012).
- [7] National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine : Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.*, (National Academy of Sciences., Washington (DC), 2011).
- [8] MIRNEZAMI, R., NICHOLSON, J. & DARZI, A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 366, 489-491 (2012).

- [9] CHAN, I. S. & GINSBURG, G. S. Personalized medicine : progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12, 217-244 (2011).
- [10] STEELE, F. R. Personalized medicine : something old, something new. *Per Med* 2006, 1-5 (2009).
- [11] OFFIT, K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet* 130, 3-14 (2011).
- [12] Commission de l'éthique en sciences et en technologie. Soins de santé personnalisés : Document de consultation. (Gouvernement du Québec, 2013).
- [13] European Science Foundation. Personalised Medicine for the European Citizen : Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM). (European Science Foundation, Strasbourg, 2012).
- [14] BECQUEMONT, L., BORDET, R., CELLIER, D. & les participants a la table ronde N°3 de Giens XXVII. La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie* 67, 339-348 (2012).
- [15] HOOD, L. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides Med J* 4, e0012 (2013).
- [16] AUFRAY, C. & HOOD, L. Editorial : Systems biology and personalized medicine – the future is now. *Biotechnol J* 7, 938-939 (2012).
- [17] PRICE, N. D. *et al.* in *Genomic and Personalized Medicine : From Principles to Practice*. Vol. 1 (eds H. F. Willard & G. S. Ginsburg) Ch. 6, 74-85 (Elsevier, 2009).
- [18] CARLSON, R. J. The disruptive nature of personalized medicine technologies : implications for the health care system. *Public Health Genomics* 12, 180-184 (2009).
- [19] DE ROSA, A. S. *Social Representations in the 'Social Arena'*. 416 (Routledge, 2012).
- [20] SECA, J.-M. *Les représentations sociales*. 2^e ed., (Armand Colin, 2010).
- [21] RAPP, R. Commentary: Thinking through Public Health Genomics. *Med Anthropol Q* 27, 573-576 (2013).
- [22] FAINZANG, S. La maladie, un objet pour l'anthropologie sociale. *Ethnologie comparées* 1 (2000).
- [23] LOCK, M. & NGUYEN, V.-K. *An Anthropology of Biomedicine*. 520 (John Wiley & Sons, 2010).
- [24] SALETTES, L. Rôle du niveau de connaissance dans le processus de structuration d'une représentation sociale. *Les Cahiers internationaux de psychologie sociale* 2, 25-42 (2005).
- [25] ATKINSON, P., GLASNER, P., & LOCK, M. *The Handbook of Genetics & Society : Mapping the New Genomic Era*. 500 (Routledge, 2009).
- [26] GOOD, B. *Medicine, Rationality and Experience: An Anthropological Perspective*. 242 (Cambridge University Press, 1994).
- [27] PIANELLI, C., ABRIC, J. & SAAD, F. Rôle des représentations sociales préexistantes dans les processus d'ancrage et de structuration d'une nouvelle représentation. *Les Cahiers internationaux de psychologie sociale* 2, 213-240 (2010).
- [28] ISSA, A. M., TUFALI, W., HUTCHISON, J., TENORI, J. & BALIGA, M. P. Assessing patient readiness for the clinical adoption of personalized medicine. *Public Health Genomics* 12, 163-169 (2009).

MÉDECINE PERSONNALISÉE, LE SOCLE D'UN NOUVEAU PARADIGME DE LA RECHERCHE ET DU SOIN

*PERSONALIZED MEDICINE, THE BASE OF A NEW PARADIGM
OF RESEARCH AND CARE*

Par **Fabrice ANDRÉ***, **Semih DOGAN****

INTRODUCTION : LE CONCEPT DE MÉDECINE PERSONNALISÉE

L'Institut national du cancer américain a défini la médecine personnalisée comme une forme de médecine s'appuyant sur les informations relatives aux gènes ou aux protéines ou encore à l'environnement d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter la maladie (1). En cancérologie, la médecine personnalisée s'appuie sur des informations spécifiques liées à la tumeur du patient pour établir un diagnostic, planifier le traitement, prédire le degré d'efficacité du traitement, ou encore formuler un pronostic. Encore appelée médecine stratifiée ou médecine de précision, son concept a émergé ces dernières décennies, principalement grâce à deux avancées scientifiques majeures. Premièrement, les analyses génomiques – grâce notamment aux progrès des techniques de séquençage – combinées aux analyses bioinformatiques ont montré que les tumeurs les plus communes n'étaient plus définissables comme une entité unique

mais comme une mixture composée d'une multitude d'entités moléculaires. À titre d'illustration, le cancer du sein est segmenté selon la présence à la surface des cellules de la protéine Her2 (environ 15% des patientes), la présence de mutations sur le gène PIKCA (environ 20% des patientes) ou encore des mutations des gènes BRCA1/2 (environ 5% des patientes). Les avancées technologiques aidant, cette segmentation devrait atteindre un degré supérieur de complexité dans les années à venir. Une deuxième avancée scientifique fut l'apparition d'une nouvelle classe d'agents anticancéreux, communément appelés thérapies moléculaires ciblées, caractérisés non pas uniquement par une notion de ciblage, mais surtout par le fait que leur développement a été spécifiquement défini par une activité sur un processus impliqué dans l'oncogenèse, ciblant alors l'un des dix mécanismes fondamentaux décrits par Hanahan et Weinberg dans un article majeur intitulé « The Hallmarks of Cancer », initialement publié en 2000 (2) et réactualisé en 2011 (3).

* Professeur - Directeur Unité mixte de recherche INSERM 981 et département d'oncologie médicale – Gustave Roussy – Université Paris XI.

** Chercheur post-doctorant
Institut Gustave Roussy - UMR 981 - Gustave Roussy.

(1) <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717>.

(2) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review.

(3) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Review.

LES ENJEUX DU TRAITEMENT MÉDICAL PERSONNALISÉ : L'EXEMPLE DU CANCER DU SEIN

Pour de très nombreux cancers, les taux de guérison ont remarquablement augmenté au cours de ces dernières décennies, et cela grâce aux campagnes d'éducation, aux campagnes de dépistage, et surtout aux thérapies anticancéreuses dites conventionnelles (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Pour le cancer du sein, le taux de survie global à 10 ans dans de nombreux pays oscille aux alentours de 75-80%. Selon les estimations, un traitement locorégional permet la guérison de plus de 50% des cancers du sein. Pour ce qui est des décisions de mise en œuvre des traitements adjuvants après chirurgie d'un cancer du sein non métastatique, elles sont actuellement guidées par différents facteurs dits pronostiques tels que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique ; mais il apparaît clair que ces éléments restent insuffisants à ce jour pour identifier précisément les trois populations suivantes : i) les patientes guéries par l'intervention chirurgicale et pour lesquelles les traitements adjuvants seront en fait inutiles ; ii) les patientes qui auraient récidivé en l'absence de traitements complémentaires et qui sont donc celles qui en ont réellement bénéficié ; iii) les patientes récidivant malgré les traitements complémentaires, et pour lesquelles ceux-ci se seront donc révélés de fait insuffisants (environ 20% des patientes).

C'est là que résident les enjeux de la médecine personnalisée en oncologie. Ils sont au nombre de trois. Premièrement, identifier avec une pertinence maximale et en toute sécurité les patientes du premier groupe afin de ne pas les exposer à un traitement toxique coûteux de fait inutile qui doit être réservé aux patientes du deuxième groupe. C'est dans ce cadre que les signatures moléculaires ont été développées pour identifier les patientes à risque qui pourraient bénéficier d'une thérapie adjuvante. Trois essais cliniques prospectifs de grande ampleur (MINDACT, TAILORx et RxPONDER (4)) évaluent la possibilité d'utiliser les tests génétiques les plus répandus, à savoir *Oncotype DX*® (5) et *Mammaprint*® (6), en clinique. Deuxièmement, définir au sein du deuxième groupe le traitement minimal nécessaire, mais aussi identifier des facteurs personnels de sensibilité particulière à certains traitements afin de pouvoir choisir les approches présentant une moindre toxicité. Enfin troisièmement, proposer aux patients du troisième

groupe de nouvelles molécules ciblant des anomalies moléculaires précises identifiées au sein de leur tumeur. Dans ce sens, l'exemple des récepteurs hormonaux et Her2 dans le cancer du sein illustre le concept de médecine stratifiée. La présence du récepteur Her2 en grand nombre (surexpression de Her2) est impliquée dans la progression tumorale dans environ 15% des cancers du sein. La surexpression de ces récepteurs hormonaux définit un sous-segment moléculaire. Leur blocage par un anticorps monoclonal les ciblant très spécifiquement est associé à un bénéfice thérapeutique, uniquement chez les patientes dont la tumeur exprime fortement ces récepteurs. Le défi majeur consistera donc à définir de façon optimale la population pour laquelle de nouvelles thérapies seront proposées.

PROGRAMMES DE CRIBLAGE MOLÉCULAIRE

La plupart des essais cliniques de phase I/II en cancérologie concernent à présent les thérapies ciblées (7). Ces essais requièrent l'inclusion de patients présentant une altération moléculaire spécifique d'où l'intérêt de pouvoir sélectionner les patients selon les caractéristiques moléculaires de leur tumeur. Plusieurs modèles de criblages ont été proposés, selon que la sélection est basée sur un marqueur unique (une seule cible potentielle) ou une technologie à haut débit permettant l'analyse d'un nombre plus grand de cibles potentielles. La première approche présente l'avantage de pouvoir se réaliser dans des centres de soins locaux mais avec un taux d'échec élevé. Le criblage d'un nombre élevé d'altérations moléculaires (grâce aux technologies de séquençage à haut débit) est plus approprié car il permet d'orienter un nombre plus grand de patients vers des essais thérapeutiques ciblés (8). C'est dans cette optique que Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris (Gustave Roussy) a développé un programme interne de médecine de précision destiné à identifier des cibles thérapeutiques potentielles grâce à l'incorporation des technologies d'analyses génomiques à haut débit en pratique en clinique.

À titre d'exemple, les études SAFIR (pré-SAFIR, SAFIR 01, SAFIR 02) portent sur l'identification d'anomalies moléculaires présentes dans les métastases de patientes atteintes de cancer du sein avancé.

(4) L'essai MINDACT est promu par les Européens et les essais TAILORx et RxPONDER sont promus par les Américains.

(5) Genomic Health Inc., Redwood City, États-Unis.

(6) Agendia, Amsterdam, Pays-Bas.

(7) Dogan S., Dieci M.V., Goubar A., Arnedos M., Delaloge S., Andre F. Landscape and evolution of therapeutic research for breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;138(1):319-24. doi: 10.1007/s10549-013-2436-y. Epub 2013 Feb 14.

(8) Andre F., Delaloge S., Soria J.-C. Biology-driven phase II trials : what is the optimal model for molecular selection ? *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1236-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6877. Epub 2011 Feb 22.

L'objectif de SAFIR 01 (9) était de démontrer la faisabilité du concept chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. L'étude se proposait d'identifier une anomalie dans le génome de la tumeur pour laquelle il existait un médicament ciblé disponible ou en développement, agissant spécifiquement sur les cellules tumorales qui présentent cette anomalie, et de proposer ainsi un traitement sur mesure aux patientes. Plus de 400 femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ont participé à cette étude. Pour près de la moitié d'entre elles (46%), une mutation génétique de la tumeur correspondant à un traitement ciblé a été identifiée et 28% d'entre elles ont pu bénéficier d'une nouvelle thérapie dans le cadre d'un essai clinique. Elles sont 30% à avoir présenté des signes d'effet anti-tumoral. L'analyse génomique a également révélé des mutations rares pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement chez 39% des patientes. Les résultats de cette étude (10) ont démontré, pour la première fois, que des technologies d'analyse étendue du génome tumoral permettent, en identifiant les mutations rares et fréquentes, d'orienter les patientes atteintes d'un cancer métastatique du sein vers des thérapies mieux ciblées. Ainsi, la faisabilité du concept de médecine personnalisée en pratique clinique est validée. Ces résultats soulignent aussi la

nécessité d'augmenter le nombre d'essais cliniques qui évaluent les thérapies ciblées afin de pouvoir proposer ce type de traitement à plus de patientes et de les inclure dans les essais cliniques en cours. Les résultats de SAFIR 01 ouvrent d'encourageantes perspectives et seront complétés par l'ouverture prochaine de SAFIR 02 Sein et SAFIR 02 Poumon, dans l'objectif d'élargir cette démarche à d'autres types de cancers. Outre les programmes SAFIR, l'essai MOSCATO (MOlecular Screening for Cancer Treatment Optimization) est promu par Gustave Roussy afin de valider dans la pratique clinique la mise en œuvre de techniques d'analyse à haut débit pour obtenir le portrait moléculaire de la tumeur de chaque patient. Cet essai doit ainsi permettre d'orienter les patients atteints de cancers avancés et réfractaires aux traitements standards vers les thérapies ciblées et/ou innovantes les plus adaptées afin de valider le concept de « médecine personnalisée ». Une large variété de tumeurs est concernée (notamment poumons, tête et cou, tumeurs urogénitales, gynécologiques ou gastro-intestinales, etc.). Les premiers résultats ont été prometteurs puisqu'une cible thérapeutique a été mise en évidence chez 53 patients (47 %), parmi lesquels 33 ont pu recevoir un traitement adapté à l'anomalie moléculaire détectée. Sept réponses partielles au traitement ont été observées, soit un taux de réponse de 21 %, supérieur aux taux de réponse classiques des phases I (5 à 10 %). Ces premiers résultats restent à confirmer : l'objectif de recrutement de cet essai est de 900 patients.

De nombreux programmes de criblage moléculaire sont mis sur pied par les différents centres de lutte contre le cancer en France (tableau 1). Des programmes similaires ont également été initiés aux États-Unis, notamment au MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas), au Canada, aux Pays-Bas et en Angleterre.

(9) Le programme SAFIR 01 a été mené dans 18 Centres de Lutte Contre le Cancer en France et promu par Unicancer, la fédération Française des Centres de lutte contre le cancer et financé par l'Institut national du cancer (InCa).

(10) André F., Bachelot T., Commo F., Campone M., Arnedos M., Dieras V., Lacroix-Triki M., Lacroix L., Cohen P., Gentien D., Adélaïde J., Dalenc F., Goncalves A., Levy C., Ferrero J.-M., Bonnetterre J., Lefebvre C., Jimenez M., Filleron T., Bonnefoi H. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer : a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):267-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9. Epub 2014 Feb 7.

Sponsors	Essai pilote	Essais de première génération	Essais randomisés
Unicancer		SAFIR 01	SAFIR 02 sein SAFIR 02 poumon
Gustave Roussy	Pré-SAFIR	MOSCATO WINTHER	
Léon Bérard Lyon		Profiler	MOST
Institut Curie			SHIVA

Tableau 1. Programmes de criblage moléculaire ou de médecine personnalisée en cours en France en 2013. Toutes tumeurs confondues, plus de 2000 patients participeront à ces programmes (plus de 800 actuellement). Dans le cancer du sein, plus de 1000 patientes prendront part à ces programmes, plus de 70 patientes en ont déjà bénéficié.

Les retombées de ces larges programmes de criblage moléculaire devraient être nombreuses. Premièrement, ces programmes vont enrichir les essais cliniques avec des patients présentant une altération moléculaire spécifique. Ils permettront également d'accélérer le développement de médicaments à travers l'inclusion de patients dont le profil moléculaire est déterminé dans des essais thérapeutiques précoces. Les essais randomisés (tableau 1) nous renseigneront sur l'efficacité des analyses génomiques à haut débit en termes de bénéfice médical pour le patient en comparant les survies sans progression de la maladie avant et après les analyses génomiques à haut débit. En outre, ces programmes vont permettre aux instituts de soin de proposer ces technologies en clinique aux patients en phases métastatiques et réfractaires aux traitements standards. Cette approche va également permettre la découverte de segments moléculaires rares pour lesquels il n'existait pas de médicament en développement. Des traitements pourront être proposés à travers un programme d'usage compassionnel. Enfin, ces programmes permettront la création d'une base de données comportant plus de 2000 patients en phase métastatique pour lesquelles des données cliniques et moléculaires sont disponibles. Ces données jetteront les bases pour la mise en place d'une cellule virtuelle : un programme informatique qui cartogra-

phiera tous les gènes impliqués dans l'oncogenèse avec leurs réseaux d'interactions moléculaires. Chaque combinaison de médicaments sera alors préalablement testée avec ce programme.

CONCLUSION

Le traitement médical personnalisé se dessine donc progressivement au travers de la meilleure définition des groupes pronostiques et grâce à l'identification de nouveaux facteurs prédictifs de réponse. Initialement réservés au domaine des tumeurs hématopoïétiques, pathologies souvent considérées comme moins hétérogènes et surtout pour lesquelles l'accessibilité aux cellules tumorales est aisée, les progrès de la biologie moléculaire se transposent maintenant dans la prise en charge des tumeurs solides. En ce domaine, l'exemple du cancer du sein reste tout à fait emblématique. Les valeurs pronostiques et prédictives de réponse des récepteurs hormonaux ont été validées de longue date et plus récemment le niveau d'expression de certains facteurs moléculaires comme Her2 est devenu un élément requis pour la prescription de certains agents, en l'occurrence les anticorps monoclonaux dirigés contre Her2.

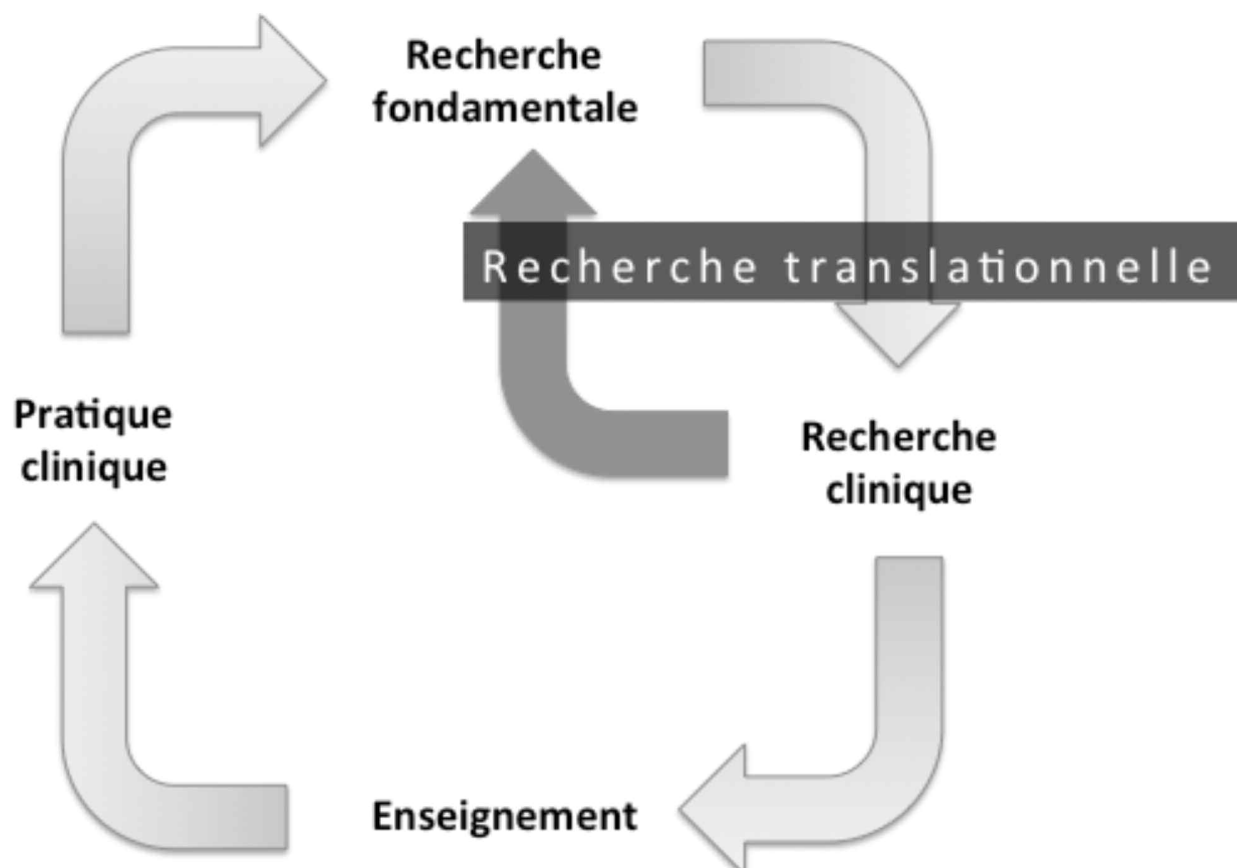


Figure 1. Intégration de la recherche translationnelle dans la conception des essais cliniques en oncologie.

Ces avancées importantes ne sont toutefois que l'esquisse de la médecine personnalisée de demain où l'analyse moléculaire du génome tumoral et du génome du patient pourraient permettre de définir le traitement le plus ciblé et le moins toxique possible. Il est maintenant possible d'envisager des cartographies moléculaires, et comme cela a été décrit, plusieurs essais cliniques ont été initiés pour des cancers métastatiques afin de valider l'intérêt d'un traitement guidé sur l'identification d'une anomalie moléculaire accessible à un agent de thérapie moléculaire ciblée. Une nouvelle segmentation des cancers pourrait alors se dessiner, et un cancer fréquent pourrait à l'avenir être considéré comme l'addition de multiples tumeurs rares.

L'importance de la recherche translationnelle, passerelle directe entre recherche fondamentale et recherche clinique, et des échanges de savoir est particulièrement mise en avant dans la conception des essais cliniques de médecine personnalisée mais aussi dans ce qui sera la pratique oncologique de demain (figure 1).

Le recours de plus en plus important à des techniques de biologie moléculaire conduit dès à présent à des interrogations sur l'organisation du système de soins. Des sociétés privées proposent déjà cette approche aux patients qui le souhaitent. Pour la somme de 5800 dollars (environ 5000 euros), la société *Foundation Medicine* (11) propose aux patients d'avoir la séquence complète de leur tumeur. La société fournit ensuite un rapport détaillant les anomalies génétiques identifiées ainsi qu'une liste des essais cliniques susceptibles de proposer un traitement ciblé aux anomalies identifiées. La question se pose d'ores et déjà de savoir si un tel modèle « direct-to-consumer » ne menace pas le modèle médical français ? De façon plus générale, se pose la question de savoir s'il faut se baser sur des kits d'analyses validés par des industriels. De même, faut-il centraliser les évaluations génétiques sur des plateformes institutionnelles ? Les questions de coût et de contrôle qualité seront alors primordiales. ■

(11) <http://www.foundationmedicine.com/>

TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

*Round Table N°2: Expectations
of personalized medicine in relation
to public health*

Sous la présidence de / *In the chair* :
M. Christian BYK

MÉDECINE PERSONNALISÉE ET SANTÉ PUBLIQUE : LE DÉBUT D'UNE NOUVELLE RÉVOLUTION MÉDICALE ?

THE PERSPECTIVE OF PERSONALIZED MEDICINE IN THE FIELD OF PUBLIC HEALTH POLICY

Par **Christian BYK***

RÉSUMÉ

En adaptant les réponses médicales aux caractéristiques de chaque individu, la médecine personnalisée modifie le rôle du patient : il n'ignorera plus ses maladies futures et sa responsabilité à l'égard de lui-même et du système de sécurité sociale s'en trouvera accrue.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Le changement du rôle du patient, La responsabilité sociale.

SUMMARY

In adapting medical responses to the characteristics of each individual, personalized medicine is changing the role of the patient: he will be no more ignorant of future diseases and consequently his/her responsibility towards him/herself and the social protection will increase.

* Magistrat, secrétaire général de l'Association internationale droit, éthique et science.

KEYWORDS

Personalized medicine, The changing role of the patient, Social responsibility.

L'Institut national du cancer, qui fait partie des Instituts nationaux de santé des États-Unis, définit la médecine personnalisée comme « une forme de médecine utilisant les informations relatives aux gènes, aux protéines et à l'environnement d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter la maladie ».

Par ailleurs, selon l'Institut national de recherche sur le génome humain (E-U), la médecine personnalisée « transformera les soins de santé » de par sa capacité à établir un diagnostic précoce des maladies, à prescrire un traitement sur mesure, et à prévoir et éviter les effets indésirables des médicaments.

Si elle laisse entrevoir de nouveaux types de traitement sur mesure, la médecine personnalisée ouvre aussi la voie à un nouveau type de relation entre le médecin et son patient, relation qui n'est pas dépourvue d'ambiguïté au regard des objectifs de santé publique.

En effet, comme le souligne le député Alain Claeys (travaux de l'OPECST), « 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 frus-

tration 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 ». Et, plus radical, le Pr Jean-Louis Touraine (travaux de l'OPECST) n'hésite pas à dire que « la médecine personnalisée est un produit des laboratoires pharmaceutiques : il faut donc se méfier pour ne pas être instrumentalisé par eux ». En outre, la médecine personnalisée recourt à des tests génétiques, à des biomarqueurs, multipliant les données sur le patient et use de technologies complexes qui exigent l'implication d'experts capables de les interpréter, d'où technicité, coût élevé et exigence de protection des données personnelles qui en résultent. À l'inverse du facétieux Dr Knock qui pensait que chaque personne bien portante était un malade qui

s'ignore, la médecine personnalisée, en déchirant « sans signe clinique apparent » le voile sur les maladies dont il est ou va être atteint, enlève au patient toute ignorance.

C'est ainsi que dans le monde anglo-saxon se développe déjà 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, avec pour corolaire une responsabilité accrue du patient dans la prise en charge de sa propre santé.

Enfin, l'individualisation des traitements passe par des essais cliniques indispensables pour évaluer l'efficacité et la sécurité des nouvelles molécules, des nouveaux protocoles thérapeutiques ou modes d'administration. Dès lors, avant qu'un patient ne dispose de son traitement ciblé, il sera peut être sollicité pour l'évaluation de celui-ci, compte tenu de son profil génétique et biologique.

Cette « nouvelle médecine » justifie donc d'ouvrir le champ de notre réflexion à un ensemble de questions éthiques, économiques, juridiques et sociales qui constituent le contexte de leur développement dans le cadre d'objectifs de santé publique respectueux des droits de la personne. ■

MÉDECINE PERSONNALISÉE : QUELS SONT LES VÉRITABLES ENJEUX ÉTHIQUES ?

*PERSONALIZED MEDICINE: WHAT ARE THE “REAL”
ETHICAL ISSUES?*

Par **Yann JOLY***

RÉSUMÉ

La médecine personnalisée (MP) est considérée comme l'une des applications les plus prometteuses résultant des recherches dans le domaine de la génomique. Plusieurs publications se sont intéressées aux enjeux éthiques, sociaux et juridiques qui pourraient être suscités par cette nouvelle discipline scientifique. Cependant les enjeux soulevés par cette recherche ne sont pas vraiment unique à la médecine personnalisée. On dénote également un manque de données empiriques permettant de déterminer la pertinence de ces enjeux à ce contexte particulier. Cet article présente un nouvel outil méthodologique qui permet de mieux prioriser les enjeux de la MP en fonction des deux critiques majeures formulées à leur égard.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Génomique, Médecine de précision, Enjeux éthiques.

SUMMARY

Personalized medicine (PM) is considered to be one of the most promising applications resulting from research in the field of genomics. Several publications have focused

on the ethical, social and legal issues that might be raised by this new scientific discipline. However, the issues raised by this research are not unique to personalized medicine. There is also an insufficient amount of empirical data to assess the relevance of these issues to this particular context. This paper presents a new methodological tool to better prioritize the issues of PM on the basis of the two major criticisms formulated against them.

KEYWORDS

Personalized medicine, Genomics, Precision medicine, Ethical stakes.

La médecine personnalisée (MP) est considérée comme l'une des applications les plus prometteuses résultant des recherches effectuées dans le domaine de la génomique et des autres sciences « OMIQUES ». Les investissements financiers effectués dans ce domaine sont considérables et les attentes du public leur sont proportionnelles (1). Actuellement, le débat sur l'impact qu'aura la MP sur la pratique médicale questionne son potentiel de changement, entre véritable transformation ou contribution plus modeste.

Plusieurs publications se sont déjà intéressées à la recherche sur les enjeux éthiques, sociaux et juridiques qui pourraient être suscités par cette nouvelle disci-

* PhD, Ad.E. - Assistant Professor - Department of Human Genetics
Centre for Genomics and Policy - Montréal.

(1) Joanne Castonguay, Nathalie de Marcellia-Warin & Natalia Mishagina, “Évaluation de l'impact socioéconomique potentiel de la médecine personnalisée” (2002) CIRANO.

plaine médicale. La majeure partie des recherches publiées dans ce domaine ont revisité, à la lumière de la MP, des enjeux préalablement identifiés dans un contexte plus général de recherche biomédicale ou de recherche en génétique classique (2). Quelques publications ont aussi étudié les conséquences associées à l'implication substantielle de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et le développement en MP, par exemple les problématiques d'accès aux médicaments, les enjeux reliés aux essais cliniques et les possibilités de conflits d'intérêt (3). Finalement, une proportion beaucoup plus faible d'articles a tenté d'identifier de nouveaux enjeux qui seraient plus particulièrement associés au contexte de la MP (4). Les enjeux présentés dans ces publications sont généralement introduits par une argumentation théorique ou basée sur un petit nombre de cas souvent non vérifiés et, plus rarement, appuyés par des études empiriques à large échelle. Il en résulte que de nombreux enjeux éthiques, sociaux et juridiques potentiels ainsi identifiés pourraient ne jamais se matérialiser ou alors n'auraient qu'un impact très mineur sur la MP. Sans diminuer l'importance de ces recherches en éthique anticipatrice, il serait utile pour les décideurs politiques, qui disposent de temps et de revenus limités, d'avoir accès à un moyen de prioriser les enjeux éthiques de la MP de façon à développer un cadre de gouvernance robuste et stratégique pour cette discipline.

Cet article propose donc un outil, le PersoDataSpec, simple d'utilisation, permettant d'effectuer une telle priorisation en utilisant deux critères de base : spécificité du problème et données empiriques disponibles ; afin de représenter les enjeux sur un plan cartésien et ainsi faciliter le processus décisionnel.

ÉTUDES SCIENTIFIQUES, ANECDOTES ET EXCEPTIONNALISME GÉNÉTIQUE

Depuis l'émergence des premiers tests génétiques pour les maladies monogéniques, les gouvernements des pays développés ont encouragé le développement

de nombreuses recherches sur les aspects éthiques, sociaux et juridiques soulevés par la recherche en génétique (5). Ces recherches s'inséraient en continuation à une préoccupation déjà existante pour l'éthique de la recherche qui avait abouti au développement de règles internationales en éthique de la recherche et à l'institutionnalisation des comités d'éthiques à la recherche au courant de la deuxième moitié du XX^e siècle (6). Cet intérêt pour l'éthique de la recherche dans le domaine de la génétique a stimulé l'écriture de nombreux articles sur les enjeux éthiques soulevés par cette discipline (7). Dans ce domaine, la croyance que l'information génétique est de nature particulièrement sensible, nécessitant de ce fait une protection éthique et juridique supplémentaire, a donné lieu à l'existence d'un courant de pensée appelé l'exceptionnalisme génétique (8).

Plus de vingt ans après la naissance de l'exceptionnalisme génétique, on doit reconnaître que la plupart des enjeux initialement associés à la recherche en génétique ne se sont pas manifestés en dehors d'un très petit nombre de cas médiatisés (9). Ceci ne doit cependant pas être interprété comme un argument à l'encontre de la recherche sur les enjeux éthiques, sociaux et juridiques de la génétique. En effet, le seul fait pour les chercheurs d'avoir identifié les enjeux et averti les acteurs des risques associés à ceux-ci pourrait avoir entraîné des changements dans les pratiques qui auraient prévenu la concrétisation de ces enjeux. Il faut aussi reconnaître que pour être réellement efficace, la recherche en éthique doit pouvoir se faire parallèlement, voire même à l'avant-plan des développements scientifiques plutôt que de façon réactive (10).

Cependant, en tenant compte de l'expérience de la recherche en éthique de la génétique, il est possible d'améliorer l'apport que pourrait avoir celle-ci pour la MP. Le développement d'un outil permettant de classer les enjeux éthiques identifiés selon leur importance peut aider les décideurs politiques à formuler des règles éthiques en fonction des enjeux les plus significatifs et urgents à traiter et ainsi distinguer ceux-ci des

(2) Ruth Chadwick, "Ethical Issues in Personalized Medicine" (2013) *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* ; Ellen Wright Clayton, "Ethical, legal and Social Implications of Genomic Medicine" (2003) 349:6 *New England Journal of Medicine* 562

(3) House of Commons: Health Committee, *The Influence of the Pharmaceutical Industry: Fourth Report of Sessions 2004-05* (Great Britain: The Stationery Office 2005); Pamela Sankar & Jonathan Kahn, "BiDiL: race medicine or race marketing?" (2005) *W5 Health Affairs* 455.

(4) GN Samuel, CGC Jordens & I Kerridge, "Direct-to-Consumer Personal Genome Testing: Ethical and Regulatory Issues that Arise from Wanting to 'Know' your DNA" (2010) 40:3 *Internal Medicine Journal* 220; Amalia M Issa, "Ethical Considerations in Clinical Pharmacogenomics Research" (2000) 21:7 249; Brian Van Ness, "Genomic Research and Incidental Findings" (2008) 36:2 *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 292.

(5) Zara Merali et al, "The ELSI Genetics Regulatory Resource Kit: A Tool for Policymakers in Developing Countries" (2004) 32:4 *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 692.

(6) Michèle S. Jean & Pierre Trudel, eds, *La malréglementation : Une éthique de la recherche est-elle possible et à quelles conditions?* (Montréal : Les Presses de l'Université de Montréal, 2010).

(7) Timothy Caulfield et al, "Harm, Hype and Evidence: ELSI Research and Policy Guidance" (2013) 5:3 *Genome Medicine* 21.

(8) Mark Rothstein, "Genetic Exceptionalism & Legislative Pragmatism" (2005) 35:4 *Hastings Center Report* 27.

(9) Caulfield, *supra* note 7.

(10) Vural Ozdemir et al, "Personalized Medicine Beyond Genomics: New Technologies, Global Health Diplomacy and Anticipatory Governance" (2009) 7:4 *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 225.

enjeux plus mineurs dont l'évolution devrait néanmoins rester sujette à surveillance.

LE PERSODATASPEC

Deux critiques récurrentes associées à la recherche en éthique de la génétique et applicables par extension au domaine de la MP sont : (1) le manque de données empiriques supportant l'existence réelle (ou même la possibilité d'une manifestation) de ces enjeux (11) ; (2) le fait que les enjeux soulevés, loin d'être spécifiques à la génétique ou à la MP, ne sont qu'une reformulation d'enjeux déjà décrits dans le contexte d'autres catégories de recherches sur des sujets humains par le passé, auxquels la MP n'a que peu de chose à ajouter (12). La première critique déjà abordée plus haut suggère qu'un grand nombre d'enjeux éthiques reposant sur des fondements théoriques pourraient ne jamais se manifester. La seconde critique, reliée dans ses origines à l'argument contre l'exceptionnalisme génétique, propose que certains enjeux éthiques sont déjà bien connus et documentés grâce aux recherches déjà effectuées dans d'autres domaines de recherche. Il pourrait donc être inutile de les étudier de nouveau dans le contexte spécifique de la MP. Ces enjeux plus génériques pourraient cependant mériter d'être étudiés de façon plus holistique pour obtenir de meilleurs résultats.

L'outil proposé se sert de ces deux critiques comme critères pour classer les enjeux éthiques dans un plan cartésien afin d'aider la réflexion des décideurs politiques sur les enjeux à prioriser pour l'élaboration d'un cadre de gouvernance pour la MP. Pour démontrer le fonctionnement et les qualités du PersoDataSpec, dix enjeux éthiques fréquemment associés à la MP ont été sélectionnés. Ces enjeux : confidentialité (13), discrimination génétique (14), création de patients orphelins (15), consentement

insuffisamment informé (16), retour des résultats/résultats incidents à la recherche (17), utilisation de la race comme base de stratification (18), tests vendus directement au consommateur sur l'internet (19), conflits d'intérêt (20), iniquité dans l'accès aux tests et médicaments (21) ont été mesurés en fonction des deux critères utilisés par le PersoDataSpec en leur assignant une valeur allant de -5 à +5 dépendant de leur capacité à rencontrer ces critères (Voir figure 1). Pour faciliter cette graduation, une échelle contenant des orientations souples a été préalablement développée (Voir tableau 1).

DISCUSSION

L'utilisation du PersoDataSpec permet d'identifier certains enjeux se détachant du lot par les valeurs élevées qui leur ont été assignées dans les deux critères choisis (spécificité et études empiriques disponibles). Par exemple, avec des valeurs de +1 pour les études empiriques disponibles et de +4 pour la spécificité, l'enjeu relativement aux tests vendus directement aux consommateurs sur l'internet semble se démarquer du lot et pourrait mériter d'être abordé en priorité par les décideurs politiques. Les enjeux de retour des résultats/résultats incidents à la recherche et de création de patients orphelins obtiennent également des valeurs élevées pouvant justifier à relativement court terme d'être abordé par les décideurs. Quant à l'enjeu

(11) Yann Joly, Ida Ngueng Feze & Jacques Simard, "Genetic Discrimination and Life Insurance: A Systematic Review of the Evidence" (2013) 11 :1 BMC Medicine 25.

(12) Heidi C Howard et al, "Informed Consent in the Context of Pharmacogenomic Research: Ethical Considerations" (2011) 11:3 The Pharmacogenomics Journal 155.

(13) Melissa Gymrek et al, "Identifying Personal Genomes by Surname Inference" (2013) 339:6117 Science 321; Nils Homer et al, "Resolving Individuals Contributing Trace Amounts of DNA to Highly Complex Mixtures Using High-Density SNP Genotyping Microarrays" (2008) 4:8 PLoS genetics e1000167.

(14) Joly et *supra* note 11; Yann Joly et al, "Life Insurance: Genomic Stratification and Risk Classification" (2013) European Journal of Human Genetics.

(15) DA Hughes, B Tunnage & ST Yeo, "Drugs for Exceptionally Rare Diseases: Do They Deserve Special Status for Funding?" (2005) 98:11 QJM 829.

(16) Laurie Badzek, "Ethical, Legal, and Social Issues in the Translation of Genomics into Health Care" (2013) 45:1 Journal of Nursing Scholarship 15; Clarissa Allen, Yann Joly & Palmira Granados Moreno, "Data Sharing, Biobanks and Informed Consent: A Research Paradox?" (2013) 7:1 McGill Journal of Law and Health.

(17) Emmanuelle Lévesque, Yann Joly & Jacques Simard, "Return of Research Results: General Principles and International Perspectives" (2011) 39:4 The Journal of Law, Medicine & Ethics 583; Susan Wolf et al, "Managing Incidental Findings in Human Subjects Research: Analysis and Recommendations" (2008) 36:2 The Journal of Law, Medicine & Ethics 219.

(18) Timothy Caulfield et al, "Race and Ancestry in Biomedical Research: Exploring the Challenges" (2009) 1:1 Genome Medicine 1; Sandra Soo-Jin Lee, "Racializing Drug Design: Implications of Pharmacogenomics for Health Disparities" (2005) 95:12 American Journal of Public Health 2133.

(19) United States Government Accountability Office, *Direct-to-Consumer Genetic Tests, Misleading Test Results Are Further Complicated by Deceptive Marketing and Other Questionable Practices* (2010), online: GAO U.S. Government Accountability Office <<http://www.gao.gov/assets/130/125079.pdf>>; Timothy Caulfield & Amy L. McGuire, "Direct-to Consumer Genetic Testing: Perceptions, Problems, and Policy Responses" (2012) 63 Annual Review of Medicine 23.

(20) Duff William Ramus Waring & Trudo Lemmens, eds, *Law and ethics in biomedical research: Regulation, conflict of interest, and liability* (Toronto: University of Toronto Press, 2006).

(21) Yann Joly & Bartha M. Knoppers, *Médecine Personnalisée : Équité et Accès* (2014) 30:2 Médecine/Sciences, 27.

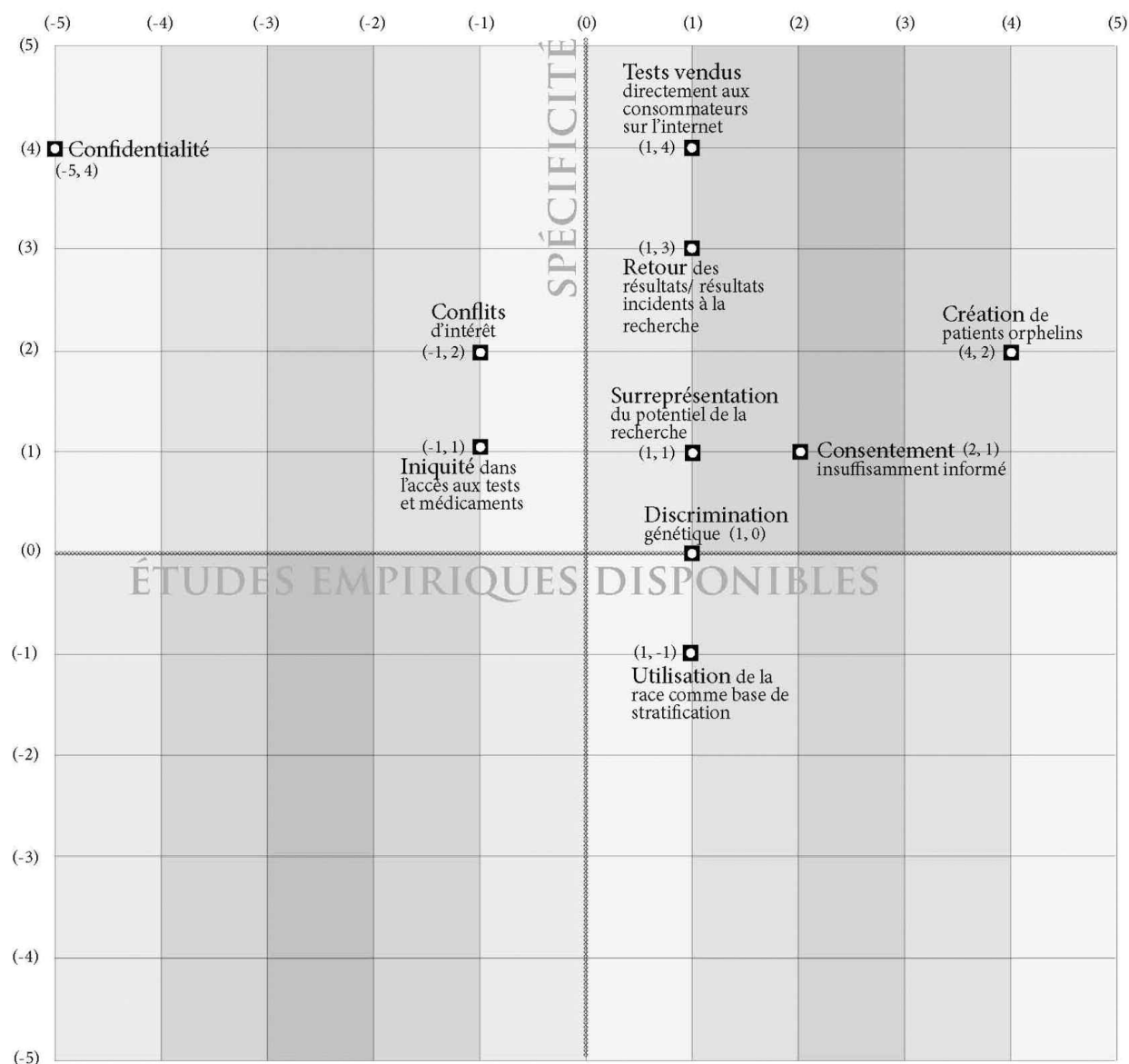


Figure 1. PersoDataSpec.

de la « confidentialité », étant donné qu'il est appuyé par une bonne base de données empiriques, mais non spécifique à la MP, son classement pourrait indiquer que celui-ci mériterait d'être abordé de façon plus holistique (ex. en association à l'ensemble des données personnelles en santé) plutôt que dans le cadre spécifique de la MP. Le classement de l'enjeu « utilisation de la race comme base de stratification » dans le cadre inférieur droit du plan cartésien suggère qu'il est nécessaire d'obtenir plus de données empiriques sur son incidence et son impact afin d'avoir une meilleure idée du risque réel représenté par celui-ci. Cette démonstration illustre l'intérêt du PersoDataSpec qui permet à son utilisateur de mieux prioriser les enjeux éthiques, sociaux et juridiques de la MP. Certaines nuances doivent cependant être apportées à cette conclusion. Tout d'abord, l'étape visant à assigner

une valeur numérique aux différents enjeux est déterminante à une bonne utilisation de l'outil. Pour de meilleurs résultats, cette graduation pourrait être faite de façon indépendante, à l'aveugle, par plusieurs experts. Les notes finales assignées reflèteraient la moyenne des différentes évaluations expertes. La calibration de l'échelle contenant les orientations souples permettant de faciliter le classement numérique est un autre élément central au succès de l'outil. Une même échelle ne pourra pas être utilisée pour différents enjeux, car les orientations données pour faciliter le classement se doivent d'être spécifiques pour être réellement utiles aux experts responsables de la graduation. Finalement, l'utilisation du PersoDataSpec, tel que présenté, permet de prioriser des enjeux grâce à l'utilisation de deux critères choisis parmi les critiques les plus récurrentes des études sur les enjeux de la MP au

Échelle 1 - Spécificité

Note	Description
5	Enjeu est spécifique à la médecine personnalisée
4	
3	Enjeu est associé à certains domaines de recherche connexes à la MP (ex. recherche avec biobanques, recherche sur des maladies génétiques)
2	
1	
0	Enjeu est commun à certaines catégories de recherches biomédicales impliquant des données personnelles (essais cliniques, épidémiologie)
-1	
-2	Enjeu est commun à un grand nombre de recherches médicales
-3	
-4	
-5	Enjeu commun à l'ensemble des recherches impliquant des données personnelles

Échelle 2 - Études empiriques disponibles

Note	Description
5	<ul style="list-style-type: none"> Existence de nombreuses études à large échelle sur une variété de groupes de populations documentant l'enjeu. Une riche base de données empiriques documentant l'existence de l'enjeu est disponible
4	
3	<ul style="list-style-type: none"> Existence d'études à large échelle documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP ou Existence d'études d'envergure moyenne documentant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la MP
2	
1	<ul style="list-style-type: none"> Existence d'études d'envergure moyenne documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP ou Un petit nombre d'études pilotes documentant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la MP
0	
-1	<ul style="list-style-type: none"> Quelques études pilotes documentant l'existence de l'enjeu dans un domaine connexe à celui de la MP ou Un petit nombre de cas isolés rapportés dans les journaux, décisions judiciaires ou autres médias
-2	
-3	Un petit nombre de cas isolés et non vérifiable rapportés dans quelques journaux
-4	
-5	Absence de données empiriques confirmant l'existence de l'enjeu dans le domaine de la médecine personnalisée ou dans un domaine connexe.

Tableau 1. Échelles d'orientations applicables aux critères du PersoDataSpec.

cours des dernières années. D'autres critères pourraient être aussi importants pour les décideurs politiques (ex. perception du risque de la part du public, impact socio-économique d'une matérialisation des enjeux, capacité à prévenir la réalisation des enjeux, etc.) et ne devraient pas être négligés lors de l'adoption d'un cadre de gouvernance pour la MP. Comme il s'agit ici de la toute première étude présentant le PersoDataSpec, cet outil devra maintenant être validé

en utilisant une plus grande variété d'enjeux, différents experts et différentes échelles contenant les orientations souples, avant de pouvoir être utilisé comme outil de décision politique en MP. Cependant, cette première démonstration indique clairement l'intérêt de ce genre d'outil ayant les bénéfices de concision et de clarté, tout en permettant aux décideurs politiques de distinguer les enjeux éthiques « potentiels » des « enjeux réels ». ■

L'IMPACT DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SUR LES DÉPENSES DE SANTÉ : LE REGARD DE L'ÉCONOMISTE

THE IMPACT OF PERSONALIZED MEDICINE ON HEALTHCARE EXPENDITURE: AN ECONOMIST'S VIEW

Par Jean de KERVASDOUE*

RÉSUMÉ

Les grands systèmes sociaux, comme les systèmes de santé sont très stables. La médecine personnalisée, à elle-seule, n'en modifiera pas la nature. Quant aux conséquences économiques de cette personnalisation si on peut penser qu'elle aura des effets positifs en limitant les traitements aux seuls patients qui pourraient en bénéficier, il est vraisemblable que la connaissance du génome d'une personne, et donc de ses risques potentiels, conduira à une explosion des analyses biologiques.

MOTS-CLÉS

Génomique, Médecine personnalisée, Dépenses de soins, Système de santé, Croissance et contrôle des dépenses de santé.

SUMMARY

Large and complex social systems such as health care systems are very stable. Personalized medicine by itself won't modify their essence. As far as the economical consequences

of that personalisation, if the might have some positive consequences by limiting a treatment to the person who can benefit from it, the personalized knowledge of a genome will permit to have a fair appreciation of the risk of having certain diseases and then will to an increase of biological tests in order to see if these risks become reality.

KEYWORDS

Genomics, Personalized medicine, Healthcare expenditure, Healthcare system, Growth and control of healthcare expenditure.

M. le président, Mesdames Messieurs, bonjour et merci.

Je suis très intéressé par les débats de cette matinée et mon intervention sera brève mais, avant de répondre aux questions qui me sont posées, je souhaite revenir sur deux ou trois notions qui me paraissent essentielles. Il y a quarante-deux ans exactement, je terminais à l'université Cornell aux États-Unis une thèse intitulée « Innovations et pouvoirs dans les hôpitaux américains », une thèse qui m'a beaucoup marqué et qui m'a permis d'ailleurs de faire venir en France le système de paiement à la pathologie.

Quoi qu'il en soit, je commencerai par souligner que l'on a toujours sous-estimé l'importance du poids et donc de la stabilité des systèmes sociaux. Les systèmes sociaux sont très stables. Notre système de santé est un système qui évolue peu, même si le paiement à la pathologie est

* Professeur, Titulaire de la chaire d'économie et de gestion des services de santé du Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) - Membre de l'Académie des technologies.

une innovation majeure. Elle pourrait, dans certaines circonstances, modifier le système de santé français, mais seulement dans certaines circonstances qui ne sont pas uniquement techniques. Notre collègue canadienne, le Professeur Tuohy, parle pour décrire l'évolution des systèmes de santé de « logique accidentelle » : si la réforme d'un système de santé ne se produit que pour des raisons logiques, les conditions de la réforme sont accidentelles et les accidents sont rares. C'est-à-dire que quand vous regardez les systèmes de santé des pays occidentaux, ce que je fais depuis un demi-siècle, vous voyez que vous n'en avez que deux qui se sont profondément réformés, le système canadien (qui était très américain avant la réforme de 1980) et le système italien, mais les Italiens ont copié le système anglais en oubliant... qu'ils n'étaient pas anglais. Au Royaume-Uni, les soins sont rationnés, la reine elle-même n'interviendrait jamais pour recommander quelqu'un dans une liste d'attente, mais en Italie on connaît toujours quelqu'un qui connaît quelqu'un... et le rationnement change de nature. Ce n'est pas la même culture.

Cette première remarque rappelle que la technique seule ne définit pas un système social. On va voir que la médecine personnalisée devrait bouleverser toute une série de phénomènes et de relations qui n'ont pas bougé alors qu'elles l'auraient déjà dû pour des tas d'autres raisons qui n'ont pas grand-chose à voir avec la médecine personnalisée.

Avant cela, je ferai quatre ou cinq remarques ponctuelles. La première c'est que j'ai été très étonné, ce matin, de ne pas entendre parler du microbiote parce que le génome n'est pas tout dans la personnalisation : nous avons tous des flores bactériennes qui ne sont pas exactement identiques, ceci ajoute une autre dimension à la complexité et à la « personnalisation ».

La deuxième remarque est de rappeler à notre collègue de Gustave Roussy que 5000 euros, ce n'est pas cher, cela ne représente qu'une journée d'hospitalisation à l'Institut où il travaille. Donc, en faisant un rapide calcul de tête, si on séquençait le génome de toutes les personnes qui naissent en France (environ 830 000) – cela arrivera assez vite d'ailleurs –, un tel séquençage ne représenterait « que » 4,15 milliards d'euros à ce tarif ; mais un séquençage coûtera dix fois moins dans cinq ans, on passera alors à 415 millions d'euros. Je vous rappelle que les dépenses de santé en France représentent 240 milliards d'euros en 2013 et les dépenses d'assurance maladie 180 milliards. Un séquençage généralisé ne représentera donc pas un montant considérable.

Ensuite, trois remarques culturelles. La première porte sur le rationnement. Les Français n'acceptent pas de rationnement explicite, les Anglais l'acceptent. Et c'est comme cela ! Je le regrette parce qu'en France, le rationnement existe mais il est implicite ; tout est rationné dans le système de santé Français : le budget, le nombre d'étudiants en médecine, les autorisations de scanner, d'IRM, etc., mais nous n'acceptons pas culturellement de rationnement explicite. Je doute que cela change.

La deuxième remarque qui est d'une très, très grande banalité, mais qui est très essentielle : les hommes ne vivent pas que pour vivre plus longtemps. On a tous d'autres raisons de vivre. Pour comprendre la différence entre les classes favorisées et les classes défavorisées en matière de prévention, la question n'est pas économique mais culturelle : les gens de milieu modeste ne pensent pas qu'il y a un lien entre leur comportement et leur santé. Tous les gens savent que la fumée tue. Vous connaissez tous l'histoire assez incorrecte d'un monsieur qui va acheter son paquet de cigarettes et qui, en sortant, regarde ce qui est écrit sur le paquet de tabac. Il est marqué « fumer rend impuissant » ; il revient demander au buraliste : « vous ne pouvez pas me donner du fumer tue, s'il vous plaît ? ». La menace de la mort n'est pas suffisante. Ma femme, qui est gynécologue, explique à ses patientes qui fument que le tabac va abîmer leur peau et nuire à leur séduction. Cela a souvent beaucoup plus d'effets que de penser que la cigarette pourrait réduire leur espérance de vie.

Donc nous avons un système stable, et dans ce système stable, quel va être l'effet ou les effets de la médecine personnalisée, des deux médecines personnalisées, donc microbienne et génétique ? On pourrait penser que cela pourrait avoir un effet positif du point de vue des dépenses de santé, si l'on arrivait à mieux cibler les prescriptions.

Mais par ailleurs, on sait que les dépenses de santé augmentent quand le champ du possible s'accroît. Or, comme le champ du possible va augmenter, il est clair qu'il est très vraisemblable que les dépenses de santé augmenteront aussi. Ce qui me conduit à dire un mot de la prévention. Vous savez que c'est un très mauvais mot parce qu'il recouvre énormément de réalités et de sens. Quoique souvent favorable à la prévention, je me dois de rappeler qu'elle est presque toujours liberticide. Dans certains cas, priver une personne de liberté parce qu'elle fume ou conduit en état d'ivresse est justifié ; ce n'est pas toujours le cas. En outre, la prévention n'a pas toujours un bénéfice économique. Mes propos vont choquer un certain nombre d'entre vous qui vont les prendre d'un point de vue moral, ce n'est pas le mien : il est factuel et économique. On sait que les gens qui meurent de tabac coûtent en moyenne moins cher à la collectivité que ceux qui meurent d'autre chose. En revanche, on sait que ce n'est pas le cas des alcooliques qui vivent aussi moins longtemps mais qui fréquentent longtemps le système de santé et qui, pendant cette fréquentation longue, coûtent pendant une durée de vie plus brève une somme supérieure à la moyenne. Encore une fois, ne prenez pas une réalité empirique pour un jugement moral ; je suis un farouche partisan de la lutte anti-tabac, mais ne dites pas ou ne prétendez pas que cela va diminuer les dépenses de santé. Je vous rappelle que 100% d'une classe d'âge est mortelle et que, oubliant cette vérité, on dit beaucoup, beaucoup de bêtises. Et notamment, comme vous le savez, les deux phrases suivantes sont vraies. Il y en a une qui paraît malheureuse mais elle ne l'est pas. Le pourcen-

tage de gens qui meurent de cancer en France augmente ; cela paraît triste. Mais la bonne nouvelle, c'est que le nombre de personnes qui meurent de cancer en France diminue. Ceci s'explique parce que les autres causes de mortalité baissent plus vite. Donc vous voyez que dans la presse, on raconte beaucoup de salades ; on traite très mal les statistiques et je m'aperçois avec mes élèves qu'il est très difficile de leur parler de probabilité relative, ce qui constitue une transition avec l'idée suivante.

Probablement, au moment de la naissance de tous les êtres humains dans les pays riches, le génome du bébé sera bientôt séquencé. Cela est d'ores et déjà possible. A l'occasion de ce séquençage, on découvrira des risques relatifs faibles d'avoir à 82 ans tel ou tel type de maladie neuro-dégénérative ou tel ou tel type de cancer. Sachant cela dès la naissance, la tentation sera grande de réaliser en permanence des tests biologiques pour savoir comment évolue tel ou tel paramètre. Si aujourd'hui les dépenses de santé sont en gros liées à l'âge (l'âge moyen des gens hospitalisés en hospitalisation aigüe est en France de 70 ans), il est vraisemblable que cette nouvelle possibilité et cette croyance dans un déterminisme génétique conduira à une

hypocondrie onéreuse et infondée dès le plus jeune âge...

Je terminerai par le facteur de changement le plus profond, objet de la table ronde de cet après-midi. Si la médecine est personnalisée, les remboursements par l'assurance maladie devraient être génétiquement conditionnels. Or aujourd'hui, l'on ne contrôle même pas les prescriptions médicamenteuses, on vérifie seulement leur efficacité théorique qui suppose qu'elles sont toujours prescrites à bon escient. En France, on ne s'intéresse qu'à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. L'image que j'utilise est la suivante : vous allez à un concert et on vous dit « c'était comment le concert hier soir ? » et vous répondez : « le piano était bien accordé ! ». C'est la moindre des choses, mais on ne dit rien de l'orchestre. Certes, un médicament doit être efficace, mais encore faut-il que le médecin joue juste et le prescrive quand l'état du patient l'impose. Dans ce pays qui fut le pays de la raison au 18^e siècle, pays merveilleux, on a inventé la notion des médicaments efficaces à 100% certes, mais aussi à 65%, 35% et... 15%. Qu'est-ce que cela veut dire ?

Je m'arrête là, merci de votre attention. ■

MÉDECINE DE PRÉCISION AUJOURD'HUI, MÉDECINE PERSONNALISÉE DEMAIN : TRANSFORMATIONS EN CANCÉROLOGIE (1)

*PRECISION MEDICINE TODAY, PERSONALIZED MEDICINE
TOMORROW: TRANSFORMATIONS IN CANCER*

Par **Angelo PACI***

RÉSUMÉ

Médecine personnalisée ou médecine de précision en oncologie. L'impact pour l'organisation et le financement de la prise en charge des patients n'est pas anodin. Si l'efficacité médicale et économique réelle de la médecine personnalisée reste encore à établir, la médecine stratifiée ou médecine de précision est devenue une réalité en cancérologie du fait des récentes innovations médicales et technologiques.

Ces innovations liées à la médecine personnalisée doivent être développées, encouragées et surtout financées. Si le cancer est considéré comme un enjeu majeur de santé publique, la mise en place de ces thérapies innovantes et coûteuses ne peut cependant se faire sans une réflexion sur le coût de ces traitements, notamment pour l'Assurance Maladie.

* PharmD, HDR, Gustave Roussy.

(1) Extrait de l'ouvrage « Médecine personnalisée et Cancer : Organiser et financer l'accès à l'innovation » paru aux Presses de l'Institut Gustave Roussy en mars 2013. Auteurs Angelo Paci, Benjamin Bleton, Dominique Haggiag-Mazeau, Aude d'Ussel.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Médecine de précision, Cancérologie, Organisation, Financement.

SUMMARY

Personalized medicine or precision medicine in cancer. The impact for the health organization and its financing is not trivial. If the medical and economic efficiency of personalized medicine have to be established, the stratified medicine or precision medicine became a reality in cancer thanks to recent medical and technological innovations. These innovations related to personalized medicine must be developed, promoted and funded. If cancer is considered a major public health issue, these innovative and expensive therapies has to be integrated with thinking about their cost, especially for Health Insurance.

KEYWORDS

Personalized medicine, Precision medicine, Cancer, Organization, Funding.

LE CONTEXTE GÉNÉRAL DU FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN CANCÉROLOGIE

Les progrès de la biologie moléculaire et de la connaissance du génome continuent de révolutionner les traitements du cancer. Alors qu'il y a peu, seuls 20% d'entre eux étaient efficaces, les récentes avancées de la recherche clinique représentent un réel espoir pour les patients et leurs proches. Mais pour avoir un impact direct sur les malades, les innovations liées à la médecine personnalisée doivent être développées, encouragées et surtout financées. Si le cancer est considéré comme un enjeu majeur de santé publique, la mise en place de ces thérapies innovantes et coûteuses ne peut cependant se faire sans une réflexion sur le coût de ces traitements, notamment pour l'Assurance Maladie.

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE, UN CHANGEMENT DE PARADIGME DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER

La « médecine personnalisée » part des caractéristiques génotypiques de chacun pour identifier des risques, éclairer le pronostic en renforçant l'aide à la décision du médecin, sélectionner le traitement médical adéquat tout en rendant le patient plus acteur de sa santé. Derrière cette expression couramment utilisée aujourd'hui, mais encore inconnue en 2000 puisqu'elle serait issue d'une séance de travail réunissant dix-huit médecins sur le sol américain en 2004, se cache en fait la version plus complète de médecine dite des « 4 P » : prédictive, préventive, personnalisée et participative.

Aujourd'hui, avec les derniers progrès scientifiques, on dissocie désormais la médecine stratifiée de la médecine personnalisée. La médecine stratifiée ou médecine de précision correspond à une médecine qui soigne une pathologie mieux caractérisée sur le plan des mécanismes cellulaires et moléculaires. Il s'agit de traiter un cancer dont on a identifié une cible responsable du processus de tumorigénèse par un traitement dit « ciblé ». La thérapie moléculaire ciblée a pu être évaluée en vue de son enregistrement sur une population de patients présentant l'anomalie moléculaire identifiée. La médecine personnalisée proprement dite correspond à un concept plus extrême qui cherche à proposer un traitement spécifique à un patient donné au vu des caractéristiques complètes de sa tumeur. Dans ce cas, le patient ne fait donc pas partie d'un groupe dont chaque individu est porteur de la même anomalie pour laquelle le médecin dispose d'une thérapie moléculaire ciblée spécifique de cette anomalie. Il s'agit donc de trouver, par une alliance de technologies de pointe et d'algorithmes mathématiques, l'anomalie propre à la tumeur pour proposer

un traitement capable d'agir sur cette anomalie ou sur une combinaison d'anomalies.

Si l'efficacité médicale et économique réelle de la médecine personnalisée reste encore à établir, la médecine stratifiée ou médecine de précision (*precision medicine*) est devenue une réalité en cancérologie du fait des récentes innovations médicales et technologiques. Finalement, les deux qualificatifs « personnalisée » et « stratifiée » correspondent à deux étapes du même concept.

La médecine personnalisée est définie par son approche, mais comment caractériser l'apport d'une telle médecine ? La médecine personnalisée permet d'individualiser et d'améliorer la prise en charge des patients en ciblant le traitement sur la base des caractéristiques moléculaires et oncogénétiques de leur tumeur. Elle est donc la rencontre de deux innovations majeures dans le traitement du cancer : l'avènement des thérapies moléculaires ciblées en tant qu'innovation pharmacologique dans les toutes premières années du XXI^e siècle et le développement des technologies de la biologie et de l'imagerie.

Le développement de nouveaux outils d'analyse (sensibles, rapides et fiables) et la connaissance précise du génome tumoral ont permis ce changement d'approche dans la prise en charge du cancer, davantage centré sur l'individu et sa spécificité génomique. Pour augmenter l'efficacité des traitements, ceux-ci doivent être « individualisés » et adaptés aux caractéristiques de l'individu et de sa tumeur, en fonction de son âge, de son histoire médicamenteuse et même de son environnement. La caractérisation moléculaire de la tumeur est ainsi devenue un critère central dans le choix de la stratégie thérapeutique pour les patients atteints de cancer. De fait, les anciens critères de classification des cancers ne sont plus suffisants pour définir le type et le stade de la maladie (classification TNM) : critères tissulaires (liés à l'organe atteint) ou cellulaires (liés à une histologie).

Cette nouvelle approche se fonde sur des critères moléculaires associés à l'identification d'un biomarqueur spécifique afin de guider le diagnostic, définir le meilleur traitement, assurer son suivi précoce et limiter son utilisation en cas d'inefficacité. Les bénéfices de ces thérapies moléculaires ciblées sont cruciaux pour les patients atteints de cancer, parce que ce type de traitement permet de prescrire un traitement uniquement aux patients susceptibles d'en bénéficier et d'éviter tout traitement coûteux, inutile ou toxique aux patients « non-répondeurs ». Il permet également d'orienter ou de préciser le diagnostic de la maladie et de fournir des éléments pronostiques orientant la prise en charge des patients. Ces bénéfices sont d'autant plus importants que le taux de mortalité est élevé dans le domaine du cancer. Jusqu'à présent en effet, on évalue le succès des traitements non personnalisés à 20%, une performance plutôt faible en comparaison du traitement d'autres pathologies comme la polyar-

thrite rhumatoïde ou l'ostéoporose (2). L'apport de la médecine personnalisée repose essentiellement dans le changement de paradigme qu'elle propose en passant d'une médecine « symptomatique » à une médecine « causale », qui s'appuie sur la compréhension des mécanismes réels du processus tumoral (3).

À l'instar de la multiplicité des cibles moléculaires identifiées, les nombreuses molécules dites de thérapies moléculaires ciblées se caractérisent par une grande diversité de leur mode d'action. C'est pourquoi, au cours des dix dernières années, de nombreuses innovations en thérapies moléculaires ciblées ont été enregistrées dans le domaine du cancer par les autorités de santé.

Ces nouvelles classes de médicaments anticancéreux ont entraîné un fléchissement des courbes d'évolution de la mortalité du cancer et, à l'heure actuelle, les thérapies moléculaires ciblées enregistrées en cancérologie sont au nombre d'une quinzaine. D'ailleurs, parmi les 800 molécules en développement dans cette aire thérapeutique, plus de 400 s'avèrent être des thérapies moléculaires ciblées (4). Entre 2004 et 2010, un médicament sur deux approuvé par les autorités de santé est une thérapie moléculaire ciblée (31 spécialités enregistrées pour 49 indications) (5). Sur la base des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) de 2009, l'INCa évalue ainsi à 57% la part des thérapies moléculaires ciblées dans le coût total des traitements onéreux inscrits sur la liste des médicaments remboursés en sus des prestations d'hospitalisation (6).

Les biomarqueurs moléculaires et les thérapies moléculaires ciblées induisent une plus grande complexité scientifique et médicale. Cette complexité, qui est la lecture actuelle des chercheurs les plus éminents dans ce domaine, s'explique sans doute par le caractère récent de ce champ de découvertes. Dans certains cas, les découvertes engendrent la mise au point de traitements dont l'efficacité peut être considérée comme limitée – du moins à l'instant T. Mais un début de réponse, là où aucune solution n'était jusqu'alors proposée aux malades, constitue bien un progrès thérapeutique.

Après le 2^e plan Cancer 2009-2013, force est de constater que de grands progrès ont été accomplis

dans le domaine de la recherche. Des avancées thérapeutiques significatives ont été réalisées dans le traitement des cancers, notamment pour ceux réputés incurables comme le cancer du poumon et le mélanome malin pour lesquels de nouveaux traitements ciblés sont apparus.

Grâce aux efforts structurés consentis, la priorité donnée à l'accès à l'innovation par le soutien à la recherche clinique et à la découverte de nouvelles thérapies s'est traduit dans les faits par une augmentation de 63% du nombre de patients inclus dans des essais cliniques en cancérologie entre 2008 et 2011. Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris (Gustave Roussy), a fait le choix de participer de manière pleine et entière à cet effort de recherche destiné à améliorer les traitements des patients souffrant de cancer. Ainsi, Gustave Roussy fait désormais partie des huit sites français labellisés par l'INCa en 2012 au titre de site de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC). Dans ce cadre, Gustave Roussy apporte sa contribution en conduisant trois programmes de recherche pluridisciplinaire de haut niveau dans les domaines des mécanismes intracellulaires (instabilité génétique) et extracellulaires (immunologie) du cancer et en développant une approche innovante de médecine moléculaire du cancer.

Les défis à relever sont encore nombreux. Le recours à une médecine plus personnalisée, qui tienne compte des caractéristiques génétiques des malades, doit se généraliser. Aujourd'hui, nous estimons que seuls 30% des patients bénéficient d'un traitement guidé par la biologie. Les perspectives de développement sont encore considérables si l'on souhaite promouvoir un accès large et équitable aux traitements les plus innovants. Or c'est le choix volontariste qui a été fait depuis maintenant dix ans par les autorités françaises et confirmé par le président François Hollande lors 4^{es} rencontres annuelles de l'INCa.

Néanmoins, nul ne peut ignorer le contexte de tension et d'endettement croissant qui pèse sur les comptes de l'Assurance Maladie en France. Aujourd'hui, environ 6% des dépenses de santé sont consacrées annuellement à la lutte contre le cancer. C'est à la fois beaucoup et trop peu lorsque l'on sait que le cancer est encore responsable de plus d'un quart des décès. Quoiqu'il en soit, l'évolution rapide des technologies de santé (équipements d'imagerie, technologies de séquençage haut débit, molécules innovantes, tests diagnostiques) pose la question du financement de ces innovations, de leur nécessaire évaluation et de leur accès. La forte croissance des dépenses de médicaments contre le cancer associée à l'arrivée continue de nouvelles molécules innovantes et coûteuses contraignent les autorités de santé et les établissements de santé comme Gustave Roussy Cancer Campus Paris à opérer des choix efficaces et coûts-efficaces afin d'inscrire leur action dans le long terme, au bénéfice des malades.

(2) *Le Biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. Impacts sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la Santé*, Paris, LEEM, 2012.

(3) Entretien avec Gilbert Lenoir, président de la Ligue nationale contre le cancer et chargé de mission Cancer campus, en date du 27 février 2012.

(4) PhRMA, *Annual Report 2011*, Washington, PhRMA, 2011.

(5) *La Situation du cancer en 2011*, op. cit.

(6) *Ibid.*

La compréhension des principes et des logiques de financement des innovations est indispensable pour envisager leur nécessaire évolution. Mais elle se heurte à l'actuel contexte du financement de l'innovation, particulièrement complexe et cloisonné en France. L'étendue et l'importance de la lutte contre le cancer impliquent une coopération de l'ensemble des acteurs de la chaîne de l'innovation : établissements et unités de recherche clinique et fondamentale, laboratoires pharmaceutiques et entreprises de diagnostic, associations de patients.

Il convient d'aborder les implications éthiques que posent les choix de société en matière de santé auxquels nous sommes actuellement confrontés dans un contexte organisationnel, financier et réglementaire qui structure aujourd'hui la prise en charge et l'accès aux traitements innovants contre les cancers en France. La révolution provoquée par le séquençage du génome et la compréhension de plus en plus précise des caractéristiques génétiques des tumeurs sont en partie responsables des enjeux actuels considérables du cancer en termes d'impact de santé publique tant au niveau français et qu'au niveau international.

En l'espace de quinze ans, nous sommes en effet passés du Cancer avec un grand C à une multitude de cancers génétiquement différenciés et dont chaque anomalie doit être diagnostiquée avant d'être traitée par des médicaments aujourd'hui encore peu nombreux mais dont le nombre et la spécificité iront croissant.

Désormais, les laboratoires pharmaceutiques doivent collaborer avec l'industrie du diagnostic dans le cadre d'essais cliniques plus nombreux, plus ciblés et plus précocement efficaces, mais adressant aussi des populations de patients toujours plus restreintes. Les industriels du diagnostic prennent une place centrale dans la chaîne du soin et l'innovation en permettant de comprendre chaque jour plus spécifiquement l'état de santé des patients. Celle-ci passe par la mise au point de tests biomarqueurs efficaces et fiables mais dont le financement peine à se mettre en place de manière pérenne. Parallèlement, les autorités de santé doivent décider du remboursement de thérapies ciblées de plus en plus coûteuses (mais qui prolongent la survie des patients), en l'absence d'évaluation médico-économique systématique et dans un contexte d'incertitude quant à l'efficacité « en vie réelle » de ces traitements.

Pour relever le défi médical et scientifique de la médecine personnalisée, il est essentiel de faire comprendre les enjeux sociétaux, médico-économiques et organisationnels de la mise en œuvre de la médecine personnalisée (ou médecine de précision ou médecine moléculaire). Il s'agit bien de guider le traitement de chaque patient en utilisant l'information biologique de sa tumeur, tout en développant des médicaments ciblés efficaces dans des situations pour le moment réfractaires et en réservant ces

médicaments onéreux aux patients qui vont en bénéficier.

Au-delà de la promesse de guérir plus et mieux les patients, quel est l'impact pour la société ? Est-ce une fuite en avant des dépenses de santé dans un système déficitaire et contraint ? Ou bien s'agit-il de faire de l'innovation en santé une activité compétitive qui crée de la valeur, à savoir *in fine* une population en meilleure santé ?

Avec la révolution culturelle qui s'engage en cancérologie, à l'heure où nous ne sommes qu'à l'aube de la médecine personnalisée, il s'agit bien d'aller au-delà de la mise en place d'un accès large au diagnostic moléculaire comme celui structuré par l'INCa (un réseau de plateformes unique en Europe) et de la nécessaire mise en tension des établissements de santé pour proposer aux patients des diagnostics moléculaires complets dans des délais compatibles avec une décision thérapeutique. Il s'agit aussi de créer des banques de données clinico-biologiques, dans un esprit de partage et de mutualisation, ayant la masse critique suffisante pour développer des algorithmes décisionnels et créer de la connaissance.

Le défi majeur est l'accès aux innovations thérapeutiques en regard des altérations identifiées dans la tumeur d'un patient. Il doit s'organiser au travers de sites dédiés aux essais précoces comme le Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP) de l'IGR. Mais il s'agit aussi de garantir une égalité d'accès sur le territoire non seulement aux médicaments ciblés et commercialisés dans leurs indications, mais aussi dans des pathologies en dehors de leur AMM. Il faut innover pour encadrer ces prescriptions hors-AMM, un des objectifs majeurs de la Loi Bertrand, en évitant les risques pour les patients et en générant de la connaissance. Le programme AcSé pour Accès Sécurisé aux médicaments innovants que lance l'INCa en 2013 relève ce défi.

C'est enfin prendre conscience que l'intégration des soins et de la recherche constitue plus que jamais un des principes fondamentaux de la cancérologie, que les partenariats publics-privés seront déterminants et que le patient doit devenir un partenaire qui a des droits, droit à la recherche clinique et droit à l'innovation.

LE CANCER, UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR

En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attribue au cancer 7,6 millions de morts dans le monde (soit 13% de la mortalité mondiale totale) (7),

(7) OMS, *Aide-Mémoire*, n°297, février 2012.

70% des décès intervenant dans les pays au revenu faible ou intermédiaire. En 2012, plus de 23 millions de personnes sont affectées de tumeurs malignes selon l'OMS, tandis que les prévisions à l'horizon 2030 envisagent plus de 13 millions de décès liés au cancer pour l'ensemble de la population mondiale. L'enjeu de santé publique lié au cancer nous semble donc d'autant plus important qu'au niveau mondial trois mêmes grands facteurs, parfois combinés, expliquent l'origine des cancers : l'hérédité (responsable de 5% des cas), l'environnement au sens large (pollution, exposition professionnelle, etc.) et les comportements (tabagisme, alcool, obésité, etc.).

Si dans les pays développés, le tabagisme, les comportements et les habitudes alimentaires ainsi que les facteurs environnementaux sont les plus grands responsables de la survenue des cancers, la détection précoce, les innovations thérapeutiques ainsi que l'amorce d'une baisse de la consommation de tabac permettent une diminution du taux de mortalité par cancer même si l'incidence reste constante. En revanche, dans les pays en développement, où les causes les plus fréquentes des cancers sont les infections chroniques (hépatite B, papillome humain, etc.), la mortalité n'a pas encore diminué (8). C'est même dans ces pays que le cancer progressera le plus à court terme.

En France, le cancer est devenu depuis 2004 la première cause de mortalité. Avec près de 150 000 décès par an depuis 2003 (27% des décès) (9), il touche plus ou moins directement chaque Français. En 2011, 365 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués, soit un peu plus qu'en 2010 (357 000 nouveaux cas) et encore davantage qu'en 2000 (320 000 nouveaux cas). Le cancer peut donc être considéré comme la maladie de ce début de XXI^e siècle, à l'instar des maladies cardio-vasculaires pour le XX^e siècle et des maladies infectieuses au XIX^e siècle. Les décès par cancer sont plus fréquents chez les personnes de plus de 65 ans, chez qui l'on diagnostique 58% de nouveaux cas chaque année et qui concentrent les trois quarts des décès (10). Le taux de survie diminue d'ailleurs avec l'âge : observé sur cinq ans, ce taux est de 52% en moyenne, tandis qu'il chute à 39% chez les sujets de 75 ans et plus. Le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de cancers. Or en 2050, les projections démographiques indiquent que 26% des Français auront plus de 65 ans, alors que cette proportion est de 17% en 2010 (11).

(8) Stewart BW, Kleihues P., *Le Cancer dans le monde*, Lyon, IARC Press, en collaboration avec le Centre international de recherche sur le cancer, l'INCa, l'OMS, la World Health Organisation (WHO) et le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, 2005.

(9) *La Situation du cancer en 2011*, Boulogne-Billancourt, INCa, 2011.

(10) INCa, *Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France*, Boulogne-Billancourt, INCa, 2010.

(11) Robert-Bobée I., « Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 », *Insee Première* 2006(1089):1-4.

Mais hommes et femmes ne sont égaux ni face au vieillissement ni face au cancer. Les femmes meurent deux fois moins de cancer que leurs homologues masculins et plus tard qu'eux : l'âge médian du décès lié au cancer est ainsi de 76 ans pour les femmes, contre 72 ans pour les hommes (12). Le cancer arrive en tête des causes de mortalité chez les hommes, en deuxième position chez les femmes qui meurent davantage de maladies cardio-vasculaires. Pour autant, on observe une véritable action sur les facteurs comportementaux de la part des hommes, engendrant une diminution du nombre de cancers de 22% depuis 1983, de ceux liés au tabagisme et à l'alcoolisme notamment. Chez les femmes en revanche, la diminution est moindre pour la même période (-14%) et s'explique en raison du nombre croissant de fumeuses. Ainsi, tandis que le nombre de cancers du sein et de l'ovaire se réduit chez elles, celui du cancer du poumon augmente. Une autre inégalité est celle du taux de survie à cinq ans, qui est de 44% pour les hommes et de 63% pour les femmes. Cette inégalité s'explique en partie par l'écart d'âge au moment du diagnostic de la maladie, à 67 ans pour les hommes, à 64 ans pour les femmes, alors que la précocité de la prise en charge renforce les chances de guérison.

LE COÛT DU CANCER

Dans l'ensemble des pays de l'OCDE, le coût du cancer évolue conjointement à la dépense globale de santé, qui elle-même s'accroît essentiellement sous le coup de la démographie (croissance de la population et vieillissement) et de l'augmentation du revenu par tête – une hausse d'1% du Produit intérieur brut (PIB) correspond à une hausse d'1% des dépenses de santé –, de l'avancée technologique, de l'évolution des comportements sous l'angle sociétal (aversion au risque, solitude, la santé considérée comme un capital, etc.). En France, même si la volonté de maîtrise des dépenses de santé se traduit par une augmentation plus faible de cette dépense depuis 2010, qu'on se fonde sur la dépense courante de santé ou sur l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), la santé voit néanmoins son budget croître au fil des ans (13).

Dans le cas de la France et pour le cancer, s'ajoute le déterminant du vieillissement puisque nous sommes face à une pathologie qui touche majoritairement les sujets âgés. Mais c'est la dernière année de vie qui s'avère la plus coûteuse sur le plan médico-social. En

(12) *La Situation du cancer en 2011*, op. cit.

(13) Zaidman C., Le Garrec MA, Bouvet M., Koubi M., « Les comptes nationaux de la santé en 2011 », *Études et résultats* 2012;809:1-8.

toute logique donc, plus la santé s'améliore, en particulier celle des personnes vieillissantes, moins le vieillissement en tant que tel pèse sur le dispositif de Sécurité sociale. Selon les prévisions de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), les dépenses dédiées aux malades atteints d'affection de longue durée (ALD) augmenteront de plus de 20% entre 2005 et 2015. 70% des remboursements seront concentrés sur les ALD en 2015 contre 60% en 2005. La croissance des dépenses dues aux ALD représenterait plus de 80% de la hausse tendancielle des dépenses, principalement sur les dépenses de médicaments et d'hospitalisation. Or plus de 20% des personnes en ALD le sont pour tumeurs malignes (soit 1,7 million de personnes sur les 8,3 en ALD recensées par l'INCa en 2007).

Ainsi les 12 milliards d'euros comptabilisés dans le coût du cancer et consacrés à la recherche, à la prévention, au dépistage et aux soins ne représentent qu'« à peine » plus de 6% de la dépense courante de santé (234 milliards en 2010). Même si, en 2000, l'OMS classait la France au premier rang mondial en termes de performance globale de son système de santé, comme le souligne Zeynep Or, de l'Irdes, d'une manière générale la correspondance entre dépense et efficience n'est pas automatique (14). Il faut aussi considérer cette somme au regard des deux millions de personnes qui vivent avec un antécédent du cancer, dont une proportion non négligeable reçoit encore soins et traitements. De même, le coût du cancer mérite d'être également relativisé par le coût estimé des autres pathologies à forte prévalence et à forte mortalité, telles les maladies cardio-vasculaires (150 000 décès par an également), dont le coût des soins (hors recherche, prévention et dépistage) s'établit à 13 milliards d'euros, soit une part de la santé de 8% pour le pays, supérieure à celle de la prise en charge du cancer (15). Enfin, il est important de rappeler que le coût global du cancer en 2007 était estimé à 30 milliards d'euros, ce qui signifie que près de 60% de ce coût est dû aux pertes de production associées à la maladie et que seuls 40% de ce coût constitue les dépenses de prise en charge du traitement du cancer (16). Il est également important de rappeler combien les traitements classiques des cancers sont porteurs de pertes d'efficience, de pertes de chance pour les patients, de coûts induits considérables, y compris des

années de vie perdues. Ces pertes sont invisibles ou peu visibles dans le système de remboursement de l'assurance maladie.

En ce qui concerne la recherche elle-même, capitale pour la médecine personnalisée, le cancer compte pour un cinquième environ du budget public global. Il est en revanche plus difficile d'identifier la part du budget des associations exclusivement dévolue à la recherche contre le cancer, puisqu'une partie de leurs fonds est attribuée aux soins. Parmi les avancées technologiques figurent les nouveaux traitements, dont les molécules anticancéreuses innovantes font partie. Bien que ne représentant que 4% du coût du cancer pour l'Assurance maladie, selon l'INCa en 2004, ces molécules sont qualifiées d'« onéreuses » par les autorités de santé. En effet, considérés au niveau individuel, les coûts des traitements peuvent atteindre de 2 000 jusqu'à 5 000 euros par mois selon les thérapies car les traitements moléculaires ciblés sont souvent combinés dans le cadre de protocoles thérapeutiques de plus en plus complexes et spécifiques.

En 2010, les médicaments anticancéreux représentaient ainsi 7% du coût total des traitements médicamenteux. Les indications de chimiothérapie concernent une proportion croissante de malades au point que le nombre de malades traités par chimiothérapie augmente environ deux fois plus vite que le nombre de nouveaux malades. Certes, dans notre pays, plus des deux tiers des dépenses de médicaments anticancéreux, remboursés par l'Assurance maladie obligatoire, sont délivrés à l'hôpital, principalement à des patients hospitalisés et plus minoritairement en rétrocession même si la part de celle-ci ne cesse d'augmenter. Mais ces coûts augmentent néanmoins de manière croissante et en forte proportion, tout particulièrement dans les établissements de soins. Et l'augmentation continue du coût unitaire des médicaments anticancéreux n'est plus acceptée ni acceptable par les autorités de santé.

Dans le cadre de la maîtrise générale des dépenses de santé, les autorités de santé ont donc décidé de limiter le coût des médicaments anticancéreux. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est chargé du prix des remboursements des produits de santé, dont font partie les médicaments onéreux utilisés dans les thérapies moléculaires ciblées (TMC). Dans son rapport d'activité 2010, le CEPS a clairement exprimé son intention de limiter l'inflation des coûts de prise en charge des innovations pour les pathologies comme le cancer en préconisant un plafonnement du remboursement des médicaments onéreux à un montant maximum de 50 000 euros par an et par patient.

Dans le cadre du financement de l'innovation et tout particulièrement dans le champ du cancer, le problème du rapport entre le niveau de remboursement d'une molécule innovante et le bénéfice thérapeutique apporté se pose de manière aiguë, ce que la Cour des

(14) Or Z., « Pourquoi et comment évaluer la performance des systèmes de santé ? », p. 75-82 in Bras PL., de Pouvourville G, Tabuteau D. (dir.), *Traité d'économie et de gestion de la santé*, Paris, Presses de Sciences-Po, 2009, p. 75 et 18.

(15) Sécurité sociale, « La prise en charge des maladies cardio-vasculaires en Europe », Rapport à la Commission des comptes de sécurité sociale, juin 2010.

(16) Sources : Amalric, « Analyse économique des coûts des cancers en France, Etudes et Expertises, INCa, mars 2007 – Michel Païta, Alain Weill, CNAMTS, Points de repère n°27, déc. 2009.

comptes ne manque pas de constater dans son rapport de la même année sur les comptes de la Sécurité sociale :

« Cette problématique vaut tout particulièrement pour les médicaments innovants utilisés à l'hôpital et notamment pour les anticancéreux. [...] Le prix de ces molécules est ainsi fixé [par le CEPS] sans que soit réellement posée la question de l'adéquation du niveau de dépense au service médical rendu, le progrès thérapeutique apporté par ces molécules aux indications extrêmement ciblées se traduisant dans des pathologies où le pronostic vital est engagé à court terme par un gain de survie de quelques semaines, au prix d'effets secondaires parfois importants (17). »

La Cour des comptes relève qu'il faudrait non seulement plafonner le remboursement des médicaments anti-cancéreux mais également préciser le niveau de Service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport au traitement de référence, qui serait à même de justifier un tel tarif de remboursement.

Si les dépenses de santé doivent être maîtrisées, la France a néanmoins fait le choix, jusqu'à présent, de continuer à promouvoir l'accès à l'innovation notamment dans le champ de la cancérologie et de l'accès aux thérapies moléculaires ciblées.

LA PROBLÉMATIQUE DU FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN CANCÉROLOGIE

Peu d'acteurs de la santé souhaitent trancher la question de la valeur économique de la vie en France, ou même afficher leur modèle conceptuel de référence, tant la question est complexe et délicate. En première ligne les médecins, cohérents avec leur philosophie et leur pratique, refusent de prendre la décision à la place des politiques.

De leur côté, faute de pouvoir se fier à une directive univoque, les autorités de santé, ainsi que quelques établissements hospitaliers, développent depuis peu les études médico-économiques. Même incomplètes, puisqu'elles n'intègrent généralement pas l'amont du diagnostic (médecine de ville) ni l'aval des séances de chimiothérapies, radiothérapies et traitements anticancéreux directs (médecine d'accompagnement, remèdes complémentaires, etc.), ces études évaluant la combinaison coût-efficacité des traitements permettent, à tout le moins, de classer les types de traitements les uns par rapport aux autres, au sein d'une même localisation ou bien d'une localisation à l'autre. Entre déterminisme physiologique et environnemental, déterminants multiples de l'économie du cancer et

détermination technologique comme condition d'évolution de la médecine de précision, on touche ici au cœur de la problématique du financement de l'innovation en cancérologie et à l'organisation du système de santé autorisant un large accès à ces traitements.

CONCLUSION

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir comment promouvoir un accès large et durable aux innovations en cancérologie, en respectant la dynamique des acteurs de cette innovation : les établissements de santé et leurs unités de recherche clinique et fondamentale, les entreprises de diagnostic et les laboratoires pharmaceutiques, les autorités de santé et les financeurs, et enfin les patients et leurs associations.

Nous sommes à une période charnière. Le rythme de découverte de nouveaux traitements contre les cancers s'est accéléré alors que les contraintes de financement se sont renforcées. Le déséquilibre des comptes sociaux et l'endettement croissant contraignent l'Assurance maladie à une maîtrise des dépenses de santé de plus en plus rigoureuse, y compris vis-à-vis de l'enjeu majeur de santé publique que représente le cancer. Afin d'encourager ces innovations aux bénéfices des malades dans une logique d'accès équitable et pérenne, il semble essentiel d'encourager des attitudes responsables et efficaces de la part de l'ensemble des acteurs.

Le coût des thérapies moléculaires ciblées est aujourd'hui sans conteste une source de dépenses supplémentaires, en raison du coût élevé des traitements, parfois combinés, de l'allongement de leur durée de prescription chez les patients répondeurs et de la nécessité de réaliser un test de recherche moléculaire pour l'ensemble des patients. Mais à mesure de la découverte de nouveaux biomarqueurs tumoraux et de l'arrivée de traitements de première intention plus efficaces pour des sous-populations de patients de plus en plus ciblées, ces thérapies pourraient devenir coûts-efficaces en évitant de traiter « à mauvais escient » les patients qui ne sont pas éligibles au traitement.

Le financement de l'innovation hiérarchise et organise la recherche en cancérologie. En France, l'accent mis par le Plan cancer 2009-2013 sur les thérapies moléculaires ciblées et les biomarqueurs témoigne de l'importance donnée à la recherche translationnelle.

Cependant, alors que la recherche translationnelle constitue une activité à part entière entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, son essor nécessite de s'orienter vers une recherche pluridisciplinaire et globale. Le développement de la recherche translationnelle semble pouvoir apporter des réponses à l'un des grands enjeux actuels de la recherche sur le cancer : celui de l'équilibre entre le soutien à la recherche fondamentale, travaillant souvent sur le long terme, et une recherche appliquée dont l'objectif est d'aboutir plus

(17) Cour des comptes, *La Sécurité sociale 2011*, Paris, La Documentation française, 2011, p. 128.

rapidement à des médicaments ou à des techniques ayant un impact direct sur le traitement des patients.

Dans ce contexte, le modèle de financement de la recherche en cancérologie devrait s'orienter vers un système plus ouvert et intégratif, reposant sur l'interdisciplinarité et sur une conception renouvelée des partenariats publics-privés. Selon cette optique, le financement ne doit pas seulement opérer par projet mais promouvoir des recherches répondant aux questions actuelles et permettant d'envisager ce qui est encore inconnu. Le développement de la recherche translationnelle se présente donc comme une opportunité pour repenser le financement de la recherche en cancérologie.

À la clé, c'est une nouvelle organisation de l'accès à l'innovation qu'il faut promouvoir pour les patients, ainsi que pour les professionnels intervenant dans le domaine de l'innovation en cancérologie. Cet accès étant conditionné par une meilleure connaissance et par une utilisation adaptée des biomarqueurs, il semble primordial de valoriser les tumorothèques et leur patrimoine, afin d'enrichir la connaissance du génome tumoral.

Cette évolution, qui se déroule de droit dans le respect d'une gouvernance responsable et éthique, implique aussi la clarification de la prise en charge des activités

innovantes, en termes d'organisation, de tutelle et de financement.

Si la médecine de précision, avec l'avènement des biomarqueurs et de la pharmacologie clinique associée, peut être au moins en partie modélisée quant à son impact en santé publique, la médecine personnalisée constitue un réel changement de paradigme, une révolution médicale qui, à ce titre, est difficilement modélisable en termes d'impact médico-économique car elle bouleverse les découpages administratifs, les classifications et autres descriptifs d'activités.

La question du financement, si décisive pour l'innovation liée à la médecine personnalisée en cancérologie, à tous les stades de son intervention, n'en est pas moins dépendante d'un objectif qui reste à définir. L'empilement et la complication des modalités de financement, les errements quant à la valorisation économique de la vie, les affectations aléatoires de seuils et de plafonds de remboursement pour les médicaments onéreux, mais aussi, en un sens, la complexité des études médico-économiques, nous rappellent qu'on ne fera pas l'économie d'une réflexion sur la place à donner à la médecine personnalisée dans notre société, à commencer par le domaine de la cancérologie. ■

LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE : LE POINT DE VUE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

EXPECTATIONS OF PERSONALIZED MEDICINE IN PUBLIC HEALTH: THE POINT OF VIEW OF THE FRENCH AGENCY DE LA BIOMÉDECINE

Par **Emmanuelle PRADA BORDENAVE***

TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

RÉSUMÉ

L'Agence de la biomédecine est un établissement public créé par la loi de bioéthique de 2004. C'est au travers du prisme des certaines de ses missions qu'est abordée la question de la médecine personnalisée. La greffe d'organe dont l'appariement immunologique est nécessaire entre donneur et receveur est par essence un « bon médicament, pour la bonne personne au bon moment ». Qu'elle soit autologue ou allogénique, la greffe de cellule nécessite de prendre en compte le patient et sa maladie pour individualiser le traitement. Enfin l'examen des caractéristiques génétique quelle que soit la situation est une médecine personnalisée. Dans tous ces domaines, c'est en mettant l'individu au centre des préoccupations des acteurs de soins et des décideurs en santé publique que l'on pourra développer une véritable médecine personnalisée de qualité et éthique.

* Directrice générale 2008-2014.

MOTS-CLÉS

Agence de la biomédecine, Médecine personnalisée, Greffe d'organes et de tissus, Tests génétiques.

SUMMARY

The French Agency de la biomédecine is a public organization established by the law of Bioethics in 2004. Personalized medicine is therefore analyzed in the context of the Agency's missions conferred by the law.

Organ and tissue transplantation, which requires a good immunological matching of the donor and the recipient, is by definition "the right treatment for the right person at the right time".

Be they autologous or allogeneic, cell transplantations also require a good immunological matching of the donor and the recipient and take into account the patients and their condition in order to personalize the treatment. Finally, whatever the circumstances, genetic testing constitutes a personalized medicine. In all cases, it is by

placing the individual in the centre of physicians and public health professionals' concerns that ethical and quality personalized medicine will be developed.

KEYWORDS

Agence de la biomédecine, Personalized medicine, Organ and tissue transplant, Genetic testing.

L'Agence de la biomédecine est une agence nationale créée par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Constituée sous la forme d'un établissement public à caractère administratif, elle est placée sous la tutelle du Directeur général de la santé. L'Agence exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle met tout en œuvre pour que chaque malade et chaque donneur reçoivent les soins et l'attention dont ils ont besoin dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité.

Dans la plupart de ses domaines de compétence, l'Agence est amenée à favoriser une « médecine personnalisée ».

I. LE DOMAINE DU PRÉLÈVEMENT ET DE LA GREFFE D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES

Dans le domaine du prélèvement et de la greffe, la pratique de la médecine personnalisée est ancienne, d'une certaine manière cette pratique avait commencé avant même que le concept soit clairement énoncé.

En effet, la « médecine personnalisée » au sens de « le bon médicament, pour la bonne personne », trouve particulièrement à s'appliquer dans le domaine des greffes : compte tenu des exigences de notre système immunitaire, le greffon doit avoir des caractéristiques biologiques aussi proches que possible de celles du patient.

A. La greffe d'organes et de tissus

On sait aujourd'hui greffer plusieurs organes : rein, foie, cœur, poumons, intestin... et plusieurs tissus : cornées, artères, os... Les progrès de la chirurgie, de l'immunosuppression, les campagnes en faveur du don d'organes, ont permis un développement considérable de ces techniques. En ce qui concerne les organes, ces dernières années, la hausse a été de + 50% entre 2000 et 2010. Toutefois le nombre de malades

en attente d'un organe a également augmenté en raison notamment de la possibilité de greffer des patients plus âgés, toujours plus nombreux compte-tenu de l'augmentation des maladies chroniques. La situation se caractérise donc par un écart entre le nombre de patients en attente (en vertu de la loi tous sont inscrits sur une liste nationale d'attente tenue par l'Agence) et le nombre de greffons disponibles. En 2012, par exemple, 17 000 personnes ont été en attente d'un organe alors que 5 000 greffes ont été réalisées, écart important qui va d'ailleurs en augmentant. Dans ces conditions, le choix du greffon pour tel ou tel patient est un acte crucial. Il s'agit bien d'une médecine personnalisée car il est indispensable d'apparier avec le plus grand soin le greffon au receveur pour que cette « ressource rare » que sont les greffons donnés soit utilisée au mieux. Tel est le rôle des « scores » d'attribution qui sont des algorithmes qui combinent les caractéristiques du donneur et du receveur potentiel pour réaliser le meilleur appariement possible. Ces scores accordent une place importante à l'appariement selon le groupe sanguin, le système immunitaire (HLA), l'âge. Dans tous ces éléments, l'optimisation de l'appariement améliore considérablement la durée de vie du greffon et le résultat de la greffe pour le patient. L'équité amène parfois à atténuer cette personnalisation. D'une part, le score doit tenir compte de la durée d'attente, le poids de celle-ci dans l'attribution du greffon est important. D'autre part, et d'une certaine manière à l'inverse, l'urgence vitale donnera à un malade, quelle que soit sa durée d'attente, une priorité pour l'attribution d'un greffon qui sera peut-être moins bien apparié. Il est intéressant toutefois de relever un cas où, au contraire, la priorité est donnée pour permettre l'appariement presque parfait. Il s'agit de la priorité donnée à certains patients dits « hyperimmunisés » qui ont développé des anticorps contre de très nombreux donneurs potentiel et dont la chance de recevoir un greffon compatible est extrêmement faible : statistiquement un ou deux donneurs par an ; pour ces patients, si un greffon qui leur correspond presque exactement était disponible, il leur serait attribué par priorité.

La situation est différente pour les tissus où la pénurie est moins prononcée (voire, en matière de cornées, n'existe pas) et où il n'a pas été mis en place de score d'attribution.

B. La greffe de cellules

La greffe de cellules connaît deux modèles : le modèle « autologue » où l'on greffe au patient ses propres cellules et le modèle « allogénique » où les cellules proviennent d'une autre personne qui peut appartenir au cercle familial (on parle alors de greffe intrafamiliale) ou qui peut être un donneur inscrit sur un registre international de donneurs volontaires. Ces deux modèles sont actuellement l'objet de recherches pour

le développement de ce que certains appellent la « médecine régénérative ».

Le modèle autologue est issu de la technique déjà ancienne de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce traitement est utilisé dans certains cas de cancer pour faire redémarrer l'organisme du patient après une chimiothérapie et permettre de sortir plus rapidement de la période d'aplasie où le patient privé de ses défenses immunitaires est très vulnérable. Dans cette technique, les cellules ne sont pas utilisées comme un traitement mais comme un support à la chimiothérapie. Dans un autre domaine, on réalise cette fois de véritables greffes avec des cellules du patient : il s'agit du traitement des grands brûlés dont certaines cellules de peau prélevées dans des zones épargnées sont recueillies puis mises en culture pour obtenir la production d'un nouvel épiderme qui pourra ensuite être greffé sur le patient. Cette production prend néanmoins plusieurs semaines et quand l'étendue des brûlures est très importante, il faut avoir recours à une solution temporaire différente, standardisée pour permettre la reconstitution d'une barrière cutanée et la réalisation des échanges entre l'organisme et l'oxygène.

Plus récemment, certains ont pensé que des cellules de l'organisme d'un patient pourraient être utilisées pour le soigner et régénérer certains organes ou certaines fonctions devenus déficients. Actuellement la recherche poursuit plusieurs pistes : soit utiliser des cellules conservées lorsque le patient était jeune et indemne de pathologies, soit utiliser des cellules saines prélevées sur le patient déjà malade et faire évoluer ces cellules en culture, voire les faire régresser au stade de pluripotence (IPS) puis les reprogrammer dans un autre type cellulaire pour leur permettre de remplir une fonction de réparation d'autres cellules qui sont, elles, malades. Ces deux démarches sont exclusivement du domaine de la recherche, quelques essais cliniques étant en cours mais la plupart des études étant des études précliniques.

L'avantage de la démarche autologue est que la médecine est strictement personnalisée puisque l'on utilise les propres cellules du patient. Il n'y a en particulier pas de risque de réaction immunitaire. Néanmoins cet avantage peut se muer en inconvénient car l'expérience montre que les cellules des différents patients sont plus ou moins aptes à se multiplier en culture. Pour certaines personnes on obtiendra une importante quantité de cellules alors que pour d'autres, la quantité risque d'être extrêmement limitée. En outre le coût de cette démarche est extrêmement élevé puisque la mise en culture, avec toutes les étapes de sécurisation, doit être réalisée pour chaque patient. Enfin, cette mise en culture nécessite du temps dont on ne dispose pas toujours : par exemple dans le traitement des grands brûlés, où la greffe de peau est, comme on l'a dit, une technique maîtrisée, la mise en culture des cellules de peau d'un patient nécessite au

moins trois semaines avant d'obtenir suffisamment de peau pour couvrir le cas échéant des brûlures importantes ; pendant ce délai, il est indispensable de recourir à d'autres solutions qui sont, elles, standardisées.

Le modèle allogénique est largement pratiqué aujourd'hui pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques qui sont le traitement de certaines maladies mortelles du sang, notamment les leucémies. Les cellules sont soit prélevées sur un donneur qui peut être un frère ou une sœur géno-identique (statistiquement on a une chance sur quatre d'en trouver un dans la fratrie), voire, dans certaines expériences pilotes une personne de la famille un peu moins compatible dite « haplo-identique, ou bien un donneur volontaire inscrit sur un registre dont le système immunitaire doit être identique à celui du patient soit contenues dans une unité de sang placentaire inscrite sur un registre, unité prélevée au moment de la naissance à travers le cordon ombilical et pour laquelle les exigences de compatibilité sont un petit peu moins fortes car les cellules sont naïves et provoquent moins de réaction de rejet. Les fichiers de donneurs et d'unités de sang placentaire sont interconnectés au niveau mondial et la recherche s'effectue parmi plus de 21 millions de donneurs et près de 800 000 unités de sang placentaire pour trouver le greffon qui correspondra exactement au patient. La personnalisation est une condition impérative de la réussite de ces greffes.

Pour d'autres pathologies, un certain nombre de recherches se sont orientées vers la fabrication de lignées cellulaires à partir de donneurs présentant des caractéristiques immunitaires fréquentes ; ces lignées déjà préparées en laboratoire et dirigées dans différents types cellulaires pourraient être utilisées pour de la thérapie régénératrice. On s'éloigne de la médecine personnalisée à proprement parler et la prise de traitements immunosuppresseurs serait sans doute nécessaire. Il s'agit plutôt de thérapie ciblée. Néanmoins cette piste est très prometteuse car elle est beaucoup moins coûteuse que celle de la préparation à façon pour chaque patient, elle permet de disposer de lignées cellulaires de qualité standard, et elle est enfin immédiatement utilisable. Cette piste vers une médecine ciblée de « régénération » ou de « réparation » cellulaire est donc à envisager avec beaucoup d'attention ; outre la validation scientifique de sa pertinence, il faudra être vigilant sur deux points essentiels : le consentement du donneur de cellules et la nécessité du traitement immunosuppresseur.

II. LE DOMAINE DE LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE CONSTITUTIONNELLE

L'Agence de la biomédecine est compétente dans le domaine de la génétique médicale constitutionnelle,

c'est-à-dire l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne, héritées de ses parents ou acquises à un stade très précoce du développement embryonnaire. Ces caractéristiques sont ensuite transmissibles à la descendance. Il faut bien distinguer cette génétique constitutionnelle de la génétique somatique qui étudie les caractéristiques génétiques d'une tumeur. En effet, les tumeurs sont constituées de cellules dont l'ADN diffère de celui du patient en raison de la maladie. Les caractéristiques de la tumeur sont différentes du patrimoine génétique de la personne et ne sont pas transmissibles à la descendance. L'étude de la génétique somatique est au cœur de la prise en charge personnalisée des personnes atteintes d'un cancer mais elle n'entre pas dans le champ de compétences de l'Agence de la biomédecine.

L'examen de génétique est réalisé sur un échantillon, de sang ou de salive par exemple, prélevé sur l'individu. C'est donc un examen de biologie. Néanmoins, cet examen présente deux particularités extrêmement importantes par rapport aux autres examens de biologie : 1° son résultat est définitif ; 2° son résultat peut avoir des conséquences sur l'ensemble de la famille. Ces deux particularités expliquent l'encadrement particulier de la prescription et de la réalisation de cet examen posé par les articles 16-10 à 16-13 du code civil.

A. L'examen de génétique, un examen adapté à différentes situations de la personne

Pour mieux comprendre les liens entre médecine personnalisée et génétique médicale, deux notions importantes doivent être bien comprises :

1° L'homme n'est pas « tout génétique », le développement d'un homme et sa santé font interagir des facteurs génétiques propres à chaque personne et des facteurs environnementaux dans des proportions variables selon les situations et les pathologies. Ainsi il n'est pas rare que dans des familles dont les membres sont porteurs d'un gène de prédisposition à une maladie, certains développent la maladie, d'autres ne la développent pas ou bien la développent sous une forme très atténuée.

2° Il existe des anomalies génétiques mais en revanche il n'existe pas de génome « normal » ou « parfait ». En l'état actuel des connaissances scientifiques, on considère que chaque être humain est porteur en moyenne d'une centaine de variants génétiques. Ces variants ne sont pas tous pathogènes, parfois deux variants peuvent s'équilibrer ou se neutraliser et amener ainsi à une situation « normale ». En outre les combinaisons peuvent varier selon les origines des patients et l'analyse de l'histoire familiale de chacun doit être faite avec soin avant de tirer la moindre conclusion, des résultats obtenus « en population » ne pouvant en aucun cas être simplement transposés à une analyse réalisée sur un individu.

Deux contextes différents selon l'état du patient : symptomatique vs. asymptomatique

L'examen de génétique peut être prescrit dans deux contextes totalement différents. Dans certains cas, la personne sur laquelle est réalisé l'examen présente des symptômes faisant évoquer une maladie, il s'agit d'une personne symptomatique, le test sert alors à réaliser le diagnostic de la maladie.

Dans d'autres cas, le test est réalisé sur une personne qui est apparemment en bonne santé mais dont on a des raisons, essentiellement familiales, de penser qu'elle pourrait être concernée par une maladie génétique. Quatre situations doivent être distinguées, pour lesquelles l'intérêt du test pour la personne et la suite à donner à son résultat sont différents.

a) Porteur sain

Un contexte familial fait soupçonner qu'une personne apparemment en bonne santé pourrait être porteuse d'une maladie et la transmettre à sa descendance. C'est par exemple le cas de maladies liées au chromosome X (hémophilie par ex.) qui s'expriment fortement chez les hommes mais peuvent être transmises par des femmes ne présentant pas de signe de la maladie. Le test va mettre / ou non en évidence l'anomalie génétique cause de la pathologie. Si l'anomalie est présente, le risque réside dans la transmission de l'anomalie à la descendance avec en association pour certains descendants le risque de développer la maladie. Pour cette personne, l'intérêt de réaliser le test est de pouvoir bénéficier de conseil génétique en cas de projet parental.

b) Personne pré-symptomatique

Un contexte familial fait soupçonner qu'une personne apparemment en bonne santé est susceptible d'être porteuse d'une anomalie génétique qui entraînera dans le futur, de manière certaine, l'apparition d'une maladie chez elle. On parle alors de maladie à révélation tardive. L'intérêt de ce test réside, selon les maladies, soit dans la possibilité de mesures de prévention soit, lorsqu'il n'y a aucune mesure de prévention de cette pathologie, dans l'organisation au plus tôt de la meilleure prise en charge et l'absence d'errance diagnostique lorsque la maladie se déclarera.

c) Personne prédisposée à une maladie

L'examen de prédisposition est également proposé à une personne apparemment en bonne santé dont on a des raisons de penser qu'elle risque de développer dans le futur une maladie. La différence avec la situation précédente est que si l'anomalie génétique est retrouvée, on pourra en déduire une forte probabilité de développer la maladie mais pas une certitude. C'est

par exemple le cas de certaines anomalies génétiques entraînant des cancers du sein qui ont été récemment médiatisées par une actrice, porteuse du gène muté et dont la mère et plusieurs femmes de la famille étaient décédées très jeunes d'un cancer du sein. Le contexte familial est extrêmement important pour déterminer la probabilité. Pour cette personne prédisposée, l'intérêt du test réside, selon les maladies, dans la possibilité de mesures de prévention ou bien de l'organisation d'une meilleure prise en charge.

d) Personne susceptible de développer une maladie

L'examen de susceptibilité met en évidence sur une personne apparemment en bonne santé un simple facteur de risque de développer une maladie. Il s'agit d'une faible probabilité de la développer. De nombreux variants génétiques, également appelés polymorphismes, sont actuellement identifiés comme ne contribuant que très légèrement à modifier un risque de maladie. Le risque est bien inférieur à celui de la prédisposition. Ainsi les tests proposés par les firmes commerciales sur internet pour des maladies fréquentes (diabète, hypertension...) et des maladies liées au vieillissement (Alzheimer, Parkinson...) sont des tests de susceptibilité qui cherchent à mettre en évidence ce type de variants. Dans tous ces cas, l'anomalie génétique n'est ni nécessaire, ni suffisante pour développer la maladie.

De la susceptibilité au diagnostic, il y a une graduation qui va du (presque) tout environnemental au (presque) tout génétique. Chaque examen présente des risques de dérive qu'il convient de prévenir en organisant au mieux pour chaque patient la prescription du test et la restitution de son résultat. Pour les tests de susceptibilité, deux risques peuvent être facilement identifiés. Le risque principal est de faire passer le résultat test : simple susceptibilité, pour un diagnostic de maladie, avec les effets extrêmement anxiogènes que cela peut entraîner. L'autre risque est, à l'inverse, de rassurer à tort une personne qui ne sera pas porteuse du variant en cause et qui sera d'une certaine façon encouragée à se détourner des mesures de prévention de base comme l'hygiène alimentaire, la prévention du tabagisme, l'activité physique... voire de se détourner des mesures de prévention sanitaire comme les consultations régulières ou les examens de dépistage. S'agissant des examens de diagnostic, le risque principal en l'absence d'encadrement médical est celui de la mauvaise gestion de l'annonce d'un résultat positif avec un éventuel impact psychologique dévastateur : ainsi les bonnes pratiques adoptées en France prévoient que, conformément à la loi, le résultat doit être rendu par le prescripteur dans le cadre d'une consultation et qu'il ne doit jamais être adressé par la poste comme celui d'une simple analyse biologique. D'ailleurs il faut rappeler qu'il n'est jamais obli-

gatoire de prendre connaissance du résultat d'un test génétique et les dispositions relatives à l'information de la parentèle qui ont été introduites dans le code de la santé publique organisent la combinaison de ce « droit de ne pas savoir » avec la nécessaire information des proches lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées (Art. L ; 1131-1-2 du CSP).

B. Les acteurs de l'encadrement de la génétique médicale : la volonté de développer une médecine personnalisée en génétique

De nombreux acteurs institutionnels de santé publique s'impliquent pour que le développement de la génétique médicale se fasse au bénéfice des patients et en évitant les dérives mercantiles qui ont pu être observées sur internet.

Les buts poursuivis sont :

- Assurer l'utilité clinique des examens prescrits ;
- Garantir la qualité des examens (comme il a été dit plus haut, chaque examen doit être adapté à l'histoire familiale du patient) ;
- Distinguer clairement les examens de simple susceptibilité des autres examens ;
- Garantir que les examens se font au bénéfice des personnes et non pas au bénéfice de sociétés lucratives ;
- Garantir un accès équitable à cette médecine personnalisée.

Parmi les acteurs impliqués, on peut citer : la Haute autorité de santé, le ministère de la santé (pour les textes de loi et les textes réglementaires : DGS, et pour le déploiement des outils de génétique, notamment les séquenceurs, la formation des professionnels la prise en charge des patients : DGOS), les ARS (pour la rédaction des SROS génétiques), l'INCA (qui est en charge de la génétique somatique mais qui est également impliquée par la génétique médicale dans la prévention et la prise en charge du risque de cancer), l'ANSM (les tests génétiques sont des dispositifs de diagnostic *in vitro*, c'est-à-dire des dispositifs médicaux soumis au contrôle de l'ANSM), les associations de patients (de nombreuses associations de patients existent dont beaucoup sont regroupées au sein de l'Alliance maladies rares), les sociétés savantes de professionnels (Association des cytogénéticiens de langue française, Association nationale des praticiens de génétique moléculaire...), les organismes de recherche en santé, en particulier l'INSERM avec le laboratoire ORPHANET qui a développé un site sur les maladies génétiques, l'Agence de la biomédecine.

Avec ces acteurs, l'Agence de la biomédecine a participé à plusieurs actions : élaboration de l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques (pris sur proposition conjointe de la Haute autorité de

santé et de l'Agence de la biomédecine), élaboration du plan maladies rares, élaboration des schémas régionaux d'organisation des soins « génétique », implication pour favoriser le travail en réseau des laboratoires autorisés pour la génétique afin que ceux-ci développent une offre toujours plus nombreuse de tests avec une qualité croissante, agrément des praticiens de génétique, communication et information du grand public, notamment par l'ouverture d'un site internet dédié à la génétique médicale.

« L'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques. C'est pourquoi l'information, le consentement et les modalités de rendu d'un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l'étude génétique. Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et que s'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation. [...] »

Le résultat d'un examen génétique ne doit pas être directement communiqué au patient par le laboratoire de biologie médicale mais par le prescripteur. [...]

Le recours à un accompagnement psychologique doit être envisagé dans tous les cas. »

(Arrêté du 27 mai 2013)

CONCLUSION

C'est en remettant l'individu, qu'il soit donneur ou receveur d'organes, tissus, cellules, ou qu'il soit l'objet d'un examen de génétique au centre des préoccupations des acteurs de santé publique en charge de ces activités de biomédecine, que l'on pourra développer une médecine véritablement personnalisée. C'est une condition indispensable pour que la biomédecine de demain soit de qualité et qu'elle soit éthique. ■

TABLE RONDE N°3 :
LE DÉVELOPPEMENT
DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :
UNE NÉCESSAIRE ÉVOLUTION
DE LA POLITIQUE DE SANTÉ
PUBLIQUE ?

*Round Table N°3: The development
of personalized medicine: a necessary
evolution of public health policy?*

Sous la présidence de / *In the chair* :

Mme Michèle STANTON-JEAN

PROPOS INTRODUCTIF

INTRODUCTORY REMARKS

Par Michèle STANTON-JEAN (1)

À l'heure actuelle, la ligne rouge entre la science-fiction et la réalité s'amenuise. Nous devons cette situation aux avancées scientifiques et technologiques des dernières décennies qui nous font miroiter un avenir rempli de promesses pour la santé. La médecine dite personnalisée ou encore stratifiée ou de précision fait partie de ces promesses en laissant entrevoir pour la personne un raffinement des soins qui lui seront prodigués grâce à une connaissance de ses données génétiques qui permettront de lui prodiguer le bon traitement au bon moment et plus encore d'identifier ses prédispositions et susceptibilités génétiques. Le médecin qui devra être en mesure, pour ce faire, d'utiliser une foule de données complexes et de prédire le futur sanitaire de ses patients, sera-t-il bientôt un ingénieur en santé ? Serons-nous porteurs de nos génomes sur nos téléphones portables remplis de données qui permettront de diagnostiquer nos prédispositions génétiques ? Qu'en sera-t-il de nos systèmes de santé, de leur financement, de la santé publique, de la solidarité et du bien commun ? La vie privée sera-t-elle complètement anéantie par les méga-banques de données qui se constituent et qui sont partagées par plusieurs pays ?

En quoi la médecine personnalisée marque-t-elle une évolution de la politique de santé publique ? Nous savons que les définitions de la santé publique sont multiples et parfois controversées. Celle qui est proposée par l'Association des facultés de médecine du Canada est la suivante : « le volet du système de santé qui veille à la protection de la santé, à la surveillance de la santé, à la prévention des maladies et des blessures, à l'évaluation de la santé de la population, à la promotion de la santé, et à la préparation et à l'intervention en cas d'urgence sanitaire. Par ailleurs, on la définit comme la science et l'art de prévenir les maladies et de promouvoir la santé au moyen d'une action

sociétale organisée (2). » Donc, on peut constater que la majeure partie de cette définition concerne le diagnostic, la prévention et le traitement. Il devrait donc y avoir une relation étroite entre la santé publique et ce qu'il est convenu d'appeler la médecine personnalisée dont la définition est aussi controversée.

Dans cette table ronde seront abordés plusieurs des questions que j'ai évoquées au sujet de la médecine personnalisée, à savoir, entre autres, l'organisation de sa gestion et l'accès équitable aux soins. Nous pouvons aussi nous demander si la médecine personnalisée constitue un changement de paradigme dans la prise en charge médicale du patient et enfin nous interroger sur son impact sur le colloque singulier médecin-chercheur/patient.

Ce qui est certain, c'est que cette médecine exigera un travail pluridisciplinaire important. Afin de pouvoir gérer les impacts économiques, sociétaux et psychologiques de cette médecine, il faudra que les équipes incluent les sciences de la santé, les sciences sociales et humaines aussi bien que la biostatistique et l'économie, dans un rapport holistique et participatif. Il faudra aussi développer une collaboration entre tous les acteurs incluant les patients qui sont trop souvent oubliés. Rappelons-nous que la compréhension des informations fournies aux patients demande un niveau de littératie élevé. Les études faites sur le sujet démontrent que pour interpréter des informations de plus en plus complexes fournies par le médecin ou inscrites sur une ordonnance ou encore dans un formulaire de consentement, il ne suffit pas de savoir lire et écrire mais de savoir identifier, analyser et systématiser, ce qui sont des niveaux complexes de la pensée cognitive. Dans un colloque organisée par la Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme, je rappelais qu'au Canada « six adultes sur dix ne possèdent pas les compétences en littératie

(1) Michèle Stanton-Jean, Ph.D. est chercheure invitée au Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal. Elle a présidé de 2002 à 2005 le Comité international de bioéthique de l'Unesco qui a préparé le projet de Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme adoptée en 2005.

(2) Association des facultés de médecine du Canada, Manuel en ligne : Notions de santé des populations, [En ligne] : <http://phprimer.afmc.ca/inner/%C3%83%E2%82%ACproposduGuide>, Consulté le 17-01-2014.

nécessaires pour répondre adéquatement à leurs besoins en santé et en soins de santé (3) ».

Enfin, qu'en est-il de la responsabilité des uns et des autres, celle des chercheurs, des décideurs politiques et du public en général, importante question qui concerne aussi la santé publique ? Nos décideurs qui élaborent des politiques publiques doivent prendre en compte tous les développements scientifiques et technologiques dans les travaux auxquels leurs ministères respectifs sont associés. Ce qui demande un rapprochement entre le politique et la recherche, rapprochement souvent ardu à mettre en œuvre. En ce qui concerne le public, la science nous a déjà démontré les bienfaits de l'exercice et les méfaits du tabac par exemple, sans faire changer les habitudes de vie de larges pans de la population. Il en ira probablement de

même avec la médecine personnalisée. Pour leur part, les chercheurs doivent se soucier de l'impact de leur recherche et comme il se pratique souvent au Québec, réfléchir au début de leur projet sur les retombées éthiques de ce qu'ils veulent entreprendre. Une collaboration étroite entre les chercheurs et les éthiciens permet d'éviter les rapports litigieux qui se développent trop souvent entre eux.(4)

En conclusion, je dirais que cette réflexion sur la médecine personnalisée, même si elle se situe pour une large partie dans un univers encore flou, nous permet une démarche anticipatrice sur le futur de notre conception de la santé, démarche qui doit impliquer tous les acteurs. Elle nous permet aussi d'être proactifs et non seulement réactifs face à l'avenir de la gestion de notre santé. ■

(3) Conseil canadien sur l'apprentissage, *Littératie en santé au Canada : une question de bien-être*, Ottawa 2008, page 2. [En ligne] : <http://www.ccl-cca.ca/pdfs/HealthLiteracy/HealthLiteracyReportFeb2008F.pdf>

(4) Michèle S. Jean et Pierre Trudel. *La malréglementation : une éthique de la recherche est-elle possible et à quelles conditions*. Québec, Les Presses universitaires de l'Université de Montréal, 2010.

LA QUESTION DE L'ACCÈS ÉQUITABLE AU TRAITEMENT

THE ISSUE OF EQUITABLE ACCESS TO TREATMENT

Par Jean-Claude AMEISEN*,**

Quelques mots d'abord sur la médecine dite « personnalisée » qui a déjà probablement été évoquée ce matin. C'est un terme ambigu et un peu étrange puisqu'il s'agit d'une médecine ciblée, adaptée, de précision par rapport aux composantes biologiques de la personne, et que c'est un changement d'échelle : l'analyse du génome, du micro-biome, du métabolome. C'est un changement d'échelle mais c'est une démarche essentielle de la médecine. Adapter un traitement antibiotique à la résistance de la bactérie particulière qui infecte une personne, adapter les transfusions au groupe sanguin de la personne, adapter les greffes d'organe au groupe HLA de la personne, c'est une déjà une démarche de ce type même si elle ne se déroule pas à la même échelle.

Et je crois donc que, dans la question très générale de l'accès équitable aux traitements, il y a le risque, et en particulier dû au terme même de « médecine personnalisée », que l'on confonde ce qui concerne la personne – ses choix, son histoire, ses interrogations, ses craintes, sa participation aux choix diagnostique et thérapeutique – avec les composantes biologiques précises de son corps.

La médecine dite « personnalisée » n'est pas une médecine « sur mesure » qui serait faite pour la personne particulière, mais c'est une médecine moderne, donc une médecine fondée sur les preuves ; or les preuves de la médecine fondée sur les preuves sont des preuves statistiques. Donc c'est parce qu'on apparie de la manière la plus congruente possible un certain nombre de caractéristiques biologiques de cette personne à celles d'autres groupes de personnes que l'on peut lui appliquer un traitement individuel qui est

fondé sur des statistiques, c'est-à-dire sur les renseignements qu'on a obtenus sur des groupes.

Cette médecine n'apparie pas simplement des composantes biologiques d'une personne à un groupe, elle les apparie à plusieurs groupes. Un seul exemple : le séquençage du génome des tumeurs d'un patient va permettre d'apparier la tumeur à d'autres tumeurs d'autres patients pour choisir le traitement, et le génome de la personne, cette fois, permettra de l'apparier à d'autres personnes pour éviter les effets secondaires du traitement. Donc ce n'est pas simplement l'inclusion dans un groupe, c'est au fond l'inclusion dans différents sous-groupes. Et donc, un peu comme dans la tarification à l'activité, vous savez, qui envisage l'acte médical à partir de sa composante technique, je dirais que ce bénéfice considérable de voir prises en compte les caractéristiques biologiques individuelles de la personne s'accompagne du risque de faire disparaître la personne si on n'y prend garde, c'est-à-dire de croire au fond que l'on traite la personne alors qu'on est en train de s'intéresser à ses caractéristiques biologiques et aux caractéristiques qu'elle partage avec d'autres personnes. Donc il serait peut-être souhaitable de ne pas utiliser ce terme pour ne pas perdre de vue le fait que ce n'est pas de la personne qu'il s'agit mais encore une fois de ses composantes biologiques. Le deuxième point, qui est dû à cette inclusion et à ce croisement dans des sous-groupes qui fait de la personne, au fond, une espèce de mosaïque de molécules qu'il s'agit d'apparier le mieux possible, c'est le lien que vous évoquiez avec la recherche. Cette approche est d'autant plus importante, paradoxalement, vis-à-vis d'une seule personne, que le nombre de datas et de données recueillies est important, c'est-à-dire que plus on en sait sur tout le monde et plus on va pouvoir individualiser une approche biologique. Cela pose donc la question, étant donné que ces frontières deviennent de plus en plus floues, de l'accès de la personne aux informations la concernant et du respect de ses droits dans le cadre de sa participation à la

* Président du comité consultatif national d'éthique (CCNE).

** Transcription d'une intervention orale.

recherche et dans le cadre de l'accès aux retombées de la recherche. Et puis, en ce qui concerne les traitements, et on l'a vu très récemment pour le plan cancer, il y a quelques jours, les questions, encore une fois, des droits du patient et des droits de la personne qui participe à la recherche vont de plus en plus avoir tendance à devenir semblables. C'est pourquoi je crois qu'il faut repenser ce qui, d'un point de vue éthique et déontologique, a été jusqu'à présent pensé comme deux volets séparés de la personne vis-à-vis de la biologie et de la médecine.

Ces données considérables sont difficiles à interpréter. Et donc, entre ce qu'on peut recueillir, ce qu'on peut interpréter, et ce à partir de quoi on peut élaborer un traitement, il y a une distance énorme. Il y a donc là une question d'accès à la compétence médicale. C'est-à-dire, vis-à-vis de l'ensemble de ces données, est-ce que l'accès à une interprétation qui se fera au mieux des intérêts de la personne sera un accès qui sera généralisé ou au contraire très segmenté ? C'est une question qui a été posée par le comité consultatif national d'éthique il y a quelques mois dans son avis 120 qui concernait le séquençage de l'ADN du génome du fœtus, et qui posait la question au fond : que fait-on de ces données ? Droit de savoir, de ne pas savoir ? Droit de savoir ce qui est utile ou ce qui concerne simplement la singularité de la personne ? Qu'est-ce qui est de l'ordre de la singularité ? Qu'est-ce qui est de l'ordre de la médecine ? Et qu'est-ce qui est de l'ordre de ce qui est éventuellement modifiable ou qui permet une intervention ?

Et puis c'est une approche qui est de plus en plus prédictive, qui pense qu'elle est d'autant plus utile qu'elle est prédictive. Et donc : qu'est-ce qu'un accès équitable à la prédiction ? Qu'est-ce que la prédiction ? Car le fait, qui est encore une fois statistique dans la quasi-totalité des cas, consistant pour la médecine personnalisée à ranger la personne dans un groupe parce qu'elle a une probabilité chiffrée d'appartenir à ce groupe, ne concerne pas son avenir individuel, il concerne l'avenir du groupe de personnes auquel on l'a attachée mais il comporte pourtant un risque de stigmatisation ou de discrimination. Car la personne qui est en parfaite santé est susceptible éventuellement d'appartenir à un groupe dans lequel se développera une maladie. Est-ce que ce renseignement est au bénéfice de la personne ou est-ce qu'il est au contraire au bénéfice de la collectivité mais pas de la personne, voire au détriment de la personne ?

Et puis est-ce que le fait qu'il y ait certaines choses de l'avenir que l'on connaisse alors qu'on ne connaît pas la quasi-totalité du reste, n'est pas quelque chose qui restreint la liberté, qui écrase l'avenir en le ramenant aux seules données que l'on peut prévoir d'une manière statistique par rapport à l'ensemble de ce qu'on ne peut pas prévoir ?

Se pose donc la question, non seulement de l'accès équitable, mais de l'accès équitable à une prédiction

utile pour la personne et non une prédiction qui enferme la personne.

Je crois qu'il y a dans cette approche de la médecine une vraie question qui concerne cette fois le côté accès équitable et le côté exclusion mais, je dirais, qui est liée à l'approche elle-même. Je m'explique. Elle consiste au fond à remplacer, à transformer des maladies jusqu'ici fréquentes en une myriade de maladies rares, si on veut individualiser : ça veut dire que la personne n'a pas un diabète, un cancer, une maladie cardio-vasculaire mais un petit sous-groupe de ces maladies. Or, on sait, et on a l'exemple des maladies rares et des maladies génétiques rares, qu'il est très difficile de développer des thérapeutiques quand les maladies sont rares. Pourquoi ? Il y a deux types de difficultés pour l'industrie pharmacologique et les traitements : soit les maladies sont fréquentes mais les personnes sont pauvres et ne peuvent pas payer, soit les maladies sont très rares quand bien même les personnes ou la collectivité peuvent payer. Et donc il y a un vrai problème. Si on pense que c'est un avantage d'avoir des traitements à la carte pour des petits sous-groupes de personnes, eh bien, comment va-t-on faire ? Il faut repenser le modèle de développement des thérapeutiques parce que ce qu'on sait, en tout cas dans le passé, c'est que les modèles classiques ne marchent pas et que ce qui a été développé pour les maladies rares, ce sont des approches alternatives et en général d'ailleurs fondées sur la générosité publique ou sur les collectivités et non pas sur le mode d'approche habituel du développement.

Deuxième question : Si on veut donner le traitement le plus efficace et avec le moins d'effets secondaires à un sous-groupe particulier de personnes, ça veut dire qu'un autre sous-groupe ne pourra pas bénéficier avec autant d'avantages du même traitement.

S'il n'y a pas de traitement parfaitement adapté à ce deuxième sous-groupe de patients, qu'est-ce qu'on fait ? On les exclut du traitement parce que le traitement n'est pas optimal ou on leur donne quand même ? Si on les exclut parce que le traitement n'est pas optimal, il y a un problème d'accès équitable au traitement. Et si on considère que ce n'est pas grave et qu'on leur donne quand même, à quoi ça sert-il de faire des sous-groupes puisque, de toute façon, on va donner le même traitement à des personnes qui sont dans un groupe plus large ? Il y a donc ici une vraie question qui est liée à la démarche et pas simplement au contexte.

Dernier point : Vous l'évoquiez, il y a toute une série de maladies dont les facteurs de susceptibilité ne sont pas liés aux composantes biologiques particulières de la personne à sa naissance, mais sont liés à des facteurs environnementaux, à des facteurs sociaux, à des facteurs économiques, à des facteurs culturels : les déterminants socio-économiques de la santé ; le rapport de l'OMS de 2008, de Amartya Sen et de Michael Marmot est un de ces exemples. Et donc je crois qu'à

focaliser exclusivement, y compris en rendant un grand service, au fond, l'attention sur ce qui est visible à l'intérieur du corps d'une personne, on risque d'oublier, si on n'y prend pas garde, l'ensemble des facteurs extérieurs qui, indépendamment de la composition biologique de la personne, vont jouer un rôle dans le développement. Lorsqu'on reviendra plus tard examiner ce qui se passe dans le corps de la personne, on en verra l'effet, mais les causes sur lesquelles on peut agir sont autour et précèdent de loin l'inscription des modifications biologiques dans le corps.

Les deux millions d'enfants dont la défenseure des droits de l'enfance signalait qu'ils vivaient sous le seuil de la pauvreté, c'est un problème de santé publique, c'est un problème de développement des maladies, d'espérance de vie, et d'espérance de vie avec une bonne qualité de vie, un problème qui est totalement indépendant des caractéristiques biologiques particulières de ces enfants.

Donc, je crois que la question de l'accès équitable, pas seulement aux traitements, mais aussi à la prévention, à la préservation de la santé, doit, en ce qui concerne la médecine qu'on appelle « personnalisée », se penser dans un contexte plus large plutôt que de chercher des

réponses *a priori* à une démarche de la médecine, aussi fantastique ou prometteuse soit-elle, faute de quoi on risque d'oublier les autres facteurs. C'est pourquoi je crois que réinstaller, ce que vous évoquiez, la pensée, la réflexion sur une médecine qui se veut individuelle, personnelle et, au fond, qui concerne plusieurs milliards de personnes différentes dans un contexte général de médecine, de santé publique et de solidarité, est sans doute quelque chose d'essentiel, plutôt que de segmenter toutes les approches de la médecine en se demandant comment faire en sorte que l'accès soit équitable.

Pour vous donner un exemple, si l'on sort des frontières de notre pays ou de l'Europe ou de l'hémisphère nord, la question de l'accès équitable aux traitements d'une manière universelle s'est posée dans un contexte très différent et a amené un certain nombre de démarches dans le contexte du SIDA. Dans le contexte de la médecine dite « personnalisée », le même type de questions : brevets, modes d'accessibilité, assurance maladie, couverture sociale se poseront, et je crois qu'il faut penser à la fois ce cadre et la manière dont on l'adapte de la manière la plus précise possible pour des approches nouvelles de la médecine. ■

L'ORGANISATION ET LA GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTÉ À L'ÉPREUVE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

THE IMPACT OF PERSONALIZED MEDICINE ON THE ORGANIZATION AND OPERATION OF THE HOSPITAL

Par **Isabelle POIROT-MAZÈRES***

RÉSUMÉ

La généralisation de la médecine personnalisée devrait entraîner diverses adaptations institutionnelles au sein de l'hôpital, en estompant les clivages entre la recherche, les soins et la prévention, et en organisant les compétences professionnelles et les actions pertinentes en fonction du parcours de soins/santé du patient. Elle doit conduire aussi au renforcement de la spécialisation des services et des praticiens hospitaliers, en particulier en matière de génétique, qui doivent intégrer tant l'organisation des établissements que la formation des professionnels. En revanche, les cadres juridiques existants, aspects normatifs de la relation de soins dans lesquels s'inscrivent les droits et les obligations des professionnels de santé et des patients, ne peuvent que rester les mêmes, sous réserve d'aménagements ponctuels, notamment au soutien d'un patient devenu acteur et expert de sa propre santé.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Établissements hospitaliers, Droits et responsabilités des patients, Caractéristiques génétiques et biologiques, Parcours de soins.

* Professeur de droit public, Institut Maurice Hauriou - Université Toulouse 1 Capitole.

SUMMARY

The generalization of personalized medicine should bring about various institutional adaptations within the hospital, blurring the divisions between research, care and prevention and organising professional competence and pertinent action according to the patient's healthcare delivery pathway. It should also lead to reinforcing the specialization of hospital departments and practitioners, in particular with regard to genetics, which should be included in the organization of the hospitals and the training of the professionals. On the other hand, the existing legal framework, normative aspects of the care relationship within which the rights and obligations of the healthcare professionals and the patients fall can only remain the same, subject to temporary adjustments, such as in support of a patient who has become the actor and expert of his own health.

KEYWORDS

Medicine personalized, Hospitals, Patient rights and responsibilities, Genetic and biological characteristics, Health care delivery pathway.

« **C**e qui se conçoit bien s'énonce clairement, et les mots pour le dire arrivent aisément », formule fameuse de Nicolas Boileau (1) que

(1) N. Boileau, *L'art poétique*, 1674.

tout juriste ne peut que reprendre à son compte. Or, il faut bien le dire, à cet égard, c'est une impression préalable de malaise que donnent les premières approches de la médecine personnalisée. Mais soit, prenons la MP comme elle nous est présentée ici et là, singulièrement dans un rapport récent de l'*European Science Foundation* (2), dans ses 4 P, « 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 » (3), et la dualité qu'elle recèle : médecine de précision, médecine de prévision. L'une comme l'autre se devant d'intégrer au-delà des données génétiques et biologiques l'environnement et les comportements, dans une appréhension forcément globale du patient, de l'organisme à l'individu en situation, appelé de surcroît à être acteur de son traitement, voire de sa propre santé.

À l'analyse, aucun de ces aspects n'est réellement inédit et les établissements, les services comme les praticiens et les patients en connaissent, en fonction des pathologies, certaines des applications, des plus techniques (recours aux plateformes de génétique) aux plus englobantes (soins de support...) en passant par l'implication des patients (éducation thérapeutique). La prise en charge des cancers, des maladies rares, mais aussi celle des maladies chroniques, sont en l'espèce cas d'école et sans doute paradigmes pour le futur de la médecine (4). S'agit-il donc de questionnements marginaux ou précurseurs d'un droit commun ? Comment la médecine personnalisée, ainsi conçue, et ses différentes manifestations sont-elles appréhendées au sein des hôpitaux (le sont-elles seulement, réserve faite de quelques établissements) ? « Nouvelle culture du soin » pour les praticiens, sera-t-elle aussi pour les hôpitaux cette révolution par d'aucuns annoncée ? Avis partagés, en tous les cas pour l'instant. Les hôpitaux semblent être en position d'expectative, seule une minorité ayant amorcé le virage de la médecine personnalisée, comme l'analyse dans six États européens l'étude PwC et HOPE, avec toutefois des différences de déploiement (5). Et quelles adaptations, quelles transformations suppo-

sent-elles dans l'organisation des services et la prise en charge hospitalière des patients ?

Ce que l'on perçoit des évolutions en cours se résume en deux constats : si la généralisation de la médecine personnalisée devrait entraîner de notables adaptations institutionnelles, notamment en estompant les clivages entre la recherche, les soins et la prévention (II), elle ne saurait s'inscrire, sous réserve d'aménagements ponctuels, notamment s'agissant des droits et des obligations des patients et usagers, que dans les cadres juridiques existants (I).

I. CONTINUITÉ NORMATIVE

Si la médecine personnalisée est appelée à bouleverser dans l'avenir tant la pratique médicale que le système de soins, elle n'en est pour l'instant qu'à ses balbutiements et à des ébauches d'aménagements matériels et organisationnels. Surtout, les discours autour des mutations en cours ne doivent ni laisser accroire que tout est à réinventer dans le système de soins, ni occulter la nécessaire pérennité des cadres juridiques existants que cette nouvelle modalité de soigner et de prendre en charge ne saurait qu'infléchir dans leurs applications. Symptomatique à cet égard est le titre du rapport provisoire du 22 janvier 2014 (6) qui n'en envisage aucunement les enjeux juridiques. En fait, tous les mécanismes et règles nécessaires à l'exercice de cette médecine sont déjà en place et n'auront qu'être adaptés, qu'il s'agisse de la *définition du cadre juridique des soins* (A) ou de la reconnaissance, inscrite dans les textes et désormais dans les services hospitaliers, du *rôle cardinal du patient* dans la gestion de sa santé et/ou de sa pathologie (B).

A. Permanence du cadre juridique des soins

Il serait faux de croire que tout ici va changer du seul fait des bouleversements technologiques et partant, diagnostiques et thérapeutiques, liés au décryptage du génome ou à l'usage de la biologie. Non seulement ceux-ci ont été anticipés quant aux risques qu'ils présentent sur le plan éthique par la formulation de grands principes intangibles, mais le statut même du patient au sein des établissements de soin et de recherche comme les régimes juridiques des activités biomédicales n'ont en l'espèce aucune raison d'être entièrement bouleversés. Le même constat s'impose s'agissant des modalités de prise en charge hospitalières par lesquelles la médecine personnalisée peut parfaitement s'exercer.

(2) Rapport "Personalised Medicine for the European Citizen towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM)", évoqué dans l'étude de faisabilité de la saisine sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » (MM.A. Claeys et J.-S. Vialatte), OPESCT, 13 février 2013, p.12.

(3) *Ibid.*

(4) Cf. Les maladies rares, une voie pour la santé de demain, (Dir. I. Poirot-Mazères et P. Gimènès), LEH Edition, 2015.

(5) Cf. *La médecine personnalisée dans les établissements de santé européens*, Etude PwC et HOPE, 2012.

(6) *Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*, Rapport de MM. Alain Claeys et J.-S. Vialatte, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, n° 306 (2013-2014) - 22 janvier 2014

1. Pérennité des régimes existants

La médecine personnalisée ne modifie pas le statut juridique du patient et à cet égard, la personnalisation ne vaut que sur le plan médical. Elle n'entraîne en elle-même nulle conséquence sur la qualification des liens juridiques entre médecin et patient, singulièrement au sein des structures publiques. Loin de toute personnalisation de ces liens, le patient d'un établissement public de santé reste, en vertu de règles précises et constantes et quelles que soient les variations de sa prise en charge hospitalière, en simple consultation ou en hospitalisation, usager d'un service public administratif, en situation légale et réglementaire de droit public. La médecine personnalisée ne modifie pas plus la nature des relations dans un cadre libéral, médecine de ville ou établissement privé, relations contractuelles dont les éléments sont fixés depuis longtemps. Les transformations portées par la médecine personnalisée ne changent pas davantage la position du patient-sujet dans les recherches biomédicales, telle que définie par les articles L.1121-1 et suivants du CSP (7), ni les cadres juridiques des activités fondées sur l'examen des caractéristiques génétiques : ils sont tracés depuis plusieurs années par les lois Bioéthique et c'est évidemment dans leurs limites et possibilités que s'inscrit le recours à la médecine personnalisée comme aux techniques qui y président (singulièrement la définition stricte des finalités médicales ou scientifiques – comme celle des conditions de réalisation).

Le même constat s'impose s'agissant des modalités de prise en charge hospitalières, par lesquelles la médecine personnalisée peut parfaitement s'exercer.

2. Confirmation des différentes modalités de prise en charge

L'identification des prédispositions ou des pathologies liées au patrimoine génétique a longtemps supposé des technologies sophistiquées seules permises aux grands centres hospitaliers, tel n'est plus le cas aujourd'hui. Pour bon nombre d'affections, l'examen est quasiment de routine et les tests devenus très faciles d'accès, certains même en accès libre. Loin de l'« exceptionnalité » souvent évoquée lorsque l'on parle de la médecine personnalisée, les tests les plus anciens vont progressivement être considérés comme de droit commun, entrer dans les laboratoires de ville, sans tarification spécifique, laissant l'innovation aux grandes plateformes.

(7) Les nouvelles dispositions de la loi Jardé, n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, en encadrant notamment les recherches observationnelles, devraient simplement faciliter le développement de la médecine personnalisée dans sa vocation préventive-prédictive en permettant d'analyser dans leur environnement et comportements de vastes cohortes de patients.

Au-delà, ce sont les modalités même de la prise en charge des patients qui devraient demeurer : hospitalisation pour les traitements les plus délicats ou les pathologies les plus rares et, de plus en plus, hospitalisation à domicile ou soins de ville pour les maladies chroniques mais aussi pour le cancer. Rappelons que d'ores et déjà, beaucoup de traitements anticancéreux et de thérapies ciblées sont pris sous forme orale, à domicile, dans le cadre d'un parcours associant hospitalisations et consultations. Cette modalité de traitement s'accompagne d'un suivi téléphonique au moins hebdomadaire du patient par des infirmiers mais aussi de l'implication des médecins généralistes et des structures de ville (8). Cela nécessite, nous y reviendrons, une acculturation à un parcours de soins hors hôpital, l'un des aspects appelé, comme le recours à la télé-médecine, à se développer.

B. Consécration du rôle d'acteur du patient

La loi du 4 mars 2002 visait à construire la relation médicale sur un nouveau paradigme, celui du patient partenaire, celui du patient acteur, capable de comprendre, apte à décider, responsable aussi. Le texte consacre ainsi, en les portant au niveau législatif, les droits fondamentaux des personnes malades et des usagers du système de santé. La médecine personnalisée, si elle s'inscrit dans le corpus existant, notamment dans les principes qui gouvernent la relation médicale comme la gestion des données, devrait conduire à en renforcer ou adapter les applications.

1. Le renforcement des droits induit par les développements de la médecine personnalisée

Sans reprendre ici ce que suppose la personnalisation sur la teneur de l'information ou la formulation du consentement du patient, forcément plus strictes et denses, notons simplement que là encore, les praticiens comme les patients atteints de cancer ou de maladies rares pratiquent quotidiennement l'exercice de ces droits en contexte spécifique, celui des informations génétiques et des traitements ciblés. Régime *ad hoc* donc, aux garanties renforcées. En revanche, des adaptations vont s'imposer dès lors qu'au sein de cette relation s'interpose fréquemment un tiers scientifique, via les analyses génétiques et biologiques et leur interprétation, expert dont les liens avec les patients comme les obligations singulières devront être encadrés.

Inédite est également l'évolution des régimes de responsabilité qui se profile derrière la personnalisation et ses dimensions préventive-prédictive, et dont

(8) Dispositifs en voie de généralisation, Cf. Les Plans Cancer, notamment 2014-2019.

devront aussi répondre les hôpitaux selon les régimes de droit commun et sur les fondements classiques de la faute et, certainement, du risque. Des questionnements surgissent sur l'éventualité d'une responsabilité démultipliée des médecins du fait de l'effacement de la frontière entre prévention et soins et sur l'émergence d'une responsabilité en lien avec les stratégies préventives proposées, « effet boule de cristal ». Comme le relevait le Centre d'Analyses Stratégiques à propos de la médecine prédictive, sollicitée pour des maladies polygéniques et/ou polyfactorielles, la responsabilité des praticiens pourrait changer de nature en s'attachant alors à la pertinence du calcul du « surplus de risque » et à la détermination d'une stratégie pour y faire face, « affaiblissement du diptyque diagnostics/traitements curatifs au profit du couple probabilités de survenue/stratégies de prévention » (9). Au-delà des droits du patient, la médecine personnalisée devrait conduire à conforter les régimes juridiques en vigueur en deux domaines clés : celui des collections d'échantillons biologiques humains et celui des données génétiques. Dans l'un et l'autre cas, se posent pour les établissements hospitaliers concernés matériellement, le problème du stockage et de la conservation, et juridiquement celui du droit d'accès et de l'utilisation, à appréhender sur de longues périodes. Le séquençage à haut débit accentue ces questionnements et en suscite d'autres en lien avec la prédiction et la prédisposition. À cet égard, beaucoup s'accordent à défendre le maintien « d'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 » (10).

2. L'implication nécessaire du patient dans la prise en charge de sa santé

En consacrant les droits des patients quelles que soient les modalités, actuelles et futures, de leur prise en charge, le Code de la santé publique les place dans le même temps sous une triple exigence, caractéristique des évolutions de la relation médicale mais aussi du rapport aux soins et à la santé : celle de la participation du patient aux décisions qui le concernent (L.111-4, al.1. CSP), de son investissement dans les traitements et de la responsabilisation (L.1111-1 CSP). Ces exigences sont constitutives des nouvelles formes de médecine, singulièrement dans l'implication requise du patient dans la gestion de sa patholo-

gie et dans la prévention au travers de la régulation de ses comportements délétères (11). De fait, la médecine personnalisée suppose aussi la participation du patient (le 4^e P), qui se doit d'être un acteur de sa santé. Cela suppose qu'il reçoive en permanence une claire information, adaptée tout au long de sa maladie et de son cheminement dans le parcours de soin (12). Au-delà des questionnements éthiques que ne manquent pas de susciter ces appels et d'ores et déjà diverses obligations à la responsabilité active, des dispositifs sont en place pour associer étroitement le patient aux traitements et à leur gestion au long cours. Mécanismes de *disease management* entérinés par l'Assurance maladie et surtout éducation thérapeutique. Cette forme de participation a été reconnue et réglementée par les textes (13), elle a conduit à des aménagements hospitaliers appelés à être des modèles pour la médecine personnalisée, tout en laissant dans l'ombre certaines questions juridiques (comme les responsabilités et leurs régimes) qui devront être clarifiées.

Si les aménagements induits par la personnalisation de la médecine sur les aspects normatifs de la relation médicale devraient être facilement envisagés dans les cadres juridiques en vigueur, réserve faite de quelques modulations, les institutions de soins elles-mêmes devraient subir de plus profondes transformations.

II. ADAPTATIONS INSTITUTIONNELLES

Parce qu'elle est tout à la fois personnalisée – via les caractéristiques génétiques et les marqueurs biologiques – et personnelle car appelée à prendre en compte les divers aspects, mêmes exogènes, de l'affection (prise en compte des comportements, de l'environnement, développement de l'épigénétique...),

(11) Commission de l'éthique en science et en technologie, Soins de santé personnalisés, Document de consultation, Québec, mai 2012, préc. p.27-28 : « Grâce aux SSP, le patient pourra désormais connaître ses prédispositions génétiques à certains problèmes de santé. Il lui sera souvent possible de diminuer ses risques d'en souffrir grâce à des comportements préventifs recommandés : changement dans les habitudes de vie (alimentation, activité physique, etc.), médication préventive et dépistage préventif périodique. Or, si le patient est averti des risques qu'il court et qu'on lui donne les moyens de les réduire, on est susceptible de lui attribuer une plus grande part de responsabilité individuelle dans l'apparition de ses problèmes de santé ».

(12) Cf. parmi les conclusions du rapport *Personalised medicine in European hospitals*, PwC and HOPE, 2011 : « How we manage our personal health and lifestyle are not only difficult habits to modify but also play a key role in our susceptibility to disease and disease management. Swinging the pendulum from treatment to prevention and from illness to wellness will be essential to implement a consumer-focused culture ». « Work with patients to educate them about the need to proactively manage their own health and commit to wellness programs and the benefits that some programs have derived from putting them into practice ».

(13) L.1161-1 et s. D.1161-1 et R.1161-3 et s. CSP.

(9) Bien plus « si les connaissances scientifiques évoluaient très rapidement, il faudrait clarifier les limites de la responsabilité médicale dans le cadre de la détermination de stratégies de prévention de pathologies absentes, s'inscrivant dans un temps long et impliquant le comportement individuel du patient » « Médecine prédictive : les balbutiements d'un concept aux enjeux considérables », La note d'analyse, octobre 2012, n°289, p.6.

(10) Étude de faisabilité de la saisine sur *Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée*, OPESCT, préc. p.36.

cette nouvelle forme de médecine ne peut qu'entraîner des modifications dans l'organisation des établissements comme de l'offre de soins, dans le suivi des patients, la conduite des recherches ou l'exploitation des médicaments. À cet égard, des modèles de prise en charge existent dans le champ des maladies rares ou du cancer que les associations appellent d'ailleurs à suivre. Que la médecine personnalisée demeure pour longtemps encore marginale, selon une approche de médecine orpheline, ou qu'elle se développe rapidement comme approche de droit commun, les changements n'auront pas la même ampleur. Ils devraient en revanche garder les mêmes axes, qui doivent guider les évolutions au sein des établissements de santé. La médecine personnalisée est construite tout à la fois à *partir du patient* et de ses spécificités en tant qu'organisme biologique saisi dans sa singularité (A), et *autour de lui*, dans sa réalité globale, dans son individualité et celle de son parcours de vie (B).

A. Spécialisation

Les caractéristiques génétiques et biologiques du patient étant au point de départ de la démarche, cette médecine exige d'emblée une forte spécialisation des services et des praticiens hospitaliers, que doivent intégrer tant l'organisation que la formation des professionnels.

1. L'organisation des soins

Qu'il s'agisse de poser le diagnostic ou fixer le traitement, la médecine personnalisée suppose des installations dédiées et des praticiens aguerris.

a) L'accès aux tests comme traitements ciblés devrait se structurer puis se décliner via les plateformes de génétique. D'ores et déjà, l'Inca a identifié 28 centres laboratoires de génétique somatique et organisé par divers financements le fait que tous les patients puissent voir leurs prélèvements envoyés sur une des plateformes, quelle que soit leur région (14). Il s'agit d'un phénomène dynamique, ouvert à de plus en plus de patients, mais qui ne pourra perdurer efficacement, selon l'avis de tous, qu'en changeant d'échelle avec les approches à haut débit (séquençage et hybridation génomique comparative).

Cela suppose, singulièrement au sein des CHU, de nouvelles générations d'instruments et de techniques informatiques, outils innovants « dont la mutualisation est une nécessité », et qui « vont modifier en routine les démarches de diagnostic génétique » (15). La gestion de la masse d'informations obtenues va exiger

aussi de nouvelles organisations, plus concentrées et linéaires, – ainsi en génétique, des banques d'ADN jusqu'au lit du patient –, à sécuriser dès lors que les données vont circuler entre les mains de divers intervenants et être conservées en de multiples lieux (16).

b) Hyperspécialisation donc, qui entraîne aussi la singularisation parallèle de l'offre de soins et de son organisation. Car si les installations sont en place et en voie de développement pour une médecine personnalisée dans le domaine de l'oncologie et des maladies rares, elles sont appelées à connaître un développement exponentiel avec l'entrée dans le champ de cette personnalisation des maladies chroniques (17) mais aussi infectieuses (18). L'organisation des soins et l'implantation territoriale doivent être adaptées à ces nouvelles modalités et, à cet égard, quelques points critiques de la prise en charge ont été identifiés, notamment dans les recommandations pour le 3^e Plan Cancer : les délais de diagnostic et de prise en charge et l'accès aux technologies et médicaments innovants. Ces mêmes préoccupations sur l'égal accès à l'innovation sont partagées par le LEEM dans sa contribution au Plan Cancer 2014-2018 (19). De fait, l'un des défis majeurs de la médecine personnalisée est et sera d'en garantir l'accès à tous conformément au principe d'égalité qui gouverne la relation médicale comme l'organisation territoriale des soins et le fonctionnement des établissements au titre du service public hospitalier.

Il s'agira d'organiser l'accessibilité à ces techniques dans le cadre de la gradation territoriale des niveaux

(16) Étude de faisabilité, *ibid.* p. 38-39. Cf. également Commission de l'éthique en science et en technologie, préc. p. 28-29 : « En somme, il est difficile d'anticiper comment les données génétiques seront gérées dans le futur (Nuffield, 2003), que ce soit dans le domaine public des hôpitaux et des cliniques ou dans le domaine privé des pharmacies et des laboratoires d'analyse. Chose certaine, le développement des SSP générera une quantité importante d'information génétique qui sera détenue par différents acteurs, principalement sur support informatique. Il importe donc de réfléchir dès aujourd'hui à la manière d'organiser ce processus afin de permettre une gestion éthique des données génétiques (Royal Society, 2005a). »

(17) Étude de faisabilité, p. 23-24.

(18) *Ibid.* p. 24 : « 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 ».

(19) « Une égalité d'accès aux molécules innovantes doit être promue. Avec la révolution de la médecine personnalisée induite par les thérapies ciblées, un système équitable et solidaire doit assurer au patient : qu'il aura accès au meilleur traitement pour son cancer, quel que soit son lieu de résidence, et où qu'il soit traité ; que son traitement sera pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, indépendamment de l'hôpital qui le lui aura prescrit, et quelle que soit sa situation financière personnelle ; qu'un accès précoce aux nouvelles thérapies sera favorisé par des programmes tels que les ATU nominatives et de cohortes ; qu'un système de contrôle de la qualité de la prescription de ces thérapies innovantes assurera sa pérennité en évitant tout type d'abus » (p. 15).

(14) En 2012, plus de 60 000 nouveaux patients ont bénéficié de tests de génétique moléculaire pour leur tumeur.

(15) Plan Maladies Rares, p. 7. Étude de faisabilité de la saisine sur *Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée*, OPESCT, préc. p. 38.

de soins et de leur articulation. De fait, les techniques les plus sophistiquées comme les innovations thérapeutiques dans le cadre de la thérapie génique ou cellulaire, à l'instar des soins très spécialisés, restent liées à des pôles d'expertise et organisées aux niveaux interdépartemental ou régional, en s'appuyant sur les activités de formation et de recherche (cardiologie interventionnelle, neurochirurgie, grands brûlés, greffes...). Les plateformes de génétique moléculaire des cancers sont ainsi implantées au niveau régional ou national. Est prévue à cet égard la création d'un centre de référence d'intérêt national en mesure d'effectuer une analyse génétique globale grâce à des séquenceurs à très haut débit de troisième génération, avec des moyens d'analyse et de stockage importants (20).

L'accessibilité implique aussi que la qualité et la rigueur de l'expertise soient garanties. Les plateformes sont ainsi appelées à entrer dans une démarche d'accréditation, au plus tard en 2016, selon la norme ISO 15189, conformément à l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. Démarche essentielle qui doit à terme concerner tous les établissements et être partagée par tous les praticiens. Bien d'autres aspects retiennent l'attention et devront évoluer, comme notamment les délais de traitement des tests et les conditions de transport des échantillons...

Au sein des établissements, les adaptations structurelles et fonctionnelles dans les équipements, l'organisation des services, le recrutement et les compétences des personnels, comme les rapprochements entre activités génétiques, biologiques, radiologiques, d'imagerie et décisions thérapeutiques, pourraient se traduire par l'élaboration de nouveaux types d'autorisations. Mais tout ceci exige aussi la spécialisation des personnels.

2. De la formation des professionnels à l'émergence de nouveaux métiers en santé

a) Les transformations de la pratique médicale ne parviendront aux patients que si les praticiens en sont au fait, singulièrement les médecins traitants, portes d'entrée dans le système. Se pose ainsi de façon aiguë la question de leurs compétences à faire face à ces mutations. *C'est par leur formation et leur information* que sera garantie aussi l'égalité entre tous les patients, en tous points du territoire, évitant l'errance diagnostique qui marque certains parcours. Le développement des soins personnalisés conduit en effet à modifier en profondeur la pratique médicale. Les praticiens vont disposer d'informations plus complètes mais aussi plus complexes

à déchiffrer. Leurs compétences sont appelées à évoluer autour de deux exigences ainsi décrites par la Commission de l'éthique en science et en technologie, évoquant la « complexification de la pratique médicale » : « D'abord, sur le plan de l'utilisation des outils de SSP, qui exigent la maîtrise d'une quantité importante d'informations complexes, il faudra : connaître les tests existants ; être capable de juger quel test est approprié pour différents patients et pour différentes situations cliniques ; être capable d'interpréter les résultats de ces tests et l'information sur le risque et savoir intégrer cette information dans la décision quant au choix d'une thérapie ». Au-delà, les médecins, dans leur rôle de conseil auprès du patient, devront être capables « de transmettre à celui-ci certaines connaissances sur les tests de façon compréhensible et accessible et l'assister dans une démarche de prise de décision. Des compétences semblables seront requises de la part d'autres professionnels de la santé, notamment les infirmières et les pharmaciens, qui seront aussi appelés à jouer un rôle-conseil auprès du patient ou à contre-vérifier les ordonnances médicales » (21). Or il semble que pour l'instant, ici comme ailleurs, les médecins n'aient qu'une connaissance parcellaire des nouveaux outils à leur disposition, notamment des tests génétiques.

Plus généralement, comme le relève l'OPESCT, une adaptation des études médicales s'impose, intégrant la maîtrise des outils nouveaux et de la lecture des résultats qu'ils livrent, notamment en génomique. Il faut en effet que des médecins sachent interpréter et utiliser ces données cliniques. La voie sera aussi celle du développement professionnel continu. D'autres mesures sont préconisées afin que puisse être atteint le niveau d'expertise requis : la généralisation d'outils diagnostiques informatisés, logiciels d'aide à la décision ; la vulgarisation et la simplification des résultats communiqués par les laboratoires d'analyse ; le recours par les praticiens, en particulier les médecins traitants, à des spécialistes-conseils.

b) Plus encore, les innovations en cours ouvrent la voie au développement voire à l'émergence de nouveaux métiers, en relation avec la santé mais distincts des professions de soins. Déjà le *Rapport relatif aux métiers en santé de niveau intermédiaire « Professionnels d'aujourd'hui et nouveaux métiers : des pistes pour avancer »* (22) invitait à cerner le champ des nouveaux métiers en santé, intégrant « les professions de santé *stricto sensu* et les professions au service de la santé ». Les enjeux du séquençage haut débit appellent à la formation de bioinformaticiens, biostatisticiens et autres ingénieurs du vivant, dotés de « compétences en microélectronique, en dispositifs de transfert données,

(20) A. Claeys, 21 janvier 2014, Examen du rapport sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » présenté par M. Alain Claeys et M. Jean-Sébastien Vialatte.

(21) Document de consultation sur les soins de santé personnalisés, préc. p.21.

(22) L. Hénart, Y. Berland, D. Cadet, janvier 2011.

en traitement de celles-ci ». La formation interdisciplinaire est essentielle, et les double cursus sciences-santé devraient se multiplier : pharmacien clinique, lien entre laboratoires et praticiens ; pharmacien-ingénieur ; bioinformaticien, biomathématicien... signe aussi de l'effacement de frontières classiquement admises et de l'imbrication des activités et des services. L'enjeu est ici crucial, car si le prix des équipements les plus sophistiqués baisse, le capital humain tend à devenir la ressource rare et coûteuse, notamment sur les plateformes de génétique. Les besoins sont multiples et les savoir-faire particulièrement requis dans la phase pré-analytique des tests, difficilement automatisable (réception, traitement des échantillons, enregistrement...) comme dans la phase d'analyse des résultats qui exige des experts pointus et l'élaboration de modèles d'algorithmes nouveaux. Cette même médecine appelle, au vu des risques, à la formation généralisée de conseillers en génétique, déjà inscrits dans le Code de la santé publique (23). Elle devrait voir aussi l'intervention de nouveaux professionnels, en lien avec les différentes étapes du parcours du patient, type coordonnateurs de soins, nouveau métier évoqué par le Plan national Maladies rares et qui conduit à évoquer la nécessaire globalisation de la prise en charge induite par la médecine personnalisée.

B. Globalisation

Cette nouvelle médecine est aussi une nouvelle pratique qui conduit d'une part à une intrication progressive des activités et des structures, par effacement des distinctions traditionnelles entre soin, prévention et recherche, et d'autre part, à l'intégration des compétences et des actions structurant de la sorte le parcours du patient.

1. Intrication des activités

La médecine personnalisée brouille les frontières et efface les distinctions classiques : par la stratification et la spécialisation des traitements, elle conduit à rapprocher soins et recherche, par la prédiction qu'elle induit et l'impératif de prise en charge globale qu'elle exige, elle associe soins et prévention, de telle sorte que c'est la structuration même des services hospitaliers comme leur statut qui sont appelés à évoluer. C'est là une constante des différentes politiques publiques de santé, et que l'on trouve ainsi formulée dans les Recommandations pour le Troisième Plan Cancer : ce « doit être l'occasion de simplifier l'organisation de la lutte contre le cancer pour en renforcer l'efficacité et permettre les interactions entre la recherche, la prévention et les soins ». Or, le système de santé fonctionne pour l'instant sur des clivages pré-

cis qui déterminent des régimes juridiques et des aménagements institutionnels distincts, singulièrement ceux de la santé publique et/ou de l'action sociale, que cette nouvelle pratique oblige à repenser.

a) *Soins et prévention*. D'ores et déjà, d'aucuns annoncent la disparition de la frontière entre prévention et soins résultant de la lecture du génome et de la découverte de certaines prédispositions. Sur le plan hospitalier, cela suppose une prise en charge précoce et globale, intégrant les facteurs comportementaux et environnementaux, ce qui va nécessairement influencer sur la formation et l'information des personnels mais aussi l'organisation des services. Les praticiens ne pourront faire l'impasse sur les approches préventives, l'éducation du patient, les structures devront mettre en place des services et des consultations spécialisées au sein des hôpitaux, renforcer celles qui existent déjà. La prise en charge devra aussi se déployer à l'extérieur, via des relations avec la médecine de ville mais aussi les organismes sociaux, les associations de patients, être relayée par des filières de santé articulées sur les pathologies. Pour l'instant, la prévention ne semble pas être la priorité des établissements de santé et seuls certains ont inséré ces évolutions qui font de la prévention l'un des axes de la médecine, en proposant des approches qui englobent la nutrition et la promotion de l'activité physique. Comme le souligne l'étude HOPE-PwC, « ce constat peut s'expliquer par l'existence d'autres relais de communication encourageant déjà les citoyens à gérer leur capital santé et à adopter un mode de vie sain (campagne nationale, conseils des professionnels de santé intervenant en premier recours) » (24).

b) *Soins et recherche*. La relation continue entre soins et recherche, soutenue par une volonté politique réaffirmée, conduit à mettre en place de nouveaux modèles d'organisation et de financement de l'innovation. D'abord, au-delà de l'existant, des partenariats systématiques s'imposent entre les établissements de recherche et de soins et les industriels, promotion dans le cadre de la R&D des partenariats public-privé, mais dans une vigilante appréciation des rôles et engagements de chacun (25). Ensuite, les innovations en

(24) Préc. p.5.

(25) A. Paci, B. Bleton, D. Haggiag Mazeau, A. d'Ussel, *Médecine personnalisée et cancer : organiser et financer l'accès à l'innovation*, avril 2012, p.120 et s. : « Du côté des établissements de santé, ces partenariats supposent une « taille critique » et une organisation en mesure d'entrer dans une collaboration à part égale aussi bien avec des acteurs industriels de taille mondiale qu'avec des PME de biotechnologies innovantes. L'inégalité est flagrante entre des établissements de santé, ayant même une importance nationale voire internationale, et les grands groupes pharmaceutiques internationaux qui disposent de moyens financiers considérables. Mais cette industrie attend beaucoup des hôpitaux. De leur côté, les établissements de santé ont maintenant besoin d'un soutien financier qui les aide à investir dans des infrastructures et du matériel de pointe. La spécialisation de certains centres en études cliniques devrait permettre d'aller dans ce sens, tout en rééquilibrant les partenariats (...). Pour que les partenariats publics-privés soient satisfaisants pour tous ses acteurs, il faut établir des échanges clairement structurés en amont qui promeuvent une logique « donnant-donnant ».

(23) L.1132-1 et R.1132-1 CSP.

cours impliquent de renforcer le *continuum* recherche-soins en développant la recherche translationnelle. Pour ce faire, il s'agit de favoriser les synergies entre établissements de soins, universités, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologies. Cette mobilisation de tous les acteurs passe en premier lieu par un soutien systématique aux collaborations institutionnelles. Déjà le rapport du professeur Grünfeld soulignait l'importance de développer une politique de sites sur lesquels seraient présents des chercheurs, des cliniciens, des ingénieurs, ce que reprennent les Recommandations pour un troisième Plan Cancer en juillet 2013 (26). L'objectif est ainsi de promouvoir des organisations polarisées (comme les pôles de recherches et de formation promus par la loi n°2013-660 du 22 juillet 2013 *relative à l'enseignement supérieur et à la recherche*, les centres d'investigation clinique pluridisciplinaires, mais aussi les regroupements sur site type clusters (SIRIC, cancéropôles, génopôles...) et réticulées. De fait, comme le note le LEEM « le nouvel environnement de l'innovation est désormais constitué de réseaux structurés et internationaux entre entreprises du médicament, partenaires académiques et hospitaliers, sociétés de biotechnologies : des écosystèmes fluides et collaboratifs », dont le cœur se constitue « stratégiquement autour des grands campus universitaires, des centres de recherche, des pôles de compétitivité ». Les CHU sont dans ce contexte appelés à jouer un rôle majeur, sous réserve toutefois que soient clarifiées les modalités de financement des activités innovantes, situées ainsi entre recherche et soins. Car « c'est un fait, la médecine personnalisée brouille les lignes entre le financement de la recherche fondamentale (EPST, universitaire) et celui de la recherche clinique, voire du soin » (27). Il sera aussi difficile à cet égard de faire l'économie d'une réflexion sur le statut et le financement des Centres de ressources biologiques (28).

2. Intégration des actions

Dernier aspect à évoquer lorsque l'on tente de cerner les incidences de la médecine personnalisée en matière hospitalière, tout doit être conçu autour du patient, ce qui suppose, outre de mobiliser le patient lui-même, d'intégrer toutes les actions de santé au sein d'un schéma de santé ou de programmes de soins personnalisés et de promouvoir divers outils en ce sens.

(26) « Spécialité d'interface, la recherche translationnelle a toute chance de s'épanouir dans des sites où coexistent, avec une masse critique suffisante, structures de recherche fondamentale et activités cliniques de cancérologie. Les 8 SIRIC qui répondent à ces critères, parce qu'ils réunissent sur un même site des équipes de recherche multidisciplinaire et des cliniciens, ont été labellisés et aidés financièrement », *Recommandations pour le troisième Plan Cancer*, Rapport J.-P. Vernant, juillet 2013, p.39.

(27) A. Paci, B. Bleton, D. Haggiag Mazeau, A. d'Ussel, préc. p.128, p.143 et s.

(28) *Ibid.* p.144.

a) *Personnalisation des parcours et individualisation de la prise en charge.* Il en est déjà ainsi dans le cas des cancers ou des maladies rares, qui livrent à cet égard des modèles pour une future médecine personnalisée. De l'identification de l'affection jusqu'à l'après guérison, les parcours et les suivis sont balisés et encadrés, les actions coordonnées et divers professionnels, aux différents stades de la maladie, de l'hôpital au domicile, sont appelés à collaborer : des services hospitaliers au médecin traitant, des spécialistes de la pathologie au psychologue, de l'ergothérapeute à l'esthéticienne. La démarche est résolument pluridisciplinaire et multiprofessionnelle, dans le souci d'appréhender le patient dans sa complexité, l'affection dans la multiplicité de ses répercussions, et le traitement dans la diversité de ses exigences, curatives mais aussi de bien-être et de soulagement psychique. Les soins de support accompagnent ainsi les thérapies les plus sophistiquées. Bien plus, le patient est saisi dans le *continuum* de sa vie quotidienne, à l'instar de ce que réalisent les programmes personnalisés de soins et de l'après-cancer. Conçus pour mieux coordonner la prise en charge avec les médecins et les autres intervenants de ville, ils sont désormais un élément constitutif du dispositif d'autorisation des établissements de santé. La prévention devient cardinale, qu'elle anticipe le mal ou conforte la rémission. Le suivi thérapeutique s'appuie sur l'accompagnement social comme sur la prise en considération de l'activité professionnelle.

Cette personnalisation du parcours, si elle devient le droit commun de la médecine, s'accompagnera de l'individualisation des prises en charge. Celle-ci s'entend d'une démarche thérapeutique globale mais aussi préventive, définie à partir non seulement des caractéristiques génétiques et des prédispositions mais également des facteurs comportementaux et environnementaux. Englobant toutes les dimensions de la santé individuelle, tout en s'inscrivant dans une logique de santé publique, mobilisant toutes sortes de compétences, de la bioinformatique ou chronothérapie à l'épidémiologie, cette approche conduit à modifier en profondeur le système de prise en charge.

b) *Pluralité des moyens.* La médecine personnalisée appelle par essence le développement des réseaux, filières et autres centres de référence, selon des schémas de prise en charge initiés dans les domaines de l'oncologie et des maladies rares (29), et encouragés par la directive 2011/24/EU du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé

(29) Instructions n° DGOS/PF2/2013/ 306 du 29 juillet 2013 relative à la structuration des filières de santé maladies rares prévues par le plan national maladies rares 2011-2014; n° DGOS/PF2/2013/308 du 29 juillet 2013 relative à l'évolution de la prise en charge des personnes atteintes de maladie rare dans le cadre du plan national maladies rares 2011-2014.

transfrontaliers (30). Au-delà, devraient se généraliser les métiers d'interface, comme celui d'infirmier coordonnateur, et certains instruments être utilisés « en routine » : tous ceux de la e-santé, outils de la télémédecine, mais aussi dossiers permettant le partage et l'échange des informations médicales sur le modèle du « dossier communicant » de cancérologie ou des « cartes personnelles de soins et d'information de maladies rare ».

Pour tout ce faire, une urgence : assurer la transition numérique de l'hôpital (31), ce qui n'est pas le moindre des défis dans des institutions qui se remettent à

peine de la marche forcée à l'informatisation et au repositionnement des services portés notamment par la T2A. L'égal accès aux soins personnalisés passe donc par la modernisation et l'interopérabilité des systèmes d'informations, encore non réalisées en France, afin, tout à la fois, de partager et échanger les données du patient sur tout le territoire, faciliter l'accès des soignants aux dispositifs d'aide à la décision clinique, et constituer des entrepôts de données pour produire de nouvelles connaissances, un Big Data qui devra être structuré et protégé par des systèmes robustes et fiables. ■

(30) L'article 12 prévoit que « la Commission aide les États membres à créer des réseaux européens de référence entre prestataires de soins de santé et centres d'expertise dans les États membres, en particulier dans le domaine des maladies rares ».

(31) Cf. *Programme Hôpital numérique, La politique nationale relative aux systèmes d'information hospitaliers, 2012/2017* ; *Programme Territoire de Soins numérique*, 3 décembre 2013 ; *Rapport d'activités 2013*, DGOS, janvier 2014.

TABLE RONDE N°4 : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : LES CHEMINS D'ÉVALUATION AU REGARD DU DROIT POSITIF

*Round Table N°4: Personalized
medicine: assessment pathways in relation
to positive law*

Sous la présidence de / *In the chair* :
M. Bruno GAUDEAU

LA GESTION DES DONNÉES DE SANTÉ DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

MANAGING HEALTH DATA IN THE CONTEXT OF PERSONALISED MEDICINE

Par **Emmanuelle RIAL-SEBBAG***

RÉSUMÉ

L'acquisition et l'utilisation des données de santé sont au cœur des nouvelles procédures de recherche médicale et de stratégies thérapeutiques et donc de la médecine personnalisée. Cependant, leur réutilisation soulève de nombreux enjeux juridiques et de gouvernance, non seulement au regard de l'actualité juridique européenne, mais également concernant leur propriété ou encore la production en masse de données grâce aux objets connectés.

MOTS-CLÉS

Données personnelles, Médecine personnalisée, Régime juridique, Gouvernance.

SUMMARY

Generating and using health data is at the heart of new medical research procedures and therapeutic strategies such as personalised medicine. However, reuse of such data raises many legal and governance issues, not only in the light of new European legal proposals but also concerning their property or their massive production through connected devices.

* Docteur en droit de la santé
Chargée de recherches UMR 1027, INSERM / Université de Toulouse.

KEYWORDS

Personal data, Personalised medicine, Legal framework, Governance.

S'il est régulièrement fait référence aux données de santé dans le cadre de la prise en charge médicale, il convient toutefois de s'interroger sur l'adéquation de cette acception au regard du droit. C'est à la loi informatique et libertés (1) qu'il revient de nous renseigner sur le contenu des données de santé. Ces dernières ne sont pas à proprement parlé définies, la loi y fait référence (2) en leur attribuant premièrement des critères, et deuxièmement un régime juridique. Les données de santé sont ainsi reconnues comme personnelles à partir du moment où un lien d'identification (comme un code) a été conservé et qu'il est possible de ré-identifier la personne dont sont issues les données (3). Le guide des professionnels de santé édité par la Commission informatique et libertés (4) (CNIL) donne plus de détails

(1) Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée.

(2) Plusieurs articles traitent des données de santé sans préciser en déterminer la nature.

(3) Loi 78-17, article 2.

(4) Guide des professionnels de santé, CNIL éditions, 2011 consultable à : http://www.cnil.fr/fileadmin/documents/Guides_pratiques/CNIL-Guide_professionnels_de_sante.pdf

quant à ce qu'il faut entendre par données de santé. C'est une définition extensive qui y est proposée et qui comporte 4 catégories de données : les données médicales (traitement, diagnostic, prévention), les données médicales et administratives provenant du système de santé (systèmes d'information hospitaliers, sécurité sociale), les données de recherche et les données de santé publique (épidémiologie, évaluation). Les données ainsi couvertes par la loi vont bien au-delà des données purement médicales et englobent des données recueillies également dans le contexte social. C'est le même esprit qui domine la révision actuelle de la directive européenne relative à la protection des données personnelles (5) puisque le projet de règlement définit pour la première fois les données de santé comme celles « Relatives à la santé physique ou mentale d'une personne, ou à la prestation de services de santé à cette personne » (6). Au-delà de la protection offerte par le droit français, il faut noter que l'utilisation des données personnelles est réglementée par de nombreux textes européens dont l'objectif est avant tout de protéger les individus sources des données et de leur conférer un certain nombre de droits (7).

Quant à leur régime juridique, ces données de santé sont considérées comme des données sensibles (8) (ces données révèlent l'intimité de la vie privée d'un individu et leur utilisation à mauvais escient pourrait porter atteinte à leurs droits fondamentaux) et, de ce fait, relèvent d'une interdiction de traitement de principe (9). Bien évidemment, ce principe souffre d'exceptions permettant leur utilisation dans l'intérêt de la personne elle-même ou encore dans l'intérêt de la santé publique. Le consentement individuel et l'information (10) du sujet sont des conditions permettant de lever l'interdiction, ainsi que la conduite de recherches sous réserve du respect de dispositions spécifiques et de procédures (11). Dans tous les cas, le

traitement des données doit être justifié et doit répondre aux principes suivants : le principe de finalité (les données doivent répondre à un usage déterminé et légitime) ; le principe de pertinence des données (seules doivent être traitées les informations pertinentes et nécessaires au regard des objectifs du traitement) ; le principe d'une durée limitée de conservation des informations, le droit à l'oubli (les informations doivent être conservées pendant une période déterminée) ; le principe de sécurité et de confidentialité des données (les professionnels de santé sont tenus à la garantie d'une obligation de sécurité entraînant le respect de leur obligation de tenir les informations venues à leur connaissance pendant leur exercice confidentielles) ; le principe du respect des droits des personnes (droit d'information, de rectification, d'opposition, de non opposition à la transmission de données personnelles couvertes par le secret médical dans le cadre de données transmises pour la recherche). Parmi ces données de santé, la loi française confère un régime particulier (12) aux données biologiques identifiantes traitées dans le cadre de la recherche (13). Pour ces dernières, un consentement éclairé et express est requis aux fins d'autorisation du traitement (14). Ces données de santé et leur régime pourraient trouver à être réinterrogés face à l'émergence de la médecine personnalisée. Cette dernière fait l'objet de nombreuses définitions scientifiques au sein de la littérature. Une étude (15) en a fait une analyse exhaustive pour en dégager la proposition suivante : « la médecine personnalisée vise à améliorer la stratification et le déroulé des soins de santé en utilisant des informations et des biomarqueurs biologiques au niveau des voies de la maladie moléculaire, de la génétique, de la protéomique et la métabolomique » (16). On voit dès lors se dessiner un paradoxe, puisque les approches méthodologiques de la médecine personnalisée prônent que soit utilisées des données de santé en masse, provenant de sources diverses, analysées grâce à des méthodes variées dans l'objectif d'individualiser la prise en charge (17). Ces questions liées à l'utilisation

(5) Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, Journal officiel n° L 281 du 23/11/1995 p. 0031 – 0050, en cours de révision pour devenir un règlement européen : Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (règlement général sur la protection des données) COM (2012) 11.

(6) Projet de règlement précité.

(7) Ainsi en sus de la Directive de l'Union Européenne, nous pouvons également nous référer à la Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel, 28.I.1981 qui est également en cours de modernisation, consultable à : <http://conventions.coe.int/treaty/fr/treaties/html/108.htm>

(8) Tout comme celles faisant apparaître les origines, les opinions politiques ou encore religieuses.

(9) Loi informatique et libertés article 8.

(10) Loi informatique et libertés articles 7 et 32..

(11) Loi informatique et libertés article 53 et s

(12) Loi informatique et libertés article 56.

(13) Il faut entendre ici les données génétiques, finalement données sensibles parmi les sensibles.

(14) Art. 56 précité.

(15) Schleidgen et al What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review., BMC Medical Ethics 2013, 14:55 <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55>

(16) Traduit de l'anglais : Personalised medicine seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.

(17) Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée – Office Parlementaire des choix scientifiques et techniques 22 janvier 2014, disponible à <http://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-3061.pdf>

à grande échelle de données issues d'échantillons biologiques humains ne sont pas nouvelles. Elles se sont déjà posées dans le cadre de la constitution de Biobanques (18). En effet, le respect des règles de confidentialité des données, leur codage, leur sécurité, le recueil du consentement ou encore le potentiel mésusage sont autant de questions largement commentées dans le contexte des biobanques. Ainsi, quels seraient les nouveaux enjeux qui pourraient découler du paradigme proposé par la médecine personnalisée dans le cadre de l'utilisation des données ? Bien évidemment, on pourrait de nouveau ici signaler l'augmentation des données traitées et la capacité offerte par les technologies actuelles de stocker de plus en plus de données (augmentation quantitative) de meilleure qualité (augmentation qualitative). Il faudrait également ajouter la capacité des systèmes d'information de rendre des bases de données interopérables. Il est aujourd'hui plus facile de pooler des données recueillies dans divers contextes et de les agréger pour augmenter encore le niveau d'annotation de ces données (ainsi on peut potentiellement croiser des données de registres, des données biologiques et des données cliniques). On l'aura compris, le plus grand risque réside alors dans la difficulté de garantir la confidentialité et l'intégrité des données. En effet, croiser des données qui, analysées chacune dans leur contexte ne seraient pas identifiantes, pourrait finalement augmenter la capacité d'identification de la personne à partir du moment où ces données, provenant de plusieurs sources, seraient mises ensemble. Ce risque doit dès lors être anticipé dans le cadre de la médecine personnalisée, d'une part au moment de l'acquisition des données (I) et, d'autre part, au moment de leur partage nécessaire afin de constituer ces bases de données d'origine différentes (II). Même si de nombreux textes trouvent déjà à s'appliquer et permettent de donner des réponses, de nouveaux enjeux subsistent (III).

I. L'ACQUISITION DES DONNÉES DE SANTÉ

Comme nous l'avons déjà souligné les données peuvent provenir de sources diverses et en particulier des dossiers patients (données cliniques, données biologiques ou encore d'imagerie). Afin de constituer ces bases de données, les chercheurs (19) vont utiliser la

(18) Les Biobanques sont « des espaces structurés (infrastructures) qui ont pour objet de stocker, d'organiser, d'utiliser et de mettre à disposition des échantillons biologiques ainsi que les données qui y sont associées afin de réaliser des recherches scientifiques ou des soins », E. Rial-Sebbag, Implications juridiques des nouvelles formes de gouvernance en biotechnologie : l'exemple des biobanques utilisées en recherche, Thèse Doctorat 2009, p.10.

(19) Pour la plupart, les médicaments issus de la médecine personnalisée sont encore au stade de la recherche. Il existe à ce propos certaines controverses sur les produits qui constituent ou non des médicaments personnalisés (voir étude Florence Taboulet).

plupart du temps des données rétrospectives (déjà recueillies à d'autres fins) et vont les mettre ensemble afin de bénéficier de la puissance statistique et du nombre de données suffisant leur permettant de mettre en œuvre la stratification des patients selon leur profil. Cette opération soulève dès lors plusieurs types d'enjeux.

Premièrement, il revient aux chercheurs de faire face à des enjeux de faisabilité technique et scientifique. En effet, pour permettre la réutilisation de ces données à d'autres fins, il est nécessaire que les programmes informatiques le permettent et surtout que les bases aient été constituées *ab initio* comme pouvant être interopérables, c'est-à-dire qu'elles parlent le même langage. Il est ainsi nécessaire de mettre en œuvre ces techniques par anticipation sous peine de devoir engager des fonds et des moyens humains de grande envergure pour permettre l'utilisation de données poolées dans le cadre de la médecine personnalisée.

En second lieu, la mise en œuvre de ces bases de données à très grande échelle soulève des enjeux de gouvernance. En effet, dès la constitution de la nouvelle base de données, il convient de savoir quels objectifs scientifiques la base devra remplir, et ainsi il conviendra de décider quel est également son degré d'ouverture vers la communauté scientifique. À l'heure actuelle la tendance est au partage de données (20) et il revient donc de se donner les moyens de rendre effectif ce partage par la mise en œuvre de politiques internes. Devront être ainsi envisagés le degré d'ouverture des bases de données, les moyens proposés pour recevoir les demandes d'accès à ces données ou encore leur envoi de manière à garantir leur sécurité et leur intégrité.

Enfin, la réutilisation de données engage des enjeux de protection des personnes. Dès lors que les données continuent d'être qualifiées de données personnelles (21), des mesures devront être prises d'une part pour garantir la confidentialité (22) et la protection de la vie privée, et d'autre part pour permettre aux personnes sources de pouvoir contrôler l'usage (les usages) futur(s) de leurs données dans de nouveaux contextes. Le droit n'est pas en reste concernant l'encadrement de la constitution de ces bases de données. En effet, plusieurs textes internationaux ont tenté de résoudre ces questions, soit afin de garantir les droits des différents acteurs (23), soit afin de standardiser les pra-

(20) Le terme le plus souvent utilisé est celui de Data-Sharing, voir infra.

(21) Rappelons que des données même codées continuent d'être qualifiées de personnelles dès lors que le lien avec l'identité de la personne source est conservé.

(22) Notamment à travers le respect du secret professionnel.

(23) Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé, Washington, 2002 disponible à <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/d1/> ; Directive n° 96/9/CE du Parlement européen et du Conseil, du 11 mars 1996 concernant la protection juridique des bases de données disponible à <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31996L0009:fr:HTML>

tiques (24). Pour ne prendre, ici, que l'exemple de la protection des participants aux bases de données, l'ensemble des textes nationaux et internationaux rappelle que doit être respectée l'autonomie de la volonté. En effet, les données personnelles de santé ne peuvent être utilisées sans que la personne dont elles sont issues n'ait clairement exprimé son consentement. La forme du consentement pouvant alors varier, soit que ce dernier soit présumé, et alors seule une information est requise de la part du professionnel de santé et le sujet doit formuler son opposition s'il souhaite s'opposer au traitement (25) ; soit qu'un consentement formel soit exigé, ce qui est généralement le cas des opérations de recherche utilisant des données génétiques (26). Remarquons que ces exigences engagent donc les responsables de traitement des données à délivrer toutes informations utiles aux participants leur permettant d'exercer ces droits. Ceci implique notamment que, lorsque les données sont utilisées pour une autre finalité que celle pour laquelle le consentement avait été initialement donné, une information spécifique soit réalisée pour ce nouveau traitement et pour les nouvelles utilisations.

Ainsi, si l'acquisition des données doit se conformer aux exigences juridiques déjà posées par les textes, des initiatives plus pratiques sont venues compléter le paysage pour assurer un partage « éthique » des données personnelles de santé.

II. LE PARTAGE DES DONNÉES DE SANTÉ

Le principe sous-jacent du partage des données est celui de la réutilisation des données (changements de finalité du traitement). Les arguments généralement avancés pour encourager ce partage de données sont le bien commun et l'efficacité (27). En effet, il paraît être de bon sens que le partage de données, répondant aujourd'hui à un impératif méthodologique, participe à la production de connaissances. Il est également souhaitable que les investissements réalisés dans la création de base de données puissent servir à la mise en commun et permettent d'éviter que les études soient faites plusieurs fois. Cet intérêt pour le partage

a fait l'objet de plusieurs initiatives internationales, la première venant d'institutions finançant la recherche et la seconde venant d'organismes de recherche.

Afin de soutenir l'effort du partage, plusieurs organismes de recherche, agissant en tant que financeurs, ont signé une prise de position commune visant à promouvoir le partage de données de recherche afin d'améliorer la santé publique (28). 17 organismes se sont engagés à soutenir ce partage parmi lesquels l'INSERM, le National Institutes of Health (NIH) américain ou encore la Bill et Melinda Gates Foundation. Ces financeurs se sont entendus pour promouvoir un meilleur accès aux données et une meilleure utilisation de ces données reposant sur 3 principes fondateurs : l'équité, l'éthique et l'efficacité. L'équité implique que dans le partage des données soient reconnues les contributions de chaque chercheur, de ceux qui ont généré les données et de ceux qui vont les utiliser. L'éthique encourage le respect de la vie privée des participants (c'est d'ailleurs plus un impératif éthique que réellement un encouragement) tout en encourageant que les données soient partagées au bénéfice de la santé publique. Enfin l'efficacité vise à accroître la qualité et la valeur des données dans le sens d'une utilisation optimale des données déjà recueillies et dans le souci d'éviter toute duplication inutile.

Une seconde initiative émane d'organismes de recherche et s'adresse principalement à la recherche en génomique. Au cours de l'année 2013 a été créée la « Global alliance for Genomic and Health » (29) qui se définit comme une coalition internationale d'organismes de recherche visant à promouvoir le partage de données de santé et de données cliniques dans le cadre de la recherche en génomique. Environ 170 organisations sont membres de cette alliance qui, pour la France, concerne essentiellement l'Institut national du Cancer et le Consortium international des maladies rares. L'objectif de cette coalition est de faciliter le partage de données en créant des outils communs tant techniques que juridiques ou éthiques (30). Afin de promouvoir un partage responsable des données génomiques, les institutions ont produit un « Livre blanc » (31) sous forme de texte fondateur. Ce document énonce les principes sur lesquels repose l'action

(24) OCDE, Lignes directrices relatives aux biobanques et bases de données de recherche en génétique humaine (BGH), 2009 disponible à : <http://www.oecd.org/ft/sti/biotech/lignesdirectricesrelativesauxbiobanquesetbasesdedonneesderechercheengenetiquehumainebg.htm>

(25) C'est le cas du recueil de données dans le cadre du soin, Loi informatique et libertés article 32 précité.

(26) Loi informatique et libertés, art. 56 précité.

(27) Jane Kaye, The tension between data sharing and the protection of privacy in genomics research, *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:415-31. doi : 10.1146/annurev-genom-082410-101454. Epub 2012 Mar 9.

(28) Sharing research data to improve public health, *Lancet* (Published Online January 10, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(10)62234-9).

(29) <http://genomicsandhealth.org/>

(30) Le groupe de travail en charge de ces questions travaille notamment sur la mise en œuvre d'un code de conduite pour le partage des données. En ce sens, voir, BM Knoppers, JR Harris, I Budin-Ljøsne, ES Dove, .A human rights approach to an international code of conduct for genomic and clinical data sharing, *Hum Genet.* 2014 Feb 27. [Epub ahead of print].

(31) <http://genomicsandhealth.org/files/public/White%20Paper%20June%203%20final.pdf>

de ce groupe : le respect, la transparence, la responsabilité, l'inclusion, la collaboration, l'innovation et enfin la souplesse. Ainsi, ce n'est que sur la base de ces 7 principes que se trouve justifié un partage de données respectant l'équilibre de l'ensemble des valeurs en présence.

Malgré l'émergence de ces diverses initiatives de terrain, un certain nombre de questions restent en suspens qui devront être envisagées dans un futur proche.

III. LES NOUVEAUX ENJEUX

La médecine personnalisée a déjà fait l'objet de nombreuses études nationales (32) et internationales (33). Si la question de la protection des données de santé y est régulièrement envisagée, en revanche un certain nombre d'enjeux nouveaux n'ont pas encore été traités alors qu'ils se révéleront cruciaux lorsqu'il sera temps de mettre en pratique l'utilisation de données à grande échelle pour les besoins de la médecine personnalisée. Nous avons identifié trois séries d'enjeux auxquels les chercheurs et les pouvoirs publics seront confrontés dans le futur.

1. Une première série de questions va se poser dans le cadre de l'application du futur règlement européen relatif à la protection des données. En effet, et sous réserve que ce règlement soit adopté en l'état, la proposition envisage d'imposer de nouvelles obligations (qui pèseront d'ailleurs sur les organismes plutôt que sur les agences de protection des données) en lien avec la protection de la vie privée. Notamment, il est proposé que soit adopté le principe de « *Privacy by design* ». Selon la proposition de règlement la *Privacy by design* est « Le fait de concevoir et de mettre en œuvre des moyens techniques et organisationnels appropriés et proportionnés afin que le traitement respecte les exigences du règlement et assure la protection des droits de la personne concernée » (Art. 23 prop. Règlement). Le maître mot est ici encore celui de l'anticipation des risques d'atteinte à la vie privée. Parmi les outils permettant la mise en œuvre de cette co-construction éthique et technique se trouve l'évalua-

tion d'impact pour la vie privée (Privacy impact assessment). Cette auto-évaluation consiste en l'obligation « de mise en œuvre d'une évaluation des risques pour la vie privée tout le long du traitement en cas de risques spécifiques » (ex. +de 5000 sujets sur 12 mois, données de santé, recherche en santé) (art 33-32a prop. de Règlement). Ces propositions reposent principalement sur des systèmes d'auto-évaluation qui devront être pris en charge en interne, soit par le responsable du traitement, soit par l'officier de protection des données. Les implications pour la recherche pourraient être importantes puisque ces acteurs devront dorénavant obligatoirement exister au sein des structures (ce qui n'est pas le cas aujourd'hui) et les risques devront être anticipés, ce qui suppose que des méthodologies d'évaluation de ce type de risques soient en place.

2. Une autre série de questions devrait rapidement se poser autour des enjeux de propriété des bases de données. En effet, le développement de ces grandes bases de données au service de la médecine personnalisée ne sera pas l'exclusivité du monde académique. Il y a fort à parier que le secteur privé ne sera pas en reste dans le développement de cette recherche basée sur les données. Cette coexistence des secteurs public et privé devrait elle aussi être anticipée et favorisée sous l'angle des partenariats public privé (PPP). Ces modalités de collaboration largement développées dans le secteur de l'innovation sont pensées sous l'angle d'une approche « gagnant-gagnant » permettant d'assurer une collecte des données respectueuse des droits des personnes et une valorisation des résultats respectant l'ensemble des contributeurs. À défaut de cette mise en œuvre responsable, le secteur privé pourrait développer des stratégies commerciales et individuelles ou le monde académique faire de la rétention de données, ce qui conduirait inexorablement à des phénomènes de captation de l'un ou l'autre secteur.

3. Enfin, de nouvelles modalités de recueil des données de santé sont en train de se profiler que l'on pourrait qualifier de recueil systématique. Deux phénomènes peuvent aujourd'hui être mis en évidence : d'une part les entrepôts de données et d'autre part les données recueillies par le biais de capteurs. Dans le premier cas, les établissements de soins mettent en œuvre un recueil systématique de données de patients au sein d'entrepôt de données qui sont des espaces plus ou moins organisés. Le recueil se fait de manière systématique à partir des données collectées dans le dossier patient, ce qui permet donc de recueillir des données en masse. On l'aura compris, la question du consentement est ici cruciale car si ces données sont avant tout entreposées pour le soin, les chercheurs veulent pouvoir y avoir accès notamment pour permettre de faire de la stratification de sujets pour la médecine personnalisée. Or si les personnes consentent tacitement à ce que leurs données soient utilisées

(32) Magazine Sciences et santé INSERM, n°14, 2013, dossier Médecine personnalisée, les promesses du sur mesure, <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/medecine-personnalisee-les-promesses-du-sur-mesure>

(33) EUROPEAN COMMISSION, Brussels, 25.10.2013, SWD(2013) 436 final, COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Use of 'omics' technologies in the development of personalised medicine, European Alliance for Personalised Medicine, INNOVATION and PATIENT, ACCESS to PERSONALISED, MEDICINE, 2013, disponible à <http://euapm.eu/wp-content/uploads/2012/07/EAPM-REPORT-on-Innovation-and-Patient-Access-to-Personalised-Medicine.pdf>

pour un objectif thérapeutique, il faut également s'assurer de leur accord pour utiliser ces données à d'autres fins, des fins de recherche, ce qui suppose que tous les moyens pour recueillir leur volonté soient en place dès l'entrée dans l'établissement de santé. Les questions posées par le recueil de données via des capteurs sont assez différentes. Aujourd'hui, les capteurs peuvent être utilisés dans de nouveaux contextes, ils constituent d'ailleurs un outil biotechnologique en plein développement. Ces capteurs sont situés sur une partie du corps, recueillent des données physiologiques qu'ils peuvent transmettre à un serveur (via un smartphone par exemple) situé, ou pas, dans un établissement de soins. Ces données sont utiles pour le suivi en temps réel du patient à partir du moment où des mesures de prise en charge efficaces (lecture en temps réel également, par du personnel formé et compétent) sont également prévues. Il s'avère que toutes les données transmises ne sont pas, à l'heure actuelle, utiles ou nécessaires. Ces données sont recueillies en masse, grâce à l'outil, mais ne sont pas toutes exploitées et exploitables. L'Union Européenne s'est déjà préoccupée de cette question en adoptant une stratégie sur ce que l'on appelle l'e-santé qui devrait être suivie d'initiatives de régulation (34).

Les progrès technologiques exponentiels auxquels se trouve confronté le monde de la recherche doivent avant tout se faire sur la base du bénéfice pour le patient et sur celle du respect de ses droits. La donnée

de santé, nous l'avons vu, ne peut plus s'envisager uniquement à un instant T mais doit faire l'objet d'une protection tout au long de son cycle de vie. Dans ce contexte, il convient donc d'identifier les bonnes questions pour essayer de répondre à ce double objectif. En effet, la technologie n'est pas par essence risquée mais elle n'est pas non plus par essence bénéfique. Cette balance doit donc se réaliser à travers une correcte identification des risques pour la vie privée mais aussi en tenant compte de l'acception contemporaine de la vie privée. Cette notion est en train de se transformer, notamment sous l'influence des réseaux sociaux, ces éléments devant donc être pris en compte par les pouvoirs publics dans leur effort de régulation. Quant à la médecine personnalisée, les enjeux soulevés par les différentes contributions institutionnelles sont par trop souvent centrés sur l'individu et le respect de ses droits (non-discrimination par ex.). Il semblerait que cette vision doive être complétée car si, bien évidemment, les enjeux individuels de la médecine personnalisée sont de taille (notamment quant à la prise en charge médicale), il ne faudrait pas occulter dans le futur les enjeux de santé publique qu'elle ne manquera pas de soulever. En effet cette dernière développera des traitements sur mesure mais aura également un grand impact en termes de prévention, voire de prévention précoce des maladies. En effet, les résultats d'études de biomarqueurs pourront permettre de repérer rapidement et de prévenir l'apparition des maladies. La médecine personnalisée devenant dès lors, au-delà d'une prise en charge individuelle, un outil de santé publique par excellence dont il faudra également évaluer les enjeux. ■

(34) http://ec.europa.eu/health/ehealth/key_documents/index_en.htm

MÉDECINE PERSONNALISÉE ET PRODUITS DE SANTÉ

PERSONALIZED MEDICINE AND HEALTH PRODUCTS

Par Florence TABOULET* et Blandine JUILLARD-CONDAT**

RÉSUMÉ

La « médecine personnalisée » constitue une des innovations majeures récentes de la prise en charge des patients. Nous nous interrogerons sur le concept d'individuisation du traitement pour mettre en évidence que le « sur mesure » est très courant en thérapeutique. En revanche, nous montrerons que l'interdépendance entre médicament et diagnostic compagnon qui caractérise les thérapies ciblées pose des problèmes radicalement nouveaux en termes de R&D, d'évaluation clinique, médico-administrative et médico-économique.

MOTS-CLÉS

Individuation du traitement, Développement, Essais cliniques, Mentions légales, Évaluation médico-économique.

SUMMARY

“Personalized medicine” is one of the major innovations in patient care. On the one hand, we will examine the concept of treatment individualisation to highlight that the ‘custom-made’ is already very common in therapeutics. On the other hand, we show that interdependence between drug and companion diagnostic that characterizes targeted therapies raises radically new problems in terms of R & D, clinical and medico-economic evaluation.

* Professeur, Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse Paul Sabatier, UMR 1027 Inserm.

** Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier, Université de Toulouse Paul Sabatier, UMR 1027 Inserm, CHU de Toulouse.

KEYWORDS

Treatment individualisation, Development, Clinical trials, Legal notice, Medico-economic evaluation.

A l'ère du modèle *blockbuster* succède l'ère de la « médecine personnalisée » à laquelle elle s'oppose diamétralement. En effet, les progrès thérapeutiques ne sont plus à attendre des *médicaments phares* d'un marché pharmaceutique de plus en plus mondialisé, les médicaments *de masse*, vendus chaque année par millions de boîtes et générant plus d'un milliard de dollars cinq ans après leur lancement. Les espoirs s'orientent plutôt du côté des thérapies ciblées, des médicaments choisis *sur mesure*, à partir d'indicateurs quantifiés qui résultent des caractéristiques biologiques du patient, essentiellement génétiques (1), et qui sont mis en évidence grâce à des biomarqueurs spécifiques, les diagnostics compagnons. Nous retiendrons pour ceux-ci la définition proposée par un amendement du projet de règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (2) : « tout dispositif destiné spécifiquement à sélectionner les patients présentant une affection ou une prédisposition déjà diagnostiquée qui se prêtent ou non à une thérapie spécifique au moyen d'un médicament ou d'une gamme de médicaments, et qui est essentiel dans ce processus » (3).

(1) Principalement par l'identification de la présence d'une mutation ou la quantification de l'expression d'un gène.

(2) Nous privilégions cette seconde définition car elle est plus complète et plus explicite que celle de la version initiale.

(3) Projet de résolution législative du Parlement européen. Rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (COM(2012)0541 – C7-0317/2012 – 2012/0267(COD)) du 10 octobre 2013, amendement 47 relatif au n°6.

Cette définition appelle deux commentaires :

– Premièrement, la valeur prédictive du résultat du test :

Le diagnostic compagnon est principalement un test de sélection, puisqu'il sert d'une part à identifier les patients qui seront éligibles au traitement, parce que susceptibles d'en tirer le plus grand bénéfice, et d'autre part à identifier ceux pour lesquels il faut au contraire renoncer à traiter, en raison d'un risque accru d'effets indésirables ;

– Deuxièmement, le caractère *essentiel* du lien qui unit les deux produits de santé :

Il y a en effet co-dépendance, notion bien exprimée par le terme *compagnon* : le test est conçu, et n'a de raison d'être, que pour le médicament ; à l'inverse, l'utilisation du médicament ne peut plus être envisagée sans le test, dès lors que celui-ci a montré son utilité pour optimiser le rapport bénéfice/risque pour les patients concernés.

On parle alors de « thérapie ciblée » définie comme le traitement qui n'a démontré de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon (4).

Dans un avenir que nous souhaitons très proche, l'avènement de la *médecine personnalisée* va-t-il bouleverser les étapes traditionnelles du cycle de vie du médicament, depuis sa genèse et son développement jusqu'à sa prescription et sa dispensation au malade ? Le cas échéant, les règles qui encadrent actuellement les produits de santé qui ont, rappelons-le, principalement pour origine la législation de l'Union européenne, seront-elles adaptées, et en particulier aptes à promouvoir ces innovations ?

À première vue, la « médecine personnalisée » suppose deux ruptures, deux changements majeurs :

- 1) la personnalisation du traitement, qui semble se situer aux antipodes du modèle des *médicaments vedettes*,
- 2) en raison de l'introduction du diagnostic compagnon, la nécessité de nouvelles méthodes de recherche et développement (R&D), puis d'évaluation médico-administrative en vue de la mise sur le marché et de l'inclusion dans le champ des produits remboursables, et éventuellement enfin, d'évaluation médico-économique.

Pour apprécier l'amplitude de ces transformations, nous nous interrogerons dans un premier temps sur le degré d'individuation des pratiques médicales dans le domaine de la thérapeutique. Nous entendons ici le terme *individuation* au sens de prise en compte de ce qui distingue un individu d'un autre, au sein d'une même sous-population définie sur le plan épidémiologique ou pharmaco-épidémiologique, ou plus large-

ment, au sens de prise en compte de ce qui est particulier au sein de la population générale à traiter. Cette étude mettra en évidence que la « médecine personnalisée » ne constitue pas sur ce point une révolution (I). Nous analyserons ensuite les exigences particulières qu'impose l'association test diagnostic compagnon / thérapie ciblée lors de l'évaluation clinique, médico-administrative et médico-économique, et nous nous demanderons si le cadre juridique relatif à ces produits de santé actuellement en vigueur est adéquat (II).

I. L'INDIVIDUATION EN THÉRAPEUTIQUE

L'identification et la mesure de l'individuation dans la prise en charge des patients nous amènent à distinguer, certes de façon un peu artificielle, deux côtés : l'offre, c'est-à-dire l'arsenal thérapeutique disponible en France aujourd'hui, et la demande :

- tout d'abord le *sur mesure* dans l'offre médicamenteuse, puisque plusieurs catégories de médicaments renvoient directement ou indirectement à une individuation du traitement, et puisque des règles du code de la santé publique (CSP) et du code de la sécurité sociale (CSS) organisent cette individuation,
- puis le *sur mesure* dans la demande opérée par le prescripteur pour son patient, y compris lorsque le médicament est un *produit phare*, massivement commercialisé.

A. L'individuation du côté de l'offre

1. La formulation *sur mesure* du médicament

Pendant des siècles et jusqu'à l'industrialisation du secteur pharmaceutique, les médicaments étaient préparés de manière artisanale. Ce type de fabrication perdure encore aujourd'hui sous plusieurs formes et sous différentes catégories juridiques.

La préparation magistrale est précisément définie par le fait que c'est le médecin (5) qui, moyennant une prescription médicale, en détermine la formule, c'est-à-dire la composition, pour un patient donné ; sa fabrication se fera généralement *ad hoc*, de manière extemporanée (6).

(5) Ou le cas échéant, chacun dans son champ d'activité, le chirurgien-dentiste ou la sage-femme. Pour simplifier, et parce que cela représente l'immense majorité des auteurs des prescriptions, nous utiliserons le terme de médecin pour désigner les membres des trois professions médicales habilitées à prescrire des médicaments.

(6) Article L. 5121-1 CSP.

(4) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

La préparation hospitalière requiert également une prescription médicale. Elle est préparée dans une pharmacie hospitalière, pour répondre aux besoins d'un ou plusieurs patients (7). Citons l'exemple des poches de nutrition parentérale destinées à un bébé prématuré : leur composition est définie quotidiennement, en fonction de la croissance du nouveau-né et de ses paramètres biologiques.

Dans d'autres pans beaucoup plus récents de la médecine, la personnalisation de la composition du médicament est la règle. Ainsi, en allergologie, les allergènes peuvent être préparés spécialement pour un seul individu, soit à des fins thérapeutiques soit à des fins diagnostiques, par toute personne ayant obtenu une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (8).

Enfin, parmi les produits de thérapie innovante, la plupart sont actuellement préparés spécifiquement pour un patient déterminé (9) : préparations de thérapie génique et préparations de thérapie cellulaire, autologues ou hétérologues, et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (10).

2. La prise en compte des besoins non satisfaits du petit nombre : les médicaments orphelins

Après l'échelle individuelle où les besoins particuliers d'un patient sont analysés pour y apporter une réponse tout à fait personnalisée, vient l'échelle du petit groupe de malades (11). En effet, le constat des besoins thérapeutiques non pourvus de patients atteints de maladies dites « orphelines », qui correspondent à une prévalence très faible, a amené les États à mettre en place un ensemble de mesures destinées à

accélérer la mise sur le marché de médicaments dits « orphelins ». Ainsi, pour éviter que les laboratoires renoncent à investir dans ces axes de recherche jugés non rentables en raison de la petite taille de la population cible, l'Union européenne a introduit une politique incitative en s'inspirant des modèles états-unien et japonais. La législation européenne introduite en l'an 2000 (12) concerne les médicaments destinés à des maladies graves, dont la prévalence dans l'Union européenne est inférieure ou égale à 5 sur 10 000 habitants, et pour lesquelles, soit il n'existe pas d'alternative thérapeutique, soit la rentabilité s'annonce insuffisante (13). Les mesures incitatives s'échelonnent tout au long de la vie du produit : assistance de l'Agence européenne du médicament (EMA) quant à la méthodologie du développement clinique, réduction des redevances dues à l'EMA, et monopole commercial ; en France, ce dispositif est de plus complété par des avantages en matière d'accès au remboursement et de régulation économique.

Notons que dans un rapport récent (14), l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques préconise justement que le modèle des médicaments orphelins serve à de nombreux égards comme référence pour les produits de médecine personnalisée.

3. Les restrictions relatives à la prescription : les médicaments soumis à prescription restreinte

L'arsenal thérapeutique, nous l'avons vu, ne constitue pas sur le plan juridique un bloc monolithique mais au contraire un ensemble composite de plus en plus compliqué en raison du nombre croissant de catégories, issues de règles qui ont pour source le droit de l'Union européenne et/ou le droit national. En 1992, c'est une directive européenne (15) qui a opéré une nouvelle partition des spécialités pharmaceutiques

(7) Idem.

(8) Article L. 4211-6 CSP.

(9) Article L. 5121-1 CSP.

(10) Florence TABOULET, « Les médicaments de thérapie innovante : quelles spécificités en droit pharmaceutique ? » In « L'humain médicament », QUADERNI *Communication, technologies, pouvoir*. Éditions de la Maison des sciences de l'homme. 2013, 81, p. 15-27.

(11) Faut-il envisager ici la particularité des besoins des enfants par rapport à ceux des adultes, dans la mesure où elle justifie la conception de médicaments « à usage pédiatrique », par opposition « à usage adulte » ? Nos connaissances en physiologie, en physio-pathologie et en pharmacocinétique permettent d'établir qu'il ne s'agit pas en fait des *mêmes populations* ; preuve en est que les enfants ne sont pas inclus dans les essais cliniques de médicaments « à usage adulte ». Cette catégorie de médicaments « à usage pédiatrique » n'a donc pas à être abordée dans notre réflexion sur l'individuation en thérapeutique. Notons toutefois que l'indisponibilité de médicaments adaptés à cette sous-population spécifique a conduit le législateur européen à prendre toute une série de mesures incitatives pour les laboratoires : Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004.

(12) Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, et Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

(13) Aurélie MAHALATCHIMY, Florence TABOULET, « L'accès aux médicaments orphelins dans l'Union européenne », In « Le droit de la santé publique dans un contexte transnational », *Les Études Hospitalières* co-dirigé par Anne-Marie DUGUET et Isabelle FILIPPI, Collection « Séminaire d'actualité de droit médical », Bordeaux 2010, p. 407-422.

(14) Rapport n° 306 (2013-2014) de MM. Alain CLAEYS et Jean-Sébastien VIALATTE, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », déposé le 22 janvier 2014.

(15) Directive 92/26/CEE du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain (JOCE L 113 du 30 avril 1992), dorénavant codifiée aux articles 70 à 75 du code communautaire des médicaments à usage humain, transposée à l'article R. 5121-77 CSP.

ayant notamment pour effet de limiter l'accessibilité des médicaments classés dans les catégories de « médicaments soumis à prescription restreinte ». Ainsi, pour ces médicaments, le bien-fondé de la prescription et la licéité de l'ordonnance sont désormais subordonnés :

- au respect du statut du prescripteur habilité à prescrire en raison de sa compétence validée par un diplôme, de son activité professionnelle et de son expérience – catégories des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des médicaments à prescription hospitalière, des médicaments à prescription initiale hospitalière, des médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes –,
- et/ou à la réalisation d'examens biologiques ou d'imagerie médicale et à leurs résultats, s'agissant des médicaments soumis à une surveillance particulière (16).

Par rapport aux médicaments de droit commun, ces barrières à l'accès constituent bien évidemment d'abord des verrous de sécurité supplémentaires afin que les patients pour lesquels le rapport bénéfice/risque ne serait pas satisfaisant, ne soient pas traités par ces médicaments. Mais inversement, réserver aux praticiens « experts » ces groupes de médicaments sensibles suppose en corollaire un appel à exploiter pleinement le monopole qui leur est confié. Ces restrictions à l'activité du praticien répondent à des motifs d'ordre strictement sanitaire. Elles visent à optimiser le caractère *sur mesure* de la prescription, sa pertinence, tant du côté de la qualité du prescripteur que du côté des besoins du patient, à un moment donné (17).

4. Les dérogations aux règles traditionnelles de remboursement

Si la recherche de la personnalisation du traitement émane essentiellement de règles du code de la santé publique, d'autres règles, cette fois introduites dans le code de la sécurité sociale et donc dotées d'une dimension socio-économique, poursuivent également le même objectif. Il s'agit en l'occurrence de dispositions dérogatoires aux principes généraux qui définissent l'ouverture des droits à la prise en charge.

Deux sortes d'exceptions peuvent être distinguées (18).

- 1) D'un côté, des exceptions par excès, le remboursement des médicaments ne répondant pas aux règles de droit commun. Elles correspondent à des incita-

tions financières positives, qui traduisent une politique volontariste d'encouragement de l'utilisation du produit de santé en levant, partiellement ou totalement, l'obstacle du financement.

- La prise en compte des besoins particuliers de patients fragiles, pour lesquels une grippe peut s'avérer redoutable, est ainsi à l'origine de la gratuité des vaccins antigrippaux (19).
 - Par ailleurs « la compassion » vis-à-vis de patients atteints de maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique, a amené à organiser, à titre dérogatoire, la mise à disposition de spécialités pharmaceutiques qui n'ont pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché en France. C'est le régime de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative, la demande étant adressée à l'ANSM, par un médecin, pour un patient donné (20).
- 2) De l'autre, des exceptions par défaut, lorsque des conditions supplémentaires viennent s'ajouter à celles prévues par les règles de droit commun. Elles correspondent à des incitations financières négatives.

Citons le *micro-réseau de santé* (21) instauré entre prescripteur et pharmacien d'officine autour du patient ou du toxicomane pour mieux sécuriser la dispensation et assurer le suivi du patient. Ce dispositif de personnalisation de la prise en charge du patient est organisé comme suit : lors de la prescription des produits visés par ces règles (traitements substitutifs des pharmacodépendances majeures aux opiacés, médicament hypnotique et médicament psychostimulant (22)), le patient doit indiquer au prescripteur le nom du pharmacien d'officine qu'il choisit pour la délivrance. Le médecin doit mentionner ce nom sur la prescription. La prise en charge de la dépense pharmaceutique n'est autorisée que si la dispensation a été exécutée par le pharmacien désigné. Pour certains médicaments, la prise en charge peut en outre être subordonnée à un protocole de soins, élaboré par le médecin traitant et le médecin conseil, et signé par le patient (23).

(16) Article R. 5121-77 CSP.

(17) Marine AULOIS-GRIOT, Florence TABOULET, « Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription particulière : entre logiques sanitaires et logiques économiques » *Médecine & Droit* 2007 ; 84, p. 83-89.

(18) Blandine JUILLARD-CONDAT, Florence TABOULET, « Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions ? » *Médecine & Droit* 2010 ; 103, p. 122-133.

(19) Il s'agit des personnes âgées de soixante-cinq ans et plus, des femmes enceintes, des personnes atteintes de certaines affections, des personnes obèses, de l'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave, des personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement, de certains professionnels de santé.

(20) Article L. 5121-12 CSP.

(21) Article L. 6321-1 CSP.

(22) Il s'agit des spécialités contenant les substances suivantes : buprénorphine à haut dosage, flunitrazépam, méthadone, méthylphénidate.

(23) Article L. 162-4-2 CSS modifié par la loi de financement de la sécurité sociale du 21 décembre 2006, et arrêté d'application du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif.

Après avoir vu que le *sur mesure* est bien une caractéristique et un même un objectif de quelques pans de l'offre médicamenteuse, il faut maintenant nous demander si la massification de certains segments du marché pharmaceutique condamne toute individualisation du traitement.

B. Le modèle du *blockbuster* : du produit de masse au traitement personnalisé, pour un patient singulier

1. Le succès du blockbuster, un médicament adapté à chacun, au cas par cas

Comment expliquer que quelques petites décennies aient suffi pour que l'ère de la préparation magistrale laisse le pas à l'ère du *blockbuster* ? Les raisons sont multiples, très certainement, dans un contexte d'industrialisation et de mondialisation. Mais la principale cause de cette révolution est incontestablement liée aux progrès prodigieux de la pharmacologie fondamentale. En effet, les découvertes des cibles – récepteurs ou enzymes, sur lesquels se fixent les médicaments pour modifier les fonctions cellulaires – et des mécanismes d'action de certaines molécules ont permis d'établir les lois de portée universelle de la pharmacodynamie.

Ces nouvelles connaissances ont été utilisées pour l'élaboration de méthodes de *screening* grâce auxquelles des substances actives aptes à lutter contre une maladie ou un dysfonctionnement ont été identifiées. Ainsi, si la maladie est très répandue, au moins dans nos pays industrialisés, par exemple les maladies métaboliques ou cardiovasculaires, le médicament testé a vocation à être utilisé chaque année par des centaines de milliers de patients dans le monde. En effet, dans de nombreux domaines, a pu être dessiné un profil type de la maladie auquel va correspondre un médicament, associé à des indications thérapeutiques bien précises et bien codifiées. De surcroît, avec les années, grâce au développement de l'évaluation des pratiques médicales et, en France, grâce à l'essor du travail de la Haute Autorité de santé, les stratégies de prise en charge des patients font de plus en plus l'objet de protocoles standardisés. Il en résulte que l'hétérogénéité des pratiques diminue, avec en corollaire – on l'espère –, une réduction de pertes de chances pour les malades.

Le postulat de départ est que le patient à traiter est bien comparable à l'un des milliers de patients testés dans l'essai clinique (24). Notons que dans certains cas, afin de le vérifier, le médecin peut être amené à prescrire des examens préalables pour affiner son diagnostic ; par exemple, un antibiogramme pour identi-

(24) Certes, les limites bien connues des essais cliniques, réalisés dans des conditions artificielles, bien éloignées de celles de la population traitée en vie réelle, sont incontournables. Il en résulte une connaissance partielle et biaisée des effets du produit, principalement en termes d'effets indésirables.

fier précisément le spectre du germe et optimiser en conséquence le choix de l'arme antibiotique.

Ainsi, le médicament apparaît en définitive conçu *sur mesure* pour chacun des patients, avec la particularité que, la maladie se présentant de manière similaire pour une population très large, ce *sur mesure* équivaut à une taille unique ! C'est ensuite, par l'éventuel ajustement de la posologie, avec ses deux dimensions, la dose et la fréquence des prises, que la variabilité de la réponse des patients au médicament (25) est prise en compte au fil du traitement au long cours. De plus, pour certains médicaments – médicaments à marge thérapeutique étroite, médicaments sensibles comme les anticancéreux, ... – et pour certaines catégories de patients, un suivi des données pharmacocinétiques peut être réalisé pour optimiser l'adaptation posologique ou, le cas échéant, arrêter le traitement.

Enfin, à cette stratégie personnalisée de prise en charge du patient, s'ajoute le travail vigilant du pharmacien, officinal et/ou hospitalier, qui concourt à atteindre l'objectif de la pharmacie clinique : administrer le *bon* médicament, à la *bonne* dose, sur la *bonne* voie, au *bon* moment, et au *bon* patient (26).

2. La personnalisation du traitement

Ainsi, même si une spécialité pharmaceutique est vendue à l'échelle mondiale par millions de boîtes, la vente de ces produits manufacturés ne s'apparente en rien à celle de produits de consommation ordinaires, vendus effectivement en masse, de façon anonyme. La différence est particulièrement nette pour les médicaments prescrits (27) qui constituent l'immense majorité du marché, tant en quantité qu'en valeur. Ces médicaments préconisés par le praticien viennent en effet rejoindre, au cas par cas, les besoins thérapeutiques d'un patient pris en charge de manière individualisée, à l'issue d'un *colloque singulier* qui allie bien souvent à l'examen clinique l'analyse attentive de toute une série de paramètres cliniques et biologiques et des données d'imagerie médicale (28). Cette per-

(25) Celle-ci résulte de nombreux facteurs :

- des facteurs intrinsèques physiologiques comme l'âge, le sexe, le poids, ou encore le polymorphisme génétique,
- des facteurs pathologiques tels que l'insuffisance rénale, hépatique ou encore l'obésité,
- et des facteurs extrinsèques, tels que les caractéristiques du médicament et les interactions médicamenteuses.

(26) « La règle des 5 B » : Haute Autorité de santé. Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments, disponible sur le site, <http://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm>.

(27) Sont habilités à prescrire des médicaments, les membres des professions médicales, médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, chacun dans son champ de compétence.

(28) Les épidémiologistes, les professionnels de santé publique et les économistes dont les sciences ont un objet à dimension populationnelle reprochent couramment aux cliniciens de ne savoir compter que jusqu'à un !

sonnalisation du traitement est bien au cœur de la médecine. C'est ce qu'affirme l'article L. 1110-5 du code de la santé publique qui précise que le médecin doit délivrer « les soins les plus appropriés ». L'article 32 du code de déontologie médicale (29) est encore plus explicite : « Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins conscien- cieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science ». Deux personnes sont ainsi précisément dési- gnées : le patient d'une part, le médecin d'autre part. La relation interpersonnelle qui s'établit, caractérisée, selon l'expression célèbre (30), par « une confiance face à une conscience » (31), se démarque à l'évidence radicalement des traitements en série.

Ces quelques réflexions nous amènent à conclure que le caractère « personnalisé » n'est aucunement propre à la « médecine personnalisée ». Au contraire, le *sur mesure* est une caractéristique et une qualité, de toute pratique médicale. C'est une des raisons pour les- quelles le terme « médecine personnalisée » tend à être abandonné au profit de l'expression « médecine stra- tifiée » qui correspond en outre beaucoup mieux à la segmentation des populations par groupe qui résulte de l'utilisation du diagnostic compagnon. Cette expression est d'ailleurs retenue par la Haute Autorité de santé qui, dans sa récente publication sur les tests compagnons associés à une thérapie ciblée, donne pour « Médecine personnalisée » la définition sui- vante : « terme consistant en un abus de langage à proscrire et à remplacer par le terme Médecine « stra- tifiée » compte tenu du fait que la validation du cou- ple marqueur/traitement est fondée sur une approche populationnelle classique de validation de thérapeu- tique. La particularité de cette approche est limitée au fait que la population des patients est stratifiée en sous-populations en fonction du marqueur pressenti comme prédictif » (32).

Or, cette stratification effectuée au vu des résultats des tests compagnons est de nature à influencer plusieurs phases du cycle de vie du médicament.

(29) Article R. 4127- 32 CSP.

(30) Expression à notre avis toujours en vigueur, même si le texte inté- gral d'origine, prononcé par un Président de l'Ordre des médecins dans un contexte sociologique et culturel très différent, est aujourd'hui obso- lète en raison de l'évolution des relations médecin-malade.

(31) Louis PORTES, « Du consentement à l'acte médical » (Communication à l'Académie des Sciences Morales et Politiques, 30 janvier 1950), in *À la recherche d'une éthique médicale*, Paris, Masson et PUF, 1955, p. 163.

(32) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

II. LA PRISE EN COMPTE DU COUPLE DIAGNOSTIC COMPAGNON / THÉRAPIE CIBLÉE

La spécificité de la « médecine personnalisée » ou plu- tôt « stratifiée » réside donc bien dans le lien étroit entre le médicament et le dispositif médical de diag- nostic *in vitro* qui utilise des données de biologie moléculaire propres au patient. Ce qui est original et nouveau, ce n'est pas que la stratégie thérapeutique soit conditionnée au résultat d'un examen biologique. Le biomarqueur du diabète, la glycémie, a été identi- fiée dès 1848, et avec les années, les biomarqueurs se sont multipliés dans de nombreux champs, en bactériologie, en virologie, en parasitologie, en hématolo- gie, en cardiologie, en cancérologie, etc. Qui plus est, nous l'avons vu, dans le cas des médicaments soumis à surveillance particulière (33) (5^e catégorie de la clas- sification des médicaments soumis à prescription res- treinte), la licéité de la dispensation est habituelle- ment conditionnée au résultat d'un examen biolo- gique. Ce qui est original et nouveau donc, c'est que le critère qui détermine le bien-fondé de la prescrip- tion soit de nature génétique, et ce pour des raisons qui relèvent à la fois de l'ordre spéculatif et de l'ordre technique : notre compréhension des phénomènes, d'une part, et notre maîtrise de l'instrument de pré- diction, le test compagnon, d'autre part, sont encore très incomplètes.

En termes de gestion des produits de santé, le double défi de la « médecine personnalisée » consiste premiè- rement à organiser conjointement le développement du médicament et le développement du biomarqueur compagnon, et deuxièmement à optimiser l'évalua- tion des effets du médicament, tant en ce qui concerne l'évaluation clinique réalisée par le labora- toire qu'en ce qui concerne l'évaluation médico-admi- nistrative et médico-économique.

A. Vers un co-développement (34)

1. Les développements du diagnostic compagnon et de la thérapie ciblée

Les conditions de mise sur le marché des diagnostics compagnons, dispositifs médicaux de diagnostic *in*

(33) Une analyse réalisée en 2011 montrait que 810 spécialités pharma- ceutiques étaient associées à ce statut, soit environ 7% de l'ensemble des produits commercialisés.

Inès BOURGOGNE, « Médicaments à prescription restreinte : analyse quantitative en 2011 ». *Thèse de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie de Montpellier*, juillet 2012.

(34) Pour toute cette partie, voir : Clara CAMBON, « Médicament et diagnostic compagnon aux États-Unis et dans l'Union européenne. Enjeux, défis et perspectives : vers une médecine personnalisée », *Thèse de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie de Toulouse*, juin 2013.

in vitro (DMDIV), sont bien différentes de celles requises pour une spécialité pharmaceutique : d'un côté, certification (ou marquage 'CE'), moyennant attestation de conformité aux exigences essentielles, et même en l'occurrence, jusqu'à présent (35), moyennant une auto-certification, et de l'autre, autorisation de mise sur le marché (AMM).

La comparaison des durées moyennes des phases de recherche et développement, deux à quatre années pour les diagnostics compagnons contre une douzaine d'années pour le médicament, illustre bien le différentiel d'investissement requis pour les deux secteurs industriels, et surtout les difficultés de synchronisation des deux processus, compte tenu de l'intrication étroite de l'évaluation des deux produits. La gestion optimale de l'interdépendance des deux stratégies de développement peut relever de la quadrature du cercle. En tout cas, en raison des contraintes budgétaires des firmes, elle est toujours d'une grande complexité, à la fois sur le plan scientifique, méthodologique, organisationnel, stratégique, juridique et économique.

Sans entrer dans des développements trop techniques, quelques considérations sur les aspects méthodologiques méritent d'être faites. S'agissant du diagnostic compagnon, la certification, basée sur la conformité aux exigences essentielles, repose notamment sur les performances du dispositif, tant les performances analytiques, à savoir la sensibilité et la spécificité analytiques, que les performances cliniques associées à la destination du dispositif, en l'occurrence ici la capacité à discriminer les patients répondeurs ou non répondeurs à la thérapie ciblée (36). Si les performances analytiques peuvent commencer à être évaluées isolément, indépendamment du médicament, il est clair que les performances cliniques ne peuvent être appréciées qu'au vu des réponses des patients au médicament, soit après les premiers essais cliniques sur le médicament. De surcroît, pour que les recommandations officielles retiennent l'utilisation du biomarqueur et pour qu'en France celui-ci soit admis au remboursement, il faut aussi démontrer son utilité clinique, c'est-à-dire son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients, en aidant à la prise de décision dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique. Sa valeur ajoutée doit être prouvée, puisqu'il doit per-

mettre de ne pas traiter inutilement des patients chez lesquels le traitement serait inefficace, et à l'inverse, de ne pas entraîner de perte de chance par l'identification d'un marqueur non ou peu prédictif en excluant des patients d'un traitement qui leur apporterait en réalité un bénéfice.

Pour concilier au mieux le développement des deux produits, l'idéal est que le diagnostic compagnon ait été validé avant le démarrage de la phase III du médicament. Ainsi, seuls sont inclus dans l'essai clinique les patients répondeurs. Cette stratification des patients, appelée « stratégie d'enrichissement », permet une amélioration de la puissance statistique de l'essai et donc une réduction du nombre de patients à inclure. Des médicaments de thérapie ciblée ont ainsi obtenu une AMM à partir d'essais thérapeutiques réalisés à partir d'effectifs très réduits. La médecine stratifiée, à l'instar des médicaments orphelins, a ainsi ébranlé les règles d'or de la recherche clinique traditionnelle, et des concessions ont été réalisées lors de l'expertise contradictoire par les autorités de santé.

En février 2014, en France, la Haute Autorité de santé a publié un document destiné à aider les laboratoires de diagnostic à concevoir des modèles d'études cliniques (37). Ce manuel de référence réalise une synthèse globale et propose une analyse critique de quatre schémas de développement (38). L'étude « d'interaction marqueur/traitement », basée sur une double randomisation, est préconisée comme le seul schéma apte à démontrer de façon concomitante et avec un bon niveau de preuve l'utilité clinique d'un test identifiant un marqueur présumé prédictif et le caractère ciblé d'une thérapie. L'objectif de ces préconisations concerne principalement le test compagnon et non le médicament. Le développement du médicament doit donc être conçu en prenant en compte ces recommandations.

2. Les relations entre les firmes

Si le premier couple de produits de « médecine personnalisée », Herceptin® / Herceptest (1998 aux États-Unis et 1999 en Europe) pour le cancer du sein HER2-dépendant a été porté par un même laboratoire, le laboratoire Roche, il est fréquent que les promoteurs responsables des deux produits soient deux firmes distinctes, appelées à se rapprocher pour combiner au mieux les deux processus de R&D. À cette fin, de nombreuses questions scientifiques, techniques, organisationnelles se posent. Toutes sont en

(35) La proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* du 26 septembre 2012 précitée préconise que les dispositifs destinés à être utilisés comme diagnostics compagnons fassent partie de la classe C de la classification des DMDIV, ce qui implique notamment la mise en place d'un système complet d'assurance de la qualité avec audit par l'organisme notifié.

(36) Le rapport sur la proposition de règlement d'octobre 2013 précité prévoit que le fabricant fournisse la preuve clinique liée à l'impact d'un essai positif ou négatif d'une part sur le mode de prise en charge du patient, d'autre part sur les résultats en matière de santé, lorsqu'il est utilisé selon les indications d'intervention thérapeutique.

(37) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

(38) Les schémas d'étude classés « détermination de l'effet du traitement et identification exploratoire de marqueurs présumés prédictifs » comportent trois *design* différents : l'étude « ciblée », l'étude de « comparaison de stratégies » et les analyses en sous-groupes *a posteriori*.

définitive liées à des choix stratégiques : comment répartir entre les deux parties les investissements et les retours sur investissement, en sachant que le devenir du produit ne se confond pas forcément avec le devenir du couple. En effet, d'autres tests, d'autres techniques diagnostiques, d'autres thérapies ciblées (39) et, avec les années, des génériques de la thérapie ciblée initiale pourront être mis sur le marché par d'autres laboratoires. Comment alors assurer au mieux la coordination des équipes et de leurs projets ? Quel modèle concevoir pour le partage des bénéfices et des risques ? Comment assurer la protection industrielle pour chacun des produits et pour ce qui relève de leurs interrelations ? Comment assurer la protection des données de santé collectées lors des essais puisqu'elles pourraient à court terme ou à long terme être utiles pour d'autres projets de développement (40) ? Quel modèle économique global proposer, dans un avenir très incertain, en partant des bases actuelles du marché mondial qui affiche des prix moyens voisins de 50 € pour les diagnostics compagnons et de 50 000 € pour les médicaments anticancéreux ?

Il n'existe pas de réponse unique à toutes ces interrogations. Les firmes doivent bâtir leurs stratégies et les adapter tout au long des développements des produits, en tenant compte de toutes les règles de droit pharmaceutique, de droit commercial, de droit de la concurrence, de droit de la propriété intellectuelle, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis et dans tous les pays où le couple de produits a vocation à être commercialisé.

B. Vers une évaluation médico-administrative commune

1. Les aspects institutionnels

L'environnement juridique du couple diagnostic compagnon / médicament se caractérise par une double dualité susceptible de freiner la commercialisation de ces produits innovants :

- dualité de statut, DMDIV *versus* médicament, avec en Europe des autorités de tutelle distinctes,
- et dualité des régimes de part et d'autre de l'Atlantique, puisqu'aux États-Unis, les initiatives prises par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans ce domaine sont nettement plus avancées qu'en Europe (41).

(39) C'est par exemple le cas du test Herceptest utilisé pour de nouveaux médicaments pour le cancer du sein avec surexpression de HER2, comme Perjeta®, et Kadcyla®.

(40) Voir sur ce sujet l'étude d'Emmanuelle RIAL-SEBBAG dans ce numéro.

(41) Voir la thèse de Clara CAMBON, précitée (n°34).

Au niveau de l'Union européenne, tout d'abord, l'Agence européenne du médicament, comme son nom l'indique bien, n'est compétente ni pour les dispositifs médicaux, ni pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Précisons que la réforme du cadre juridique de ces produits de santé actuellement en discussion (42) ne prévoit pas de les confier à l'EMA.

S'il n'est pas question d'étendre le domaine de compétence de l'agence à la totalité des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, de la qualité à l'innocuité, il nous semblerait souhaitable de fédérer l'expertise quant à la validité clinique du produit puisque le binôme diagnostic compagnon / thérapie ciblée ne peut être dissocié. Le modèle de ce qui a été mis en place pour les médicaments de thérapie innovante combinés, qui incorporent comme partie intégrante du médicament un ou plusieurs dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux implantables actifs, à savoir un comité spécifique, le Comité des thérapies innovantes, pourrait servir de référence.

En l'absence de lignes directrices au niveau de l'Union européenne, la France a souhaité combler cette lacune en rédigeant le guide méthodologique de l'évaluation des diagnostics compagnons que nous avons déjà mentionné et cité, document associé à une annexe scientifique. Soulignons qu'il apparaît *a priori* surprenant que ce soit la Haute Autorité de santé qui ait travaillé sur le sujet et non l'ANSM alors que celle-ci est précisément en charge de l'évaluation des produits de santé. Mais l'initiative de la Haute Autorité de santé ne s'avère nullement incongrue si l'on considère que les règles relatives à son statut et ses missions figurent dans le code de la sécurité sociale (43), et qu'elle est précisément en charge d'évaluer périodiquement le service attendu et le service rendu des produits de santé et en particulier des dispositifs médicaux. L'objectif de ce guide est par conséquent de déterminer les critères sur lesquels seront fondées les décisions de prise en charge par l'Assurance maladie. Le document précise d'ailleurs explicitement à propos de l'analyse comparative des différents schémas d'étude que « ces appellations ne préjugent pas de la possibilité d'inscrire un test diagnostic au remboursement dans les circonstances où le test ne serait pas cliniquement utile au sens du présent guide. » (44)

Ces règles nationales pourraient servir de premières pierres à l'édification de normes harmonisées au niveau planétaire. En effet, compte tenu de la petite taille des populations concernées et de la complexité

(42) Proposition de règlement du 26 septembre 2012 et Rapport sur cette proposition du 10 octobre 2013 précités.

(43) Article L. 161-37 CSS et suivants.

(44) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

des processus d'analyse en jeu, il est urgent pour les laboratoires de disposer d'un cadre réglementaire commun (45). Des discussions devraient être menées parallèlement au sein des conférences ICH (46) relatives au développement des médicaments et au sein du groupe de travail pour l'harmonisation mondiale de la réglementation des dispositifs médicaux (International Medical Device Regulators Forum), mis en place par l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, les États-Unis, le Japon et l'Union européenne.

D'ores et déjà, des rapprochements entre l'Agence européenne du médicament et la *Food and Drug Administration* sont en cours et des ateliers sont organisés depuis 2009 dans ce domaine (47).

Comme nous l'évoquions plus haut à propos des mesures spécifiques qui encadrent les médicaments orphelins, des dispositions incitatives comparables pourraient être introduites.

2. L'élaboration des mentions légales

Un autre point très important à la fois pour les industriels, les autorités de tutelle, les organismes payeurs et les professionnels de santé, est le libellé des mentions légales, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui définit officiellement le bon usage du médicament. Pour les thérapies ciblées, la question est de savoir s'il faut faire mention du diagnostic compagnon et, le cas échéant, comment. Là encore, il serait intéressant pour les industriels que des normes explicites existent, et si possible qu'il s'agisse de normes ICH de portée internationale.

Trois principales options peuvent être envisagées en France, sachant que les indications thérapeutiques définies dans le RCP définissent généralement le contour des indications thérapeutiques remboursables ; cependant, rappelons que pour toute spécialité pharmaceutique, les indications thérapeutiques remboursables peuvent être plus étroites que celles de l'AMM (48).

(45) C'est ce que préconise notamment la Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions : « Des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sûrs, efficaces et innovants dans l'intérêt des patients, des consommateurs et des professionnels de la santé », du 26 septembre 2012 COM(2012) 540 : p. 5.

(46) International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

(47) Voir http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000349.jsp
Et plus précisément : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004205.pdf

(48) Art. L. 162-17 CSS.

a) Mention précise du test et des résultats du test pour l'éligibilité au traitement

C'est la règle en vigueur aux États-Unis. La FDA met ainsi à disposition la liste des tests diagnostiques compagnons utilisables pour chaque thérapie ciblée (49). Le couple des deux produits de santé ne peut être dissocié, avec l'inconvénient que si un nouveau test est mis au point, il est peu probable que le laboratoire du médicament demande à modifier le RCP en raison du coût extrêmement élevé d'une demande de modification du dossier d'AMM.

Notons que dans certains RCP européens, comme celui du Zelboraf® (50), indiqué chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600, le libellé de l'indication ne mentionne pas la nature précise du test à utiliser, mais dans le paragraphe du RCP relatif aux propriétés pharmacologiques, le nom de marque du test utilisé dans les essais cliniques est mentionné (51).

b) Mention du biomarqueur, sans précision du test, et mention des résultats du test pour l'éligibilité au traitement

La seconde option consiste à mentionner le biomarqueur, mais sans indiquer précisément le test. C'est le cas par exemple dans l'Union européenne pour le RCP de l'Herceptin® (52). Il est stipulé que le médicament ne doit être utilisé que pour « les tumeurs présentant soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée ». Il est noté un peu plus loin : « L'étude de HER2 doit être effectuée dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses. » Figure également le seuil à partir duquel il faut renoncer à traiter par Herceptin® (53).

(49) Voir <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>

(50) RCP de Zelboraf®, disponible sur le site de l'EMA.

(51) Le RCP mentionne : « Dans les essais cliniques de phase II et III, les patients éligibles ont été identifiés au moyen d'une détermination par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (Test de mutation BRAF V600 Cobas 4800). Ce test dispose du marquage CE et est utilisé afin de déterminer le statut mutationnel BRAF à partir d'ADN isolé de tissus tumoraux fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine (FFPE) ».

(52) RCP d'Herceptin®, disponible sur le site de l'EMA.

(53) Le RCP précise : « La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés, et l'amplification du gène HER2 doit être détectée par FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou par CISH (Chromogenic In Situ Hybridisation) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Herceptin s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH. »

Dans le cas du Kalydeco®, indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs d'une mutation particulière, le RCP mentionne que « si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé, afin de confirmer la présence de la mutation G551D sur au moins un allèle du gène CFTR avant d'instaurer le traitement » (54). Il n'y a donc pas dans ce cas à proprement parler de dose seuil ; c'est sur la seule présence ou absence de cette mutation que s'appuiera la décision clinique.

Cette option, la plus fréquemment utilisée dans les RCP européens, présente l'avantage de permettre une adaptation continue aux innovations.

c) Aucune mention du biomarqueur dans le RCP

La troisième option consiste à ne pas faire figurer dans le RCP l'existence du biomarqueur et *a fortiori* l'existence et les modalités d'utilisation du diagnostic compagnon. C'est le cas dans l'Union européenne d'un médicament destiné au traitement du mélanome non résecable ou métastatique, Yervoy®, dont la mise sur le marché a été octroyée en 2011 moyennant une procédure centralisée. L'indication mentionnée dans le RCP (55) est la suivante : « Yervoy® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) », il n'y a donc aucune mention d'un biomarqueur.

En revanche, en France, l'avis de la commission de la transparence (56) mentionne un biomarqueur (mutation B-RAF) et également le test et les résultats quantitatifs. Ceux-ci ont également été retenus pour déterminer les indications thérapeutiques remboursables, l'agrément à l'usage des collectivités stipulant : « l'initiation du traitement est subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène B-RAF » (57).

La discordance entre ces deux périmètres ne permet pas d'établir clairement ce que sont les données actuelles de la science, dotées d'un haut niveau de preuve, d'autant que les recommandations de l'INCA (58) préconisent dans certaines situations l'utilisation du Yervoy® chez des patients dont la tumeur présente une mutation du gène B-RAF. Dès lors, un praticien peut vraisemblablement être tenté de ne pas limiter

ses prescriptions aux seules indications thérapeutiques remboursables pour éviter au patient non répondeur un risque de perte de chance. Compte tenu du coût extrêmement élevé de ces médicaments, la question de l'efficacité de ces produits mérite d'être posée.

C. Vers une évaluation médico-économique globale

Sur le plan économique, on peut estimer que les thérapies ciblées représentent plus de la moitié des dépenses totales de médicaments anticancéreux en France, soit plus d'un milliard d'euros par an (59). Ce constat est à rapprocher du fait que depuis 2004, plus de la moitié des AMM européennes centralisées concernant les médicaments de cancérologie ont été octroyées à des thérapies ciblées. Or les médicaments innovants, et susceptibles d'avoir un impact majeur sur les dépenses de santé, entrent précisément dans le champ d'application de l'évaluation médico-économique, récemment défini en France (60). Le décret relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé prévoit qu'un avis d'efficacité devra être formulé par la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique de la HAS, pour tout médicament ou dispositif médical remplissant les deux conditions suivantes :

- amélioration du service médical rendu majeure, importante ou modérée
- et impact significatif attendu sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Les règles récemment établies en France par la HAS dans ce domaine sont-elles adaptées au cas particulier du couple diagnostic compagnon / thérapie ciblée ? Nous envisagerons successivement les questions relatives aux aspects méthodologiques de cette évaluation, à ses résultats, et à leur utilisation à des fins de décision publique.

1. Les aspects méthodologiques

La thérapie ciblée et son test diagnostic compagnon doivent être considérés comme des biens complémentaires au sens économique du terme ; il est donc clair qu'ils doivent faire l'objet d'une évaluation conjointe. L'efficacité du couple thérapie ciblée / test compagnon sera donc déterminée par les quatre facteurs suivants : validité analytique et clinique du marqueur, efficacité clinique du produit, coût du test, et coût du produit.

Sur le plan méthodologique, ces quatre facteurs devront être intégrés dans l'arbre décisionnel utilisé

(54) RCP de Kalydeco®, disponible sur le site de l'EMA.

(55) RCP de Yervoy®, disponible sur le site de l'EMA.

(56) Avis de la commission de la transparence du 6 novembre 2013, disponible sur le site de la HAS.

(57) Arrêté du 6 avril 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités, JO du 24 avril 2012.

(58) Institut national du cancer. Société française de dermatologie, « Recommandations professionnelles : mélanome cutané métastatique », septembre 2013. Disponible sur le site.

(59) INCA. Situation de la chimiothérapie des cancers. Rapport 2012. Juillet 2013. Disponible sur le site.

(60) Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé.

pour l'évaluation médico-économique (61). Les branches initiales de cet arbre sont en premier lieu la stratégie de sélection utilisant un test compagnon, *versus* une stratégie de sélection n'utilisant pas le test compagnon (stratégie de référence). Les branches suivantes devront prendre en compte d'abord les données relatives au test compagnon (délai d'obtention des résultats, faux positifs et faux négatifs) et ensuite celles relatives à l'efficacité clinique de la thérapie ciblée. Par conséquent, les données sur les valeurs prédictives ainsi que sur l'utilité clinique du test diagnostique ont la même importance dans le cadre des modélisations médico-économiques que les données d'efficacité clinique du médicament. Or, du fait des modalités d'accès au marché des tests diagnostiques rappelées dans la première partie de cet article, un problème spécifique de disponibilité de ces données se pose.

L'existence d'un test compagnon est donc à l'origine de quelques spécificités méthodologiques pour l'évaluation économique des thérapies ciblées. Néanmoins, on peut considérer que ces particularités sont marginales et que les règles classiques de bonnes pratiques de l'évaluation médico-économique s'appliquent au couple thérapie ciblée / diagnostic compagnon. Ces bonnes pratiques figurent notamment dans le « guide relatif aux choix méthodologiques faits par la HAS en matière d'évaluation médico-économique » (62) mis à disposition depuis 2011. Dans sa publication précédemment citée relative aux méthodes d'évaluation des tests compagnons associés à une thérapie ciblée (63), la HAS indique que « l'évaluation médico-économique d'un dossier revendiquant un test compagnon associé à une thérapie ciblée ne nécessite pas actuellement l'élaboration d'un guide méthodologique spécifique ».

2. Les résultats

S'agissant de l'efficacité des thérapies ciblées, deux hypothèses opposées peuvent être énoncées.

D'une part, on peut penser que le surcoût induit par l'utilisation d'un test diagnostique est compensé par des économies sur les coûts inutiles liés aux traitements inadéquats : selon cette hypothèse, la stratégie ciblée serait coût-efficace, principalement du fait qu'elle présente une rentabilité clinique supérieure, mesurée par le nombre d'événements évités pour le traitement d'un certain nombre de patients. Ce ciblage des

patients permet d'obtenir des taux de réponse aux traitements beaucoup plus élevés que ceux des traitements classiques, estimés entre 25% et 80% selon les classes thérapeutiques (64).

D'autre part, on peut aussi rappeler, à l'instar du Professeur Jean-Paul Moatti, que les progrès thérapeutiques obéissent à la loi des rendements décroissants, notamment du fait du traitement des cas plus difficiles et plus complexes (65). Dans le même rapport, le Professeur Thomas Tursz rappelle qu'en 40 ans, dans le domaine du traitement du cancer avancé du poumon, la survie moyenne a été augmentée de 8 mois alors que le coût moyen du traitement a augmenté entre 100 et 1 000 fois.

Une analyse globale fait apparaître des résultats très hétérogènes. Certaines études mettent en évidence que la stratégie ciblée est plus coût-efficace que la stratégie non ciblée, ou ciblée sur des critères uniquement cliniques, tandis que d'autres, à l'inverse, concluent à des ratios coût-efficacité supérieurs aux seuils d'efficacité communément admis (66). Enfin, d'autres études indiquent à partir de quel prix du diagnostic compagnon d'une part, et de la thérapie ciblée d'autre part, la stratégie globale est coût-efficace (67).

Ceci nous conduit à nous interroger sur les modalités d'utilisation par les pouvoirs publics des résultats de l'évaluation médico-économique relative aux produits de santé.

3. L'utilisation des résultats de l'évaluation médico-économique

En Grande-Bretagne, les résultats d'évaluations médico-économiques ont conduit à refuser la prise en charge dans certaines indications du Xalkori®, une thérapie ciblée utilisée dans certains cancers du poumon (68). En France, selon les dispositions du code de la sécurité sociale (69), un médicament pourra être pris en charge par l'Assurance maladie si son service médical rendu n'a pas été jugé insuffisant. D'après ces

(61) Rémi MARTY, Stéphane ROZE, Groupe de travail « Biomarqueurs du LEEM, « Valorisation et modélisation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée ». Octobre 2013. Disponible sur le site.

(62) Haute Autorité de santé. « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ». Octobre 2011.

(63) Haute Autorité de santé. « Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée – Définitions et méthode d'évaluation. » Février 2014.

(64) Brian B SPEAR, Margo HEATH-CHIOZZI, Jeffery HUFF, Clinical application of pharmacogenetics, 2001, p. 201-4 7(5).

(65) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques précité (n°14).

(66) Rémi MARTY, Stéphane ROZE, groupe de travail « Biomarqueurs du LEEM, « Valorisation et modélisation médico-économique du couple test diagnostique compagnon et thérapie ciblée ». Octobre 2013.

(67) Patricia MARINO, Carole SIANI, François BERTUCCI, Henri ROCHE, Anne Laure MARTIN, Patrice VIENS, Valérie SEROR, « Economic issues involved in integrating genomic testing into clinical care: the case of genomic testing to guide decision-making about chemotherapy for breast cancer patients », Breast Cancer Res Treat, 2010 (9).

(68) NICE technology appraisal guidance 296, « Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene ». Septembre 2013.

(69) Article R. 163-3 CSS.

dispositions, un refus de prise en charge par l'Assurance maladie ne peut donc pas être motivé par une évaluation médico-économique défavorable. En revanche, le même code prévoit que les résultats de l'évaluation médico-économique constituent un des critères de fixation du prix des spécialités pharmaceutiques remboursables (70). Rappelons que ce critère n'est pas le seul à être pris en compte. Il doit notamment être pondéré par la taille de la population cible : dans le cas des médicaments orphelins, dont nous avons vu dans la première partie de cet article qu'ils constituaient un modèle en matière de thérapie ciblée, cette prise en compte a pu aboutir à des niveaux de prix particulièrement élevés.

Le lien étroit entre le médicament et le dispositif médical de diagnostic *in vitro* constitue donc la spécificité majeure de la *médecine stratifiée*. L'association a des conséquences à chaque étape de la vie des produits : lors de leur développement, mais aussi lors de leur évaluation médico-administrative d'une part, et médico-économique d'autre part. Néanmoins, on peut considérer que ces spécificités ne sont pas de nature à remettre en cause en profondeur l'encadrement juridique existant relatif aux spécialités pharmaceutiques et aux DMDIV, ainsi que le fonctionnement des institutions d'évaluation.

CONCLUSION

Les apports du couple test compagnon / thérapie ciblée sont incontestablement précieux : *stratégie d'enrichissement* lors des essais cliniques, à l'origine d'une meilleure connaissance des effets du médicament et, en corollaire, aide à la décision médicale pour une prise en charge thérapeutique plus appropriée, et enfin, à terme, sans doute un moyen de gagner en efficience. Mais il ne faut pas oublier que parmi tous ces avantages, l'un d'eux a un caractère ambivalent : s'il s'avère en effet pertinent de renoncer à utiliser la thérapie ciblée pour les patients non répondeurs, ceux-ci sont en définitive précisément exclus des bénéfices de l'arme thérapeutique. La *médecine personnalisée* met ainsi en exergue les limites du « *cure* ». Les promesses associées à l'objectif d'individuation véhiculées par l'expression ne sont donc pas tenues pour tous. Alors, à défaut de « *cure* », puisse la *médecine personnalisée* induire un *enrichissement* de l'éthique du « *care* » pour que tous, malades répondeurs et malades non répondeurs, bénéficient toujours de ce *supplément d'âme* (71) que requiert toute personne. ■

(70) Articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 et L. 162-16-6 CSS.

(71) Henri BERGSON. « Les deux sources de la morale et de la religion », PUF, 2013.

LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE À L'ÉPREUVE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ?

INDUSTRIAL PROPERTY PROOF AGAINST PERSONALIZED MEDICINE?

Par **Hélène GAUMONT-PRAT***

Je tiens à remercier chaleureusement les organisatrices qui m'ont fait l'honneur de m'inviter à ce colloque sur « Les enjeux de la médecine personnalisée dans le domaine de la santé publique ». Après ces différents exposés, il m'appartient maintenant d'évoquer des aspects techniques et économiques de ces nouveaux enjeux.

L'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic visent à proposer des tests toujours plus précis, dans le but de confirmer la présence d'une maladie ou de prévenir son apparition, voire de pouvoir faire un suivi de son évolution en vue de l'optimisation d'un traitement.

La médecine personnalisée tend à adapter le traitement au patient qui, idéalement, pourrait être traité spécifiquement en fonction de son patrimoine génétique. Porteuse d'enjeux thérapeutiques importants, elle suscite l'intérêt de l'industrie des biotechnologies et du secteur pharmaceutique, générateur d'un gros marché mondial susceptible de représenter un chiffre d'affaires mondial de l'ordre de 70 milliards d'Euros qui ne laissent pas les États indifférents.

À ce titre, l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) a été saisi en août 2012 d'une étude sur le concept de médecine personnalisée et il a rendu deux rapports très éclairants, l'un du 13 février 2013 porte sur une Étude de faisabilité de la saisine intitulée « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine

personnalisée (1) » et l'autre du 22 janvier 2014, intitulé « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée (2) ». Les diagnostics utilisés en matière de médecine personnalisée sont des innovations dont bénéficieront les patients. Pour autant, parler d'innovation implique l'usage de la propriété industrielle et notamment du brevet dont l'utilité a été soulignée par les industriels lors des auditions (3) menées par l'OPECST, le 27 mars 2013. Les rapports de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques font l'un et l'autre largement état de ces questions liées à l'innovation.

Dans sa définition, le brevet est un titre délivré par les pouvoirs publics conférant à son titulaire un monopole temporaire d'exclusivité sur l'invention qui en est l'objet. Mais cette définition ne révèle pas le rôle du brevet qui est avant tout, au sein de l'industrie pharmaceutique, un outil au service de l'entreprise per-

(1) Rapport OPECST, A. Clayes et J.S Vialatte, Etude de faisabilité de la saisine sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/faisabilite_medicine_personnalisee.pdf, Sénat et Assemblée nationale, 13 février 2013 ; H. Gaumont-Prat, Réflexions sur l'Étude « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) in Les Petites Affiches, Lextenso, n° 198, 3 oct. 2013 p. 7-12.

(2) Rapport OPECST, A. Clayes et J.S Vialatte, Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée, Sénat et Assemblée nationale, 22 janvier 2014, <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-off/i1724.pdf>

(3) Vincent Fert, Directeur général de Société Quagen, Marseille, Philippe Monteyne, Vice-Président R&D France pour Sanofi, auditions 27 mars 2013.

* Professeur des universités, Université Paris VIII-Paris Lumières, Directeur du Laboratoire Droit de la santé (EA 1581), Ancien membre du Comité consultatif national d'éthique.

mettant le retour sur investissement et, par conséquent, il est instrument d'incitation à la recherche-développement et à l'innovation technologique. La médecine personnalisée peut-elle bénéficier du brevet ?

Le développement de tests de diagnostic a un coût de développement important, dès lors qu'il est demandé comme aux États-Unis d'en démontrer les performances dans des essais prospectifs. Dans le cadre de la médecine personnalisée, ces innovations mises au service des patients suscitent la question de la possibilité de protéger par brevet une méthode de diagnostic ; cette possibilité n'est pas la même d'un pays à l'autre, alors que le marché des diagnostics est mondial, d'où l'intérêt de comparer deux systèmes Europe/ États-Unis où les régimes de propriété industrielle sont différents.

I. LE BREVET AUX ÉTATS-UNIS

Aux États-Unis, il existe une définition très large des inventions brevetables : « tout procédé, toute machine, toute fabrication ou composition ... présentant le caractère de la nouveauté et de l'utilité » (35 US, §101) ; les juridictions ont longtemps eu une attitude plutôt libérale dans l'interprétation de ce qui est utile. Dès lors que l'invention pouvait se définir sous forme de procédé ou de produit et avait une application utile à la société, elle pouvait faire l'objet d'un brevet.

Ainsi, le droit des brevets complété par la jurisprudence reconnaissait la brevetabilité des méthodes de diagnostic mais excluait les inventions portant sur les lois de la nature en ce qu'elles constituent les outils de base du travail scientifique et technique. Cependant, il était habituellement estimé que l'application concrète d'une loi de la nature dans une méthode de diagnostic pouvait être brevetée si elle remplissait les autres conditions de brevetabilité aux États-Unis (en particulier la nouveauté, la non-évidence et la suffisance de description).

Toutefois, une jurisprudence récente semble montrer que les États-Unis refusent actuellement de breveter des méthodes de diagnostic qui seraient issues de l'observation de phénomènes naturels, ce qui semble être le cas dans le domaine des marqueurs et de la médecine personnalisée.

Le 30 mars 2012, dans une affaire *Mayo v. Prometheus* (4), la Cour Suprême eut à se prononcer sur le fait de savoir si une méthode de diagnostic (notamment pour optimiser l'efficacité thérapeutique

d'un traitement d'un patient atteint d'une affection immunitaire du système gastro-intestinal) qui comprend des étapes techniques associées à une caractéristique de corrélation statistique est ou non un objet exclu de la brevetabilité. La méthode revendiquée comprenait l'administration d'un médicament apportant de la 6-thioguanine (6-TG) et la détermination de la concentration en 6-TG dans l'organisme du patient.

La Cour a décidé que les revendications dudit brevet (US 6,325,623) de la société *Prometheus* ne définissent pas un procédé brevetable, pour défaut d'utilité au sens de l'article 101 de la loi sur les brevets (35 USC 101), car la concentration en 6-TG dans le patient et le niveau d'efficacité et de toxicité du médicament n'est en tant que telle qu'une loi de la nature. Selon la Cour, la revendication revenait à demander un monopole sur une loi de la nature en tant que telle, c'est-à-dire sur un concept, et ne constituait donc pas un objet brevetable.

Il apparaît que la décision *Mayo c. Prometheus*, du fait qu'elle vient préciser son interprétation de l'exclusion de la brevetabilité pour les « lois naturelles », se situe dans la lignée de la décision *Bilski c. Kapos* rendue le 28 juin 2010, statuant sur une demande de brevet relative à une méthode économique par ordinateur, qui avait rappelé que sont exclus de la protection par brevet les « lois naturelles », les « phénomènes physiques » et les « idées abstraites ».

Cette décision est venue semer le trouble dans le domaine de la brevetabilité des diagnostics et créer des difficultés pour la protection aux États-Unis de méthodes de diagnostic basées sur des observations de phénomènes naturels associés à une pathologie particulière comme l'existence d'une mutation génétique ou la présence d'un biomarqueur, ce qui semble être le cas dans le domaine de la médecine personnalisée qui est actuellement en plein essor.

La référence à la non brevetabilité des lois de la nature impliquant la notion de brevetabilité du vivant a été confirmée dans une affaire différente mettant en scène la société américaine *Myriad Genetics* (5). Dans cette affaire relative aux brevets détenus par la société *Myriad Genetics* sur l'ADN isolé des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, par une décision unanime du 13 juin 2013, la Cour suprême des États-Unis a décidé qu'un brevet ne pouvait revendiquer de séquences génétiques d'origine humaine en l'espèce, au motif que les séquences d'acides nucléiques isolées sont des « produits de la nature » et

(4) Cour suprême des États-Unis, *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc.*, 132 S. Ct. 1289.

(5) Cour suprême des États-Unis, 13 juin 2013, n°12-398, *Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics Inc. et al.*, Gaz. Pal. 31 oct. 2013, n° 304, p. 21 note Laure Marino ; D. 2013. p. 1888, note J-C Galloux et D. 2013. p. 2594, F. Pollaud-Dulian ; Rev. Prop. Ind. Oct. 2013, p. 6, note H. Gaumont-Prat ; Laure Marino, Un an de propriété industrielle dans les technologies NBIC, Rev. Prop. Ind. Mars 2014, p. 24 et s.

en ce sens exclues de la brevetabilité au sens de l'article 101 de la loi sur les brevets (35 USC 101). Elle affirme que l'ADN isolé, étant identique à l'ADN naturel, est un produit de la nature qui ne devient pas brevetable par le seul fait d'être isolé, le fait d'identifier et de séparer un gène de son environnement génétique ne constituant pas une invention. En revanche, elle confirme qu'une molécule d'ADNc, l'ADN complémentaire est en principe un objet brevetable, car elle n'existe pas naturellement.

La Cour suprême des États-Unis est revenue ainsi sur plus de trente années de pratique en matière de protection des inventions biotechnologiques concernant ou impliquant des gènes, dont la voie avait été ouverte par la même Cour, en 1980, dans l'affaire *Chakrabarty* (*Diamond v. Chakrabarty*, 447 U. S. 303, 1980) relative à une demande de brevet sur une bactérie génétiquement modifiée.

On rappellera que la société *Myriad Genetics* avait mis en évidence la localisation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dont certaines mutations augmentent le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. La société *Myriad Genetics* était devenue titulaire de différents brevets aux États-Unis et en Europe sur les molécules d'ADN isolé de *BRCA1* et *BRCA2*, sur les méthodes de diagnostic de ces prédispositions à ces cancers ainsi que sur les mutations susceptibles d'être à l'origine de ces prédispositions.

Cette décision fait suite à trois années d'hésitations des juridictions américaines sur l'interprétation des termes « produits de la nature » ou « lois naturelles », qui avaient rendu de plus en plus confuses les perspectives d'obtenir la délivrance d'un brevet en matière d'inventions biotechnologiques.

La décision « *Myriad genetics* » a généré une réaction immédiate de l'USPTO qui a émis un *Mémoire* à destination des examinateurs américains puisque désormais ceux-ci devront rejeter toute revendication de produit concernant une séquence d'acides nucléiques naturels ou des fragments de celle-ci pour défaut d'utilité en vertu des textes précités.

Ces décisions ont eu un impact fort aux États-Unis à l'égard de l'industrie des biotechnologies et du secteur de la médecine personnalisée où il s'agit précisément du développement du diagnostic qui reproduit ce qui est issu de l'observation de phénomènes naturels, les méthodes de diagnostic étant basées sur des observations de phénomènes naturels simples associés à une pathologie particulière comme l'existence d'une mutation génétique ou la présence d'un biomarqueur.

On peut se demander si la jurisprudence américaine peut avoir des conséquences sur la pratique de délivrance des brevets en Europe dans le secteur des biotechnologies ? Il apparaît que la solution américaine s'explique en droit américain en raison de la référence faite aux « *produits de la nature* ». Il en va différemment en droit européen.

II. LE BREVET EN DROIT EUROPÉEN ET NATIONAL

Le brevet est délivré pour des inventions brevetables, c'est-à-dire nouvelles, impliquant une activité inventive, et susceptibles d'applications industrielles (art. 52 CBE et art. CPI, art. L. 611-10, 1°). Le brevet confère à son titulaire un monopole d'exploitation de vingt ans sur l'invention qui en est l'objet. Toutefois en droit européen et national, il existe une exception en faveur de la recherche prévue à l'article L. 613-5 du CPI (mod. par la loi n° 2008-518 du 5 juin 2008) qui exclut du monopole une série d'actes, permettant ainsi aux tiers de les accomplir sans demander l'autorisation de l'inventeur. Ces exceptions se justifient parce qu'il n'y a pas véritablement « exploitation » de l'invention : le titulaire d'un brevet ne peut s'opposer à l'utilisation de son invention dans le cadre de recherches fondamentales ou techniques à but non commercial, la finalité de l'acte devant être expérimentale : étudier par exemple de possibles perfectionnements de l'invention. Cette disposition vise à protéger la recherche qui se trouve elle-même alimentée par la diffusion des connaissances scientifiques et techniques issues des demandes de brevets publiées dix-huit mois à compter de leur dépôt. Il en est différemment aux États-Unis.

La question de la brevetabilité des méthodes de diagnostic

En droit des brevets européen et national, certaines créations sont exclues de la brevetabilité par un texte spécifique, soit parce qu'elles ne sont pas considérées comme des inventions, soit parce que le législateur déclare ces inventions non brevetables, par exemple pour des raisons de santé publique lorsqu'elles se rattachent directement à l'art du médecin selon l'article L. 611-16 du Code de la propriété intellectuelle (CPI) ou l'article 53 (c) de la Convention sur le Brevet Européen (CBE). Ces dispositions excluent de la brevetabilité les méthodes de traitement thérapeutique, chirurgical ou de diagnostic appliqué au corps humain et à l'animal, méthodes qui permettent de décider d'un traitement ou de choisir le traitement approprié (6). Or la médecine personnalisée est essentiellement comprise comme reposant sur une méthode de traitement s'appuyant sur une méthode de diagnostic et le droit français n'y est pas favorable. La jurisprudence a délimité le champ de l'exclusion : ainsi, sont exclues de la brevetabilité les méthodes qui

(6) En raison de l'interprétation étroite donnée à cette exclusion, redeviennent brevetables les méthodes à but non thérapeutique par ex. à but cosmétique.

comportent une référence au diagnostic à établir, les méthodes qui comportent l'étape d'anamnèse, les étapes d'investigation, de recueil de renseignements et l'étape de comparaison des données avec les valeurs normales. Une décision de la Grande Chambre de Recours (GCR) de l'Office Européen des Brevets (OEB), du 16 décembre 2005 (7) précise ce qui fait qu'une méthode de diagnostic est exclue de la brevetabilité afin de donner une cohérence aux interprétations diverses : « Pour que l'objet d'une revendication relative à une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal tombe sous le coup de l'interdiction visée à l'article 52(4) CBE (8), la revendication doit comprendre les caractéristiques portant sur :

- i) le diagnostic à finalité curative *stricto sensu*, représentant la phase de décision déductive en médecine humaine ou vétérinaire, en tant qu'activité purement intellectuelle,
- ii) les étapes précédentes qui sont constitutives de la pose de ce diagnostic, et
- iii) les interactions spécifiques avec le corps humain ou animal qui surviennent lorsque sont mises en œuvre celles des étapes précédentes qui sont de nature technique ».

Enfin, les textes précisent les limites de l'exclusion : l'article 53 (c) de la CBE et l'article L. 611-16 du CPI al. 2 précisent : « cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment substances et compositions pour la mise en œuvre de ces méthodes ».

Ainsi en Europe, sont brevetables les médicaments comme les dispositifs médicaux, les réactifs, les sondes, les amorces, les produits de marquage ou de contraste (appelés méthodes de diagnostic réalisées *in vitro*, c'est-à-dire réalisées hors la présence du corps humain ou animal). Ces méthodes de diagnostic *ex vivo* rejoignent le régime juridique du médicament et sont mentionnées dans le texte (9) prévoyant des licences d'office si l'intérêt de la santé publique l'exige.

(7) GCR, G 0001/04, 16 décembre 2005 : <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g040001fp1.html>

(8) Le contenu de l'article 52 (4) a été déplacé dans l'Article 53 (c) de la CBE nouvelle version.

(9) L'art. L. 613-16 CPI (issu de la loi 2004-800 du 6 août 2004) prévoit une licence d'office : « Si l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, le ministre chargé de la propriété industrielle peut, sur la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre par arrêté au régime de la licence d'office, dans les conditions prévues à l'article L. 613-17, tout brevet délivré pour : un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, un produit thérapeutique annexe ; b) Leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit ; c) Une méthode de diagnostic *ex vivo* », ... dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ... ».

La question de la brevetabilité du vivant

La jurisprudence américaine récente (10) peut-elle avoir des conséquences sur la pratique de délivrance des brevets en Europe dans le secteur des biotechnologies ?

En droit européen, l'élaboration d'une protection pour les inventions issues du vivant (d'origine animale ou humaine) s'est construite d'abord de manière pragmatique au cours des XX^e et XXI^e siècles car le législateur n'ayant prévu aucun texte spécifique en faveur des innovations biotechnologiques, la jurisprudence ainsi que la pratique des Offices de brevets, surent contourner les difficultés inhérentes aux textes très généraux au prix d'interprétations novatrices afin d'accueillir dans le champ de la brevetabilité de telles inventions (11).

L'adoption de la directive européenne n°98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (12), texte de compromis, a représenté un acte fort sur le plan économique à l'égard de la recherche-développement et des sociétés qui travaillent dans le domaine de la génomique et qui hésitaient à investir en Europe. Ce texte a eu pour finalité de dissiper les incertitudes juridiques résultant des déficits du système du droit des brevets issu de dispositions légales qui remontaient à une époque où la biotechnologie moderne n'était pas connue. La directive du 6 juillet 1998 confirmait que la matière biologique était brevetable même si elle était d'origine humaine, et elle reprenait, tout comme la pratique développée par l'Office européen des brevets, la conception chimique du gène. Le droit des brevets était reconnu apte à appréhender le vivant dès lors que les conditions classiques de la brevetabilité sont respectées (invention, nouveauté, activité inventive, application industrielle).

La Directive est entrée en vigueur le jour de sa publication au Journal officiel des communautés européennes, le 30 juillet 1998. Le Conseil d'administration de l'OEB, par décision du 16 juin 1999 a ajouté un nouveau chapitre « Inventions biotechnologiques » à la partie II du règlement d'exécution de la CBE et a remanié la règle 28(6). Les nouvelles dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} septembre 1999. Ladite directive a été transposée en France d'abord par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique puis par la loi n° 2004-1338 du 8 décembre 2004

(10) Cour suprême des États-Unis, *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc.*, 132 S. Ct. 1289.

(11) H. Gaumont-Prat, Les tribulations en France de la directive n°98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, *Chron. Dalloz droit des affaires* n° 35, 11 oct. 2001, *Chron.* p. 2882 à 2889.

(12) JOUE n° L 213 du 30/07/1998 p. 0013 - 0021.

relative à la protection des inventions biotechnologiques (13).

En droit européen, l'article 5.2 de la directive n° 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques définit précisément l'invention biotechnologique brevetable : il permet la brevetabilité des séquences totales ou partielles de gènes humains dès lors qu'elles sont isolées du corps humain comme dans l'invention citée dans l'affaire (Cour suprême des États-Unis, 13 juin 2013, *Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics Inc. et al.*), ou obtenues par un procédé technique, « même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel », ce qui est contraire à l'argumentation de la Cour suprême.

(13) JORF 9 déc. 2004 ; J.-Ch. Galloux, La loi du 8 décembre 2004 relative à la protection des inventions biotechnologiques, un point d'orgue ou des points de suspension ? : *Dalloz* janv. 2005, n° 3, 210 ; H. Gaumont-Prat, La laborieuse transposition de la directive n° 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, suite et fin ? : *Prop. industr.* 2005, étude 5. – F. Chrétien, La directive communautaire n° 98/44/CE sur la protection juridique des inventions biotechnologiques : une saga européenne ; le contenu et ses conséquences ; témoignage et point de vue d'un praticien : *Prop. industr.* 2005, étude 6.

Il s'ensuit que la solution adoptée aux États-Unis ne peut être valable en Europe.

CONCLUSION

L'exclusion de brevetabilité des méthodes de diagnostic aux USA se rapproche du régime européen de l'exclusion, mais ils sont fondés sur des raisons différentes : non utilisation des lois de la nature pour l'un, préservation de la santé publique et de l'art du médecin pour l'autre.

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 et les décisions des deux affaires précitées dépassent largement les deux espèces et s'inscrivent dans un contexte à haut potentiel thérapeutique et économique.

Alors que le secteur américain des biotechnologies est marqué par l'essor de la médecine personnalisée, ces questions apparaissent cruciales pour l'innovation. ■

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : UN FACTEUR DE REFONTE DES LOIS BIOÉTHIQUES ?

PERSONALIZED MEDICINE: A FACTOR IN THE REWORKING OF THE BIOETHIC LAWS?

Par **Sophie PARICARD***

RÉSUMÉ

La médecine personnalisée invite le juriste à appréhender aux côtés du corps de l'individu, le corps humain, un corps numérique composé des données génétiques qui lui sont propres et à s'interroger sur son statut. Il apparaît que le corps numérique ne doit pas être identifié à la personne mais qu'il lui est puissamment lié. Les principes protecteurs de la personne humaine posés dans les lois bioéthiques trouvent là de nouvelles applications mais se révèlent insuffisants, obligeant à réfléchir à l'instauration de nouveaux principes protecteurs de la personne.

MOTS-CLÉS

Test génétique, Médecine personnalisée, Données génétiques, Dignité de la personne humaine, Primauté de la personne, Médecine prédictive.

SUMMARY

Personalized medicine invites the legal expert to understand, beside the body of the individual, the human body, a digital body composed of the genetic data specific to it and to wonder about its status. It appears that the digi-

tal body should not be identified with the person but it is strongly linked to him. The principles protecting the human person set out in the bioethical laws find new applications here but they prove to be insufficient, making us reflect about establishing new principles to protect the person.

KEYWORDS

Genetic test, Personalized medicine, Genetic data, Dignity of the human person, Primacy of the person, Predictive medicine.

Pour un juriste, le concept très récent de médecine personnalisée ne semble pas de prime abord porteur du changement de paradigme présenté dans les revues scientifiques (1). Eu égard à la relation au cœur du droit, celle du juge et du citoyen, la relation médecin-patient ne peut apparaître que personnalisée.

Personnaliser signifie en effet personnifier une abstraction (2). Et il n'y a certainement guère de relation

* Maître de conférences-HDR,
Université Toulouse 1-Capitole,
Institut de droit privé, CUFR J-F Champollion, Albi.

(1) Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST), A. Claeys, J-S Vialatte, Rapport provisoire, « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », janvier 2014, p. 19. V. également, A. Placi, B. Bleton, D. Haggiag Mazeau, Aude d'Ussel, dir. A. Paci, *Médecine personnalisée et cancer, Organiser et financer l'accès à l'innovation*, Presses de l'Institut Gustave Roussy, coll. Santé/Recherche, 2013, V. chapitre II, La médecine personnalisée, un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer, p. 30 et s.

(2) Le Petit Robert, V° Personnaliser.

plus adéquate que celle-ci où se personnifie ce concept abstrait qu'est le sujet de droit. L'homme se présente en effet au médecin forcément de chair et de sang et la notion de colloque singulier reflète bien cette réalité d'un dialogue avec un patient incarné, individualisé. Mais dès lors que l'on approfondit ses recherches à son propos, le concept de médecine personnalisée apparaît nouveau, et de façon paradoxale, puisque loin de personnifier une abstraction, il participe au contraire à désincarner la personne pour en coder les particularités génétiques. Cette médecine est techniquement fondée sur deux outils majeurs pour observer l'ADN qui ont connu des progrès fulgurants et qui peuvent être aujourd'hui utilisés à un coût de plus en plus raisonnable, le séquençage à haut débit du génome (3) et le génotypage (4).

La médecine personnalisée n'est donc pas en réalité une médecine de rapprochement avec le patient, de partage de son intimité, comme son nom le suggère, mais une médecine de précision en ce qu'elle s'appuie sur les données individualisées du patient découvertes grâce aux formidables progrès de la science. Elle met fin en ce sens à la médecine de masse dont les médicaments dits blockbusters soignent une pathologie, pour devenir une médecine presque sur mesure dont le médicament dit stratifié est adapté dans son indication et dans son dosage au métabolisme du patient. La médecine personnalisée a été développée à l'origine par le laboratoire pharmaceutique Roche. Elle est fondée sur le fait qu'un même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients. Ce laboratoire a ainsi élaboré le premier médicament dit stratifié, l'Herceptine, pour traiter le cancer du sein en ce qu'il est possible d'anticiper les effets du traitement positifs ou nuls grâce à un test génétique sur les patientes. Ce médicament n'agit en effet que sur les femmes qui surexpriment le gène HER-2. Il est donc commercialisé avec un kit de diagnostic HER-2. L'impact de cette nouvelle approche est très important : efficacité accrue, effets secondaires réduits, absence de temps perdu et de ressources gaspillées dans un traitement inopérant. L'objectif de la médecine personnalisée est non seulement de « prescrire les bons médicaments aux bons malades mais aussi d'éviter les traitements inutiles, toxiques qui sont aujourd'hui largement prescrits » (5). D'autres médicaments ont depuis lors rejoint l'Herceptine, l'Abacavir dans le traitement du Sida, l'Interféron dans le traitement de l'hépatite C, mais surtout des

anticancéreux (6). Le test génétique dit test compagnon permet de déterminer l'efficacité d'un médicament ou sa posologie afin de garantir une adaptation maximale du traitement aux particularités génétiques du patient. Il commence à s'imposer dans la médecine contemporaine : il est déjà indiqué dans le résumé des caractéristiques d'un certain nombre de médicaments (7) la nécessité de réaliser cet examen. Le nombre de tests génétiques a ainsi considérablement augmenté entre 2009 et 2012 (8).

L'oncologie est pour l'instant le domaine essentiel de la médecine personnalisée (9) à tel point que, dans les essais actuellement en cours, notamment l'essai SHIVA à l'Institut Curie, c'est la carte génétique de la tumeur et non sa localisation qui décide du traitement du cancer (10). C'est un changement de paradigme médical identique à celui que l'on a connu lors de la découverte des antibiotiques : le traitement est spécifique du germe et non de l'organe (11). Mais des traitements ciblés sont annoncés dans le domaine des neuropathologies (maladie d'Alzheimer), l'asthme, le diabète ou les maladies cardiovasculaires. C'est ainsi que le rapport de la commission « Innovation 2030 » prévoit une généralisation de cette médecine : « l'individu et ses caractéristiques propres seront plus que jamais au cœur de la médecine de demain » (12).

Concept encore flou, la médecine personnalisée connaît des définitions plus ou moins larges qui englobent ou non la prise en compte de l'environnement, le mode de vie d'un individu, qui se réduisent ou non à la pharmacogénétique (13). Mais elles s'accordent toutes en effet pour reconnaître que cette

(3) Le séquençage détermine l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

(4) Le génotypage vise à déterminer la nature d'une variation génétique à une position spécifique dans le génome d'un individu.

(5) Th. Tursz, Stratégies innovantes en cancérologie, implications sanitaires et économiques, séance commune des Académie des sciences et Académie Nationale de médecine, 23 avril 2013.

(6) On peut ainsi citer l'Imatinib ou Glivec dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. V. F. Guilhot, La leucémie myéloïde chronique : traitement ciblé par inhibiteurs de tyrosine kinase, Séance commune.

(7) Au 1^{er} octobre 2013, on pouvait estimer leur nombre à 17.

(8) On compte en 2012 en France, 82 756 tests de cytogénétiques et 416 767 tests de génétique moléculaire qui couvrent aujourd'hui plus de 1500 maladies. En 2009, ces tests génétiques moléculaires n'étaient que de 271 330 et ne couvraient que 1000 maladies, Chiffres rapportés par Mme Prada-Bordenave, Directrice générale de l'Agence de la Biomédecine, OPECST, Rapport précité, p. 110.

(9) Voir OPECST, Rapport précité, p. 41. V. également La médecine personnalisée en cancérologie, séance commune des Académie des sciences et Académie Nationale de médecine, 23 avril 2013 ; A. Placi, B. Bleton, D. Haggiag Mazeau, Aude d'Ussel, dir. A. Paci, *Médecine personnalisée et cancer, Organiser et financer l'accès à l'innovation*, op. cit.

(10) V. OPECST, Rapport précité, p. 48-49.

(11) Pr. Laurebt Deogs, cité in OPECST, Rapport précité, p. 53.

(12) Cité in OPECST, Rapport, p. 17.

(13) L'European Science Foundation en formule par exemple une définition très large : pratique médicale dont l'individu est le centre, à la fois précise et adaptée à ses caractéristiques biologiques qui englobent ses données génétiques, ses taux de protéine, ses biomarqueurs et prend en compte son environnement, son mode de vie, ses habitudes alimentaires, Personalized Medicine for the European Citizen towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease, october 2012.

nouvelle médecine s'appuie sur les caractéristiques génétiques de l'individu (14). C'est ainsi que dans son acception la plus stricte, il s'agit de la personnalisation des traitements à partir de l'information génétique du patient, l'information génétique regroupant tant les informations génétiques structurales du patient que les informations génétiques somatiques (analyse génomique d'une tumeur par exemple). Dans une acception plus large, la médecine personnalisée est dite celle des 4P : *personnalisation* autour du traitement d'une maladie ; *préventive*, la dimension de prévention étant importante ; *prédictive* car le patient peut recourir à des tests ; *participative* au sens où l'individu deviendrait l'acteur de sa propre santé.

Cette appréhension des données individualisées n'est pas nouvelle dans son principe même. Le meilleur exemple en est certainement la prise en compte de l'histocompatibilité tissulaire dans le don d'organes ou de cellules suite notamment aux travaux de Jean Dausset. C'est ainsi qu'afin de mieux garantir le succès de la greffe de moelle osseuse dans laquelle l'histocompatibilité joue un rôle majeur, le législateur a enfreint deux grands principes posés par les lois dites bioéthiques du 29 juillet 1994. Il a dérogé en premier lieu au principe d'anonymat du don afin de permettre le don intrafamilial, le lien familial étant le gage d'une histocompatibilité maximale entre donneur et receveur, notamment entre frères et sœurs. Et, en deuxième lieu, afin justement de permettre ce don au profit d'un frère ou d'une sœur encore jeune, il a dérogé au principe d'interdiction du don par un mineur.

La question apparaît dès lors légitime : la médecine personnalisée est-elle un facteur de refonte des lois bioéthiques ? Il faut cependant rester prudent dans un tel questionnement dans la mesure où le droit a déjà peine à légiférer autour du corps concret de l'individu. Le passage de l'éthique au droit a été long, difficile (15). Il est donc douteux que le chemin se révèle aisé pour appréhender cette nouvelle réalité qu'est la projection de l'individu dans une autre identité abstraite, génétique, qui lui est propre, que nous proposons d'appeler son corps numérique, d'autant plus que cette avancée médicale est lente et diffuse. Il n'y a pas un événement tel que la naissance de la brebis Dolly pour inciter le législateur à intervenir. Il serait en revanche pertinent que la prochaine révision des lois bioéthiques aborde les questionnements relatifs à la médecine personnalisée.

(14) « Sans nier que d'autres caractéristiques puissent venir alimenter la personnalisation du traitement, la Commission considère toutefois que l'utilisation de l'information génétique du patient constitue le cœur de ce paradigme », « Soins de santé personnalisés », Commission de l'éthique en sciences et en technologie, 2012, Québec, p. 9.

(15) V. not. le colloque, *Génétique, Procréation et Droit*, Actes Sud, 1985 ; De la bioéthique au bio-droit, dir. Cl. Neirinck, LGDJ, 1994.

Les questions qui émergent à son propos sont en effet nouvelles, radicalement différentes de celles relatives à l'histocompatibilité tissulaire. Le danger ne réside plus en effet dans l'instrumentalisation du corps d'autrui mais dans l'utilisation des données génétiques propres du patient. Le questionnement éthique est donc nouveau. Il est relatif à l'émergence dans la relation médicale de ces données abstraites, figées, aux côtés de l'individu concret, en perpétuelle évolution ; à l'apparition du corps numérique (16) du patient, d'un corps abstrait composé de données codées ou chiffrées (17), dans l'ombre de son corps réel (18). Il s'inscrit dans cette évolution en vertu de laquelle le naturel autrefois opposé au surnaturel en ce qu'il apparaissait visible, audible, tangible est devenu à la suite des progrès scientifiques « un carrefour d'abstractions » (19) dont la toile est l'exemple topique. Le corps numérique n'est ainsi qu'une nouvelle composante de la réalité numérique dont les mots clés, information, transparence, secret, preuve, fichier, illustrent que l'enjeu du débat est l'information, autour de laquelle « la transparence et le secret se livrent un débat sans relâche » (20).

Kantorowicz avait déjà développé cette idée alors purement intellectuelle autour d'un personnage en théorisant les deux corps du Roi (21). Mais cette idée est devenue réalité numérique depuis le décodage du génome (22) opéré pour la première fois en 2003. Le corps numérique constitué d'une information cruciale et inédite, l'ensemble des données génétiques de la personne, accompagne désormais le corps concret de celle-ci. La plus grande part de ses caractéristiques génétiques sont héréditaires et stables mais certains variants ne le sont pas. Ce sont les mutations somatiques que l'on trouve notamment dans les cellules

(16) L'expression est celle du Pr. Hervé Chneiweiss, cité in *Rapport*, p. 155.

(17) Le Petit Robert, V. Numérique : « qui est représenté par un nombre ».

(18) Nous ne nous attacherons pas au génome humain dépassant la personne individuelle en ce que chaque être humain porte une part du patrimoine génétique de l'humanité et qui permet de rattacher la protection de l'intégrité de l'espèce humaine à la dignité de la personne comme l'a fait le Conseil constitutionnel en 1994, V. sur ce point, F. Bellivier, *Le patrimoine génétique humain : étude juridique*, Thèse droit privé, Paris I, 1997 ; B. Mathieu, *Génome humain et droits fondamentaux*, Economica-PUAM, coll. Droit public positif, 1999 ; X. Bioy, *La dignité : questions de principes*, in *Justice, éthique et dignité*, Presses universitaires de Limoges, 2006, p. 69-70.

(19) Catala, *Le droit à l'épreuve du numérique, Jus ex machina*, PUF, 1998, épilogue, p. 343.

(20) *Ibid.*

(21) E. Kantorowicz, *Les Deux Corps du Roi*, NRF, Gallimard, 1957.

(22) Le génome est l'ensemble de l'information génétique (les gènes et autres séquences ADN) contenue dans les chromosomes d'un individu, Commission de l'éthique en sciences et en technologie, 2012, Québec p. 9.

cancéreuses (23) qui permettent aujourd'hui de distinguer différentes formes d'un même cancer quel que soit l'organe touché. Le corps numérique rassemble dès lors des éléments comme le génome, bien entendu, mais de façon plus spécifique les gènes dits de prédisposition ou de susceptibilité à certaines pathologies, ou bien encore le génotypage d'une tumeur. Il ouvre même la porte au projet de Carte d'Identité Métabolique (CIME) (24), à la création d'un avatar personnalisé de cancer voire d'un double biologique (25).

La question fondamentale que pose la médecine personnalisée est en conséquence celle du statut de ce corps numérique. Le statut du corps numérique qui désigne un ensemble de règles propres à en encadrer le régime invite à s'interroger sur sa qualification. Or il apparaît que le corps numérique n'est pas la personne humaine et que cette affirmation conduit à une application nouvelle des principes protecteurs de la personne dans le cadre de la médecine personnalisée. Cependant ce corps numérique lui est tout de même puissamment lié et oblige à réfléchir à de nouveaux principes protecteurs de la personne.

I. LE CORPS NUMÉRIQUE N'EST PAS LA PERSONNE HUMAINE : DE NOUVELLES APPLICATIONS DES PRINCIPES PROTECTEURS DE LA PERSONNE HUMAINE

La personne humaine, l'homme dans son essence, implique le corps. C'est ainsi que corps humain,

(23) « Chaque cellule du corps contient un exemplaire de l'ADN de l'individu : cette information dicte à sa cellule la manière dont elle se comporte et évolue. Les cellules du corps se régénèrent en deux cellules identiques après avoir fait un duplicata de leur contenu, y compris du matériel génétique. Or il arrive qu'une erreur survienne dans la réplication de l'ADN. La cellule qui en résulte contient alors des caractéristiques génétiques différentes de celle du génotypage stable de l'individu. Il s'agit d'une cellule mutante. Si celle-ci continue de se répliquer, les cellules qui en descendent contiendront toutes la même mutation et pourront évoluer en tumeur puis en cancer », Commission de l'éthique en sciences et en technologie, 2012, Québec, p. 12.

(24) V. J.-M. Grognet, OPECST, Rapport précité, p. 34.

(25) Cette expression a pu être tirée de l'expérience suivante. Un patient était atteint d'un cancer du pancréas avec des métastases résistantes à la chimiothérapie utilisée dans ce type de cancer. Des médecins ont alors implanté une partie de sa tumeur dans plusieurs cohortes de souris, créant ainsi des clones du malade et testant sur eux plusieurs traitements. L'un des médicaments fonctionnant bien fut administré au patient qui guérit de son cancer, alors que ce cancer est mortel dans la plupart des cas. « L'utilisation d'un avatar personnalisé de cancer offre la possibilité d'essayer plusieurs combinaisons et même de faire des erreurs avant de commencer un traitement. C'est la direction que prennent plusieurs équipes de recherche. Cette technique du double biologique ne se limite pas au cancer, elle est exploitée pour analyser *in vivo* le cas de personnes souffrant ou risquant de souffrir de diabète de type 1, selon le professeur Philippe Froguel (...) Cette forme de modélisation a été décrite aux rapporteurs lors de leur visite à Gustave Roussy », OPECST, Rapport précité, p. 47.

« *substratum* de la personne », (26) se confond avec celle-ci. Le principe d'inviolabilité du corps énoncé à l'article 16-1 alinéa 2 exprimant le fameux *noli me tangere* (ne me touchez pas) « trouve son fondement dans l'idée que le corps humain, incarnation de la personne, participe même de l'essence de l'homme et doit bénéficier du respect dû à celui-ci » (27).

Cette identification entre le corps numérique et la personne n'existe pas. Le corps numérique ne peut être touché, palpé, tranché. Il est abstrait, sans consistance réelle, incorporel, puisque seulement composé de données. Il n'est pas de l'essence de la personne. Une balle tirée dans une série de signes abstraits n'a aucune chance de tuer la personne.

Le corps numérique n'est d'ailleurs pas forcément révélé au cours d'une existence humaine (28), comme ce fut le cas pendant des millions et des millions d'années et comme c'est toujours le cas pour une très grande majorité d'entre nous. On peut vivre sans corps numérique contrairement au corps appelé fort à propos corps humain en ce qu'il porte la vie humaine (29).

Il est donc impossible de rattacher le corps numérique à la personne et de lui appliquer les principes dégagés à son égard.

En revanche, les principes dégagés à propos de la personne humaine permettent de dessiner la place du corps numérique. En assimilant la personne et son corps, les lois dites bioéthiques ont posé deux principes fondamentaux formulés à l'article 16 du Code civil, la primauté de la personne humaine et sa dignité, qui trouvent de nouvelles applications dans le cadre de la médecine personnalisée.

A. L'application du principe de la dignité de personne humaine : le corps numérique n'efface pas la personne

La dignité de la personne humaine déclarée valeur essentielle de l'humanité, et sa sauvegarde qui a été constitutionnalisée dans notre pays à l'occasion justement du contrôle exercé par le Conseil constitutionnel sur les lois dites bioéthiques du 29 juillet 1994 (30), peuvent trouver une nouvelle application grâce

(26) J. Carbonnier, Droit civil, *Les personnes*, PUF, Thémis, 20^e éd., 1996, n°4, p. 19.

(27) Assemblée Nationale, *Exposé des motifs du projet de loi relatif au corps humain*, n° 2599, 25 mars 1992, p. 3.

(28) Le droit des brevets vacille d'ailleurs, tellement le génome, préexistant, a des difficultés à être appréhendé comme une « invention » de l'homme, V. N. Belrhomari, *Génome humain espèce humaine et droit*, préf. G. Teboul, L'Harmattan, 2013, spéc. p. 83 et s.

(29) Il a d'ailleurs un statut différent dès lors que la vie humaine s'est éteinte et que le corps humain devient cadavre.

(30) Plus exactement, il a été jugé que « la sauvegarde de la dignité humaine contre toute forme d'asservissement et de dégradation est un principe à valeur constitutionnelle », C. Const. 27 juillet 1994, DC n° 94-343-344.

au progrès scientifique qu'est la médecine personnalisée en ce qu'ils permettent de neutraliser le risque de dépersonnalisation et donc de dégradation de la personne humaine qu'elle transporte (31). Un tel risque est la conséquence effroyable de toute avancée scientifique lorsqu'elle est employée à mauvais escient comme le suggère le Conseil constitutionnel lorsqu'il invoque à l'appui de sa décision la première phrase du premier alinéa de la Constitution de 1946. Le peuple français y proclame en effet les droits inaliénables et sacrés de tout être humain sans distinction de race, de religion, ni de croyance, et y exprime l'aversion suscitée à l'égard de la science par les expériences hitlériennes.

Mais au sein de la médecine personnalisée, la dégradation de l'homme est inhérente à l'exercice même de l'art médical et ne réside pas dans une de ses applications dévoyées. La personne est inévitablement traduite en données abstraites et le risque de dépersonnalisation participant immanquablement à sa dégradation est immédiat. Le principe de dignité servirait de rempart à cette dépersonnalisation spontanée de la personne puisqu'il rappelle que la personne ne saurait être réduite à une masse de données, aussi précises et individualisées soient-elles. La personne ne saurait être un point dans un nuage de points selon l'expression de J.-Cl. Ameisen (32). Le respect de sa dignité impose de la considérer d'abord comme une personne humaine, incarnée, avec toute son épaisseur psychologique, son histoire, ses espoirs, ses peurs, ses joies, ses faiblesses, ses forces, bref impose de l'appréhender dans son incommensurabilité (33).

La Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme proclamée le 11 novembre 1997 a déjà posé un principe en ce sens : « chaque individu a droit au respect de sa dignité (...) cette dignité impose de ne pas réduire les individus à leurs caractéristiques génétiques et de respecter leur caractère unique et leur diversité ». C'est la même idée qui sous-tend l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales lorsqu'il dispose moins solennellement et plus spécialement que « l'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques » (34).

(31) Ce risque de dépersonnalisation est souligné par tous les spécialistes, V. OPECST, Rapport, spéc. p. 63 et s.

(32) Cité in OPECST, Rapport, p. 63.

(33) V. en ce sens l'article L. 4127-35 du code de la santé publique issu du code de déontologie médicale : « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension ».

(34) Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, JO du 7 juin 2013.

Le principe de dignité de la personne humaine, « principe à vertu fécondante » (35), pourrait trouver là des déclinaisons nouvelles, révélant notamment des droits attachés à la personne même du patient qui jusqu'à présent n'avaient donné lieu à aucun contentieux. Il permettrait par exemple d'imposer un colloque singulier entre patient et médecin, alors que le test génétique permettrait seul de décider du traitement adéquat. Il imposerait également, justement dans le cadre de ce colloque singulier, de ne pas se focaliser sur les seules données abstraites mais de prendre en considération le mode de vie du patient, son environnement, ses comportements, son alimentation pour adapter au mieux le traitement à sa personne, comme le postulent déjà les définitions les plus larges de la médecine personnalisée.

Il est aussi susceptible de consolider le droit au refus de soins. Celui-ci s'inscrit pour l'instant dans un contexte traditionnel à savoir que le traitement proposé au patient est celui qui a démontré une efficacité maximale eu égard à sa pathologie. S'il le refuse pour des raisons qui lui sont propres, le médecin tente alors de lui proposer une alternative *a priori* moins efficace. Ce cas de figure est d'ailleurs relativement rare, le refus de soin s'inscrivant généralement dans un désir de fin de vie. Dans le cadre de la médecine personnalisée, le patient peut bénéficier d'un médicament ayant démontré une efficacité maximale seulement si les analyses génétiques résultant du test compagnon correspondent à son indication. Si cette condition n'est pas satisfaite, il se voit alors proposer un traitement plus classique, comme une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer. La médecine personnalisée participe en ce sens à creuser les inégalités entre les patients atteints de cancer (36). Mais le patient peut exprimer le choix de refuser ce traitement classique et de recourir à ce traitement innovant. Le droit d'accéder à ce traitement fondé notamment sur le respect de sa dignité lui semble difficilement contestable, dans la mesure où ce traitement n'est pas nocif pour lui. Il faudrait cependant qu'il en assume le coût généralement élevé (37) puisque ce traitement n'est en principe remboursé par la Sécurité sociale que s'il a démontré son efficacité, c'est-à-dire si le test compagnon est positif (38). Ce serait alors un privilège réservé aux plus riches. A une inégalité génétique se substitue en quelque sorte une inégalité sociale. La

(35) M. Gobert, in *La dignité de la personne humaine*, dir. M-L Pavia, T. Revet, Economica, 1999, Rapport de synthèse, p. 163.

(36) Les inégalités socio-professionnelles ont déjà un impact fort sur le diagnostic et le traitement du cancer.

(37) Le traitement d'un patient au Zelboraf coûte par exemple 9800 euros par mois.

(38) Sa prise en charge en France est déjà un atout considérable. Certains pays comme l'Angleterre ou l'Allemagne rejettent le remboursement de médicaments issus de la médecine personnalisée lorsqu'ils sont trop chers.

médecine personnalisée semble constituer par essence un facteur d'inégalité entre les patients.

Aux cotés du principe de dignité, l'autre principe dégagé par les lois bioéthiques est celui de la primauté de la personne. Ce principe fondamental n'a pour l'instant que rarement été invoqué mais il permet dans le cadre de la médecine personnalisée d'en déduire un principe très important : la personne primant, le corps numérique doit être au service de la personne et ne saurait lui nuire.

B. L'application du principe de primauté de la personne : le corps numérique est au service de la personne

Le principe précis qui peut en être déduit est que les données génétiques du corps numérique ne sauraient être utilisées contre la personne. Comme on ne peut subroger contre soi (39), on ne pourrait non plus révéler son corps numérique contre soi.

L'enjeu est important car le corps numérique constitue une masse de données considérable, données qui sont susceptibles d'être utilisées contre la personne, notamment pour contrôler ses comportements et susciter des devoirs envers elle-même. Le potentiel de la médecine personnalisée et notamment la pharmacogénomique ne pourra en effet se réaliser que si des chercheurs peuvent avoir accès à l'information génétique de nombreux individus dans des essais cliniques de grande envergure. L'accès en masse à ces tests génétiques pose la question de son impact dans la mesure où ces tests ont une valeur prédictive croissante sur des maladies de plus en plus nombreuses et renforcent incontestablement la médecine prédictive.

Le concept de médecine prédictive qualifie la médecine ayant pour but de détecter une prédisposition biologique à une maladie afin de retarder, d'atténuer voire d'empêcher son apparition. Cette médecine préventive personnalisée repose sur l'identification de variations génétiques qui signalent une prédisposition (40) ou même seulement une susceptibilité individuelle à déclencher une maladie dans un environnement donné. Pour être légitimes, ces tests doivent révéler un risque supérieur aux influences environnementales et permettre une action préventive ou curative comme c'est le cas pour les gènes de prédisposi-

tion aux cancers du sein familiaux (BRCA1 et BRCA2). Mais, même dans cette hypothèse, l'anomalie génétique n'est bien souvent ni nécessaire ni suffisante pour avoir la maladie. L'utilité médicale de ces tests n'est alors pas établie. Cependant, quel que soit le cas de figure, le patient est incontestablement responsabilisé dans la mesure où il a la possibilité d'adapter son mode de vie à sa spécificité génétique. Par exemple une personne dont les données génétiques révèlent une prédisposition au diabète est incitée à modifier ses habitudes alimentaires, une personne prédisposée aux AVC à vivre dans un environnement calme. La personne devient alors actrice de sa propre santé à tel point que l'apparition de la maladie à laquelle la personne se savait prédisposée pourrait être considérée comme une faute qui lui serait imputable. La question est celle de la sanction de la défaillance dans l'adaptation de son mode de vie dans l'éventualité où la maladie s'est déclenchée. Elle devrait en vertu du principe de primauté de la personne se cantonner à la sanction naturelle, à savoir l'altération de son état de santé, sans que le droit n'en prévoie sous peine de transformer ce conseil médical en devoir juridique et aboutir ainsi à un véritable contrôle des comportements. Ce serait le cas si le non respect de cette alimentation démontré au moyen de prises de sang régulières conduisait à une absence de prise en charge de son diabète par la Sécurité sociale.

Cette projection n'est pas irréaliste puisqu'un arrêté du 22 octobre 2013 (41) est venu conditionner le remboursement du port d'un masque de traitement du syndrome de l'apnée du sommeil à la durée et à la régularité du port du masque par le patient dont le contrôle est réalisé par télésurveillance. Le patient qualifié d'« inobservant », c'est-à-dire n'ayant pas rempli les conditions d'utilisation définies par l'arrêté en cause, voit son droit à remboursement progressivement réduit puis supprimé. Le Conseil d'État a cependant suspendu l'application de cet arrêté en référé arguant d'un doute sérieux sur sa légalité (42). La liberté de l'individu, protégée notamment par l'article 4 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen, s'en trouverait en effet fortement entravée. Le respect de sa vie privée, garanti par l'article 8 de la Convention européenne des droits de l'homme, serait également profondément ébranlé en ce que ce contrôle de son comportement constitue une intrusion excessive dans sa vie intime. Ces atteintes seraient d'autant plus graves que les prédispositions ne peuvent dans l'avenir que s'ajouter les unes aux autres au fil des progrès scientifiques fulgurants en la matière. On peut

(39) L'article 1252 du code civil dispose que la subrogation « ne peut nuire au créancier lorsqu'il n'a été payé qu'en partie ; en ce cas il peut exercer ses droits, pour ce qui lui reste dû, par préférence à celui dont il n'a reçu qu'un paiement partiel ». Il met en œuvre l'adage « *nemo contra se subrogasse censetur* » qui exprime notamment l'idée que le créancier originaire subrogeant payé en partie seulement n'a pas la volonté de subroger à son encontre mais bien de se réserver la meilleure position par rapport au créancier subrogé.

(40) La prédisposition génétique d'une personne est un risque endogène, d'origine génétique, de contracter une maladie ou de la transmettre à ses enfants, risque dont la réalisation incertaine est soumis à des facteurs catalyseurs extérieurs, A. Marais, *La prédisposition génétique*, Thèse Paris II, dir. M. Gobert, 2000, n° 25, p. 11.

(41) Arrêté du 22 octobre 2013 modifiant les modalités de prise en charge par l'assurance maladie du traitement de l'apnée du sommeil.

(42) CE, ord. du 14 février 2014, n° 374699. Le Conseil d'État met en cause la compétence d'un simple arrêté pour prendre de telles dispositions.

ainsi imaginer une personne interdite de manger du sucre (prédisposition de diabète), de consommer de l'alcool (prédisposition à un cancer du foie), du tabac (prédisposition au cancer du poumon), de vivre dans un environnement stressant tel qu'une grande ville (prédisposition à un AVC), ou dans l'obligation de stimuler régulièrement sa mémoire à l'aide d'un professionnel (prédisposition à la maladie d'Alzheimer). On pourrait y voir le spectre d'une « société hygiéniste » (43). La primauté de la personne induit en ce sens le principe selon lequel les données génétiques de la personne ne sauraient être utilisées contre elle et qu'il paraît préférable de substituer à une telle médico-surveillance une politique d'éducation à la santé.

Plus généralement, ces données, dans le cadre de ce principe, ne pourraient être utilisées par des tiers à l'encontre de la personne, même si la personne a consenti à leur diffusion. L'instauration de ce principe s'inscrirait dans la logique de neutralisation de ces données déjà initiée par des textes spéciaux à l'égard des assurances invalidité et décès (44) ou de l'accès à un emploi, un stage ou une formation (45). Il permettrait également de mettre en perspective certains textes qui manifestement ne répondent pas à ce principe et de s'interroger sur leur légitimité. C'est ainsi que l'article L. 1132-2 du code du travail prévoit une prise en compte des caractéristiques génétiques de la personne dans le monde du travail dès lors qu'elle « répond à une exigence professionnelle essentielle et déterminante (...) pour autant que l'objectif soit légitime et l'exigence proportionnée », ce qui ouvre la porte à des licenciements pour motifs de santé déguisés. Face à ce constat, le Comité Consultatif National d'Éthique a déjà critiqué ce texte pointant d'une part son imprécision mais surtout dénonçant sa substance même, affirmant que l'utilisation de ces données « ne devrait jamais avoir comme conséquence de réduire la prévention des risques professionnels en privilégiant l'élimination des salariés les plus exposés génétiquement plutôt que l'aménagement de l'environnement du travail » (46). Il se prononce ainsi clairement pour

que l'utilisation des tests génétique, dans la mesure où elle est permise, ne le soit que dans une perspective favorable au salarié, l'aménagement de son environnement de travail.

Ce principe permettrait plus généralement de protéger la personne à l'égard de tous les tiers susceptibles d'être intéressés par ces données. C'est l'ensemble des acteurs de l'assurance qui est évidemment en premier visé, pas seulement à l'égard des assurances invalidité/décès (47) ou du monde du travail mais également du domaine sécuritaire. En effet, les politiques pénales ont toujours la tentation de détecter la prédisposition à une délinquance future, comme cela a déjà été démontré (48).

Le corps numérique n'est certes pas la personne comme il vient d'être vu mais il entretient un lien puissant avec la personne. Il est en effet la projection même de la personne en données abstraites et il y a en ce sens autant de génomes que de personnes. Il ouvre la voie à la recherche de nouveaux principes protecteurs de la personne.

II. LE CORPS NUMÉRIQUE EST PUISSAMMENT LIÉ À LA PERSONNE : LA RECHERCHE DE NOUVEAUX PRINCIPES PROTECTEURS DE LA PERSONNE

Le corps numérique n'est pas le corps humain. Il n'en constitue pas plus un élément ou un produit. En revanche, ces données génétiques tant structurelles que somatiques constituent des données uniques pour chaque personne. Elles ne constituent pas des données ponctuelles relatives à l'analyse d'un élément ou d'un produit du corps humain comme l'imagerie cérébrale, susceptibles d'être en tout point semblables à celle d'une autre personne. Elles renseignent sur la constitution même de la personne. Rassemblées au sein du corps numérique, elles constituent l'identité génétique de la personne. Il n'est ainsi pas neutre que soient utilisées les expressions « Carte d'Identité Métabolique » (49) ou « signature génétique d'une tumeur » (50).

(43) OPECST, Rapport précité, p. 146.

(44) La loi du 4 mars 2002 a inséré un article L. 1141-1 dans le code de la santé publique en vertu duquel « les entreprises et organismes privés qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord ». Ces entreprises ne peuvent en outre « poser aucune question relative aux tests génétiques et à leur résultat, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci ».

(45) L'article L. 1132-1 du code du travail prévoit qu'« une personne ne peut être écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation en entreprise (...) en raison de (...) ses caractéristiques génétiques ».

(46) CCNE, Avis n° 46, Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention, 30 octobre 1995, p. 32.

(47) Comme cela a déjà été relevé, il est possible d'imaginer un assureur automobile refusant la formation d'un contrat avec une personne du fait d'une anomalie génétique, V. Jessica Eynard, *Les données personnelles, quelle définition pour un régime de protection efficace ?*, Michalon, 2013, p. 124.

(48) Voir sur ce point, les développements de J. Eynard, *op. cit.*, p. 129 et s.

(49) Sur ce projet, V. J.-M. Grognet, OPECST, Rapport précité, p. 34.

(50) « Actuellement on compte 28 plateformes de génétique moléculaire labellisées INCa réparties sur l'ensemble du territoire, permettant de fournir la signature génétique de la tumeur de chaque patiente, OPECST, Rapport précité, p. 43.

Cette identité génétique doit fondamentalement être reliée à la personne. C'est ainsi qu'il paraît opportun d'affirmer le caractère « personnellissime » de ces données et leur assurer une protection maximale au regard des tiers en dégagant le principe que chacun a droit à la protection de son identité génétique. De même, les données génétiques ne doivent pas être considérées isolément de la personne : il paraît essentiel d'apprécier l'intérêt de celle-ci à connaître de ses données. S'agissant de données médicales, elles doivent pouvoir être reliées à un pouvoir médical et s'inscrire en conséquence dans un protocole médical. Le savoir médical ne saurait avoir de valeur en soi détaché de ce pouvoir sauf à altérer la liberté de l'homme en lui transmettant des données anxiogènes.

A. La protection de la personne contre les tiers : l'affirmation du droit à la protection de son identité génétique

La protection du corps numérique ressort notamment du chapitre III du Code civil consacré à « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et (de) l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques ». Mais, son contenu s'avère largement insuffisant.

Tout d'abord la protection de l'examen des caractéristiques génétiques de la personne est quasiment semblable à celle de l'imagerie cérébrale qui relève du chapitre suivant, le chapitre IV, « De l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale » depuis la loi du 7 juillet 2011. Les articles 16-10 et 16-14 sont ainsi identiques sur le fond, imposant d'une part la finalité médicale ou scientifique de l'examen, et d'autre part le principe du consentement préalable par écrit à sa réalisation. Seul l'article 16-13 souligne l'aspect sensible de cette information en précisant que « nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques ».

De plus l'encadrement proposé est commun avec celui de l'empreinte génétique alors même que les enjeux sont très différents. La réalisation de l'empreinte génétique est fondée uniquement sur le séquençage de l'ADN non codant qui détermine l'unicité de chacun. Elle informe seulement sur la structure du matériel génétique mais ne révèle pas l'activité cellulaire du matériel génétique qui renseigne sur les caractéristiques génétiques mêmes de la personne. Elle ne peut donc servir qu'une finalité, l'identification de la personne parmi d'autres, sans dévoiler son identité génétique propre. Sa fonction policière est évidente et l'article 16-11 du Code civil a significativement été complété par une loi de 2011 sur la sécurité intérieure.

L'examen des caractéristiques génétiques propres donne en revanche à voir la spécificité génétique de la personne même à travers l'examen de l'activité cellulaire de son matériel génétique. Il y a une différence

fondamentale entre les résultats : le premier est simplement d'affirmer que A n'est pas B alors que l'autre dévoile qui est génétiquement A.

En tant que données de santé, les données génétiques sont aussi protégées par la loi du 6 janvier 1978 modifiée (51). La réforme de cette loi par celle du 6 août 2004, transposant la directive européenne 95/46/CE du 24 octobre 1995, intègre l'ensemble des données de santé (52) dans la catégorie des données dites « sensibles » et le traitement des données de santé, qu'il soit mis en œuvre par une entité publique ou privée, est ainsi étroitement encadré et soumis au respect de règles contraignantes, relevant notamment du régime de l'autorisation par la CNIL. Mais cette loi présente également de nombreuses insuffisances, notamment dans son champ d'application. La protection de la CNIL vise principalement un ensemble de données collectées en vue de leur traitement informatique (53). Elle ne protège pas les résultats d'un test génétique dès lors qu'il n'a pas vocation à s'intégrer dans un ensemble de données. Ce sont ces mêmes données rassemblées à l'occasion de « collections d'échantillons biologiques humains » dites biothèques qui font également l'objet d'une protection spécifique, toujours par le biais de la CNIL (54).

Les données de santé de la personne utilisées de façon isolées ne sont pas suffisamment protégées. Cela est compréhensible pour une donnée de santé ponctuelle qui vise justement à renseigner sur l'état de santé d'un individu à l'instant « t », qui perdra en principe toute pertinence à l'instant « t+1 » et qui ne peut pas être

(51) La donnée personnelle est « toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres », Art. 2 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004.

(52) Il est à noter qu'au niveau européen, un projet de règlement sur la protection des données prévoit de mentionner pour la première fois au nombre des données sensibles, les données génétiques. La Commission des libertés civiles, de la justice et des affaires intérieures (LIBE) du Parlement européen a adopté le 21 octobre 2013 la proposition de règlement de l'Union européenne sur la protection des données personnelles. Cette proposition s'attache surtout à assurer la sécurité des données génétiques : il faut veiller à ce que les données soient conservées et traitées par le responsable du traitement dans des conditions de nature à garantir leur confidentialité mais aussi leur intégrité.

(53) La loi s'applique en effet prioritairement au traitement automatisé de données, ce qui suppose qu'un certain nombre de données soient réunies. « Constitue un traitement de données à caractère personnel toute opération ou tout ensemble d'opérations portant sur de telles données quel que soit le procédé utilisé et notamment la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, diffusion, ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, ainsi que le verrouillage, l'effacement ou la destruction » (L. n° 78-17, 6 janv. 1978, art. 2). La loi s'applique également aux traitements non automatisés de données à caractère personnel dès lors qu'elles sont réunies en un fichier. Le législateur précise que constitue un fichier de données à caractère personnel tout ensemble structuré et stable de données à caractère personnel accessibles selon des critères déterminés (L. n° 78-17, 6 janv. 1978, art. 2).

(54) Art. L 1131-4 et L. 1243-3 et 4 du code de la santé publique.

exclusivement attachée à une personne dans la mesure où cette donnée peut être la même que celle obtenue à partir d'un autre individu. Mais un tel manque de protection est alarmant lorsque la donnée de santé renseigne sur l'identité génétique même de la personne, donnée relativement figée qui dévoile la structure même de la personne.

Il n'y a pas de disposition protectrice de l'identité génétique de la personne qui permettrait de rattacher les données génétiques à la personne même et de leur conférer ainsi une valeur supérieure aux autres données de santé. Il paraîtrait en ce sens opportun de ranger la protection de l'identité génétique dans les droits de la personnalité qui se définissent comme « des droits inhérents à la personne humaine, qui appartiennent de droit à toute personne physique pour la protection de ses intérêts primordiaux » (55). Le droit de la personnalité qui permet « d'exiger d'autrui sa reconnaissance comme individualité distincte de toutes autres individualités » (56) et a comme finalité d'imposer aux tiers le respect des éléments constitutifs de la personnalité, a créé « une zone de protection » (57) de la personne à l'égard des tiers. Attachés à la personne de leur titulaire, sans valeur patrimoniale directe, ces droits sont intransmissibles, imprescriptibles, insaisissables, mais ils peuvent faire exceptionnellement l'objet de certaines conventions dans un but favorable à l'individu, ce qui serait en cohérence avec l'application proposée du principe de primauté de la personne humaine.

Tendant jusqu'à présent à la protection de l'intégrité physique, de l'intégrité morale de la personne, de sa vie privée (58), les droits de la personnalité s'affirment naturellement comme un réceptacle de la protection de ces données génétiques formant l'identité génétique de la personne. C'est ainsi que pourrait être inscrit au sein du Code civil une disposition s'inspirant à la fois de l'article 16 et de l'article 9 selon laquelle « chacun a droit au respect de son identité génétique » (59). Le droit au respect de l'identité génétique qui

serait par ailleurs imprescriptible (60) aurait comme effet d'obliger tout individu, avant d'accomplir toute prestation (61) en rapport avec une information génétique de la personne, à solliciter le consentement de celle-ci et à s'incliner devant son refus (62).

Surtout, afin d'assurer une protection maximale de ces informations, une autre disposition pourrait s'inspirer des articles 16-1 et 9-1 afin d'autoriser le juge à faire cesser toute atteinte illicite à l'intégrité génétique de la personne, par exemple l'utilisation de ses données par un assureur ou un employeur.

Mais si ces données intéressent les tiers, elles sont loin d'être neutres pour la personne concernée en ce qu'elles lui transmettent sa propre identité génétique. Cette information peut être anxiogène et il s'agit alors de limiter la propre connaissance de soi aux éléments pertinents médicalement.

B. La protection de la personne contre elle-même : le cantonnement du dévoilement aux informations médicalement pertinentes

La tentation est grande de tout connaître de son identité génétique. La donnée génétique renseigne sur la constitution de la personne même. Elle a donc un attrait, considérée en elle-même, en ce qu'elle satisfait une soif de connaissance à l'égard de soi-même (63). Mais face à ce « déluge de données » (64), il faut raison garder : il ne semble pas qu'il soit, au regard des données acquises de la science, dans l'intérêt de la personne de connaître l'intégralité de ces données.

Les textes actuels sont très marqués par la médecine prédictive, la première concernée par la génétique, qui a pour finalité le diagnostic d'une maladie génétique. L'article R 1131-4 du code de la santé publique consacré aux conditions de prescription de cet examen prévoit ainsi que la personne est informée « des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement ». De même l'article R 1131-5 distingue deux situations qui n'ont aucun intérêt à l'être dans le cadre de la médecine personnalisée, celle d'un patient présentant le symptôme d'une maladie génétique et celle d'une personne asymptomatique mais présentant des

(55) V. déjà en ce sens, P. Catala, Ébauche d'une théorie juridique de l'information, D. 1984, ch. 97 ; Le marché de l'information (aspects juridiques), in *Le droit à l'épreuve du numérique, Jus ex machina*, PUF, 1998, spéc. p.336 et s. Il proposait de rattacher les données confidentielles à l'article 9 afin de leur assurer une protection plus efficace.

(56) E-H Perreau, Des droits de la personnalité, RTDC 1909, 501, spéc. p. 504.

(57) B. Teyssié, *Droit civil, Les personnes*, 13^e éd., n° 124.

(58) Selon la distinction opérée par F. Terré, D. Fenouillet, *Les personnes, la famille, les incapacités*, 7^e éd., 2005, n° 53.

(59) Cette idée a pour la première fois à notre connaissance été proposée par A. Marais sous la forme de la protection de l'intégrité génétique, thèse précitée, n° 95 et s. p. 42 et s. Mais le terme identité a été jugé plus conforme à la réalité, le mot intégrité renvoyant à l'« état d'une chose qui est entière », *Littré*, V^o intégrité. Or ce n'est pas le caractère complet des données génétiques qui doit être protégé mais le fait qu'elles renseignent même isolément sur la personne même. Voir pour une critique du terme « intégrité », F. Terré, D. Fenouillet, *op. cit.*, n° 67.

(60) V. B. Teyssié, *op. cit.*, n° 127.

(61) Et pas seulement avant la réalisation de l'examen médical permettant son dévoilement comme le prévoit seulement l'article 16-10 du code civil.

(62) Nous nous inspirons de la réflexion d'A. Marais, thèse précitée, n° 116, p.49. Le simple droit d'opposition prévu au regard des données de santé dans la loi de 1978 ne paraît pas suffisant.

(63) La donnée génétique se distingue là encore radicalement de la donnée de santé traditionnelle qui n'a d'intérêt que parce qu'elle s'inscrit dans un protocole médical.

(64) M. Ashween Peerbay, OPECST, Rapport précité, p. 133.

antécédents familiaux. Cette médecine prédictive a en effet un fort retentissement familial et la plupart des textes ont justement pour objet d'encadrer la transmission d'un tel diagnostic à la parentèle du patient et ne se préoccupent pas de l'intérêt de transmettre ces données au patient lui-même dans la mesure où elles ont un intérêt médical évident.

Ces textes sont donc insuffisants au regard de cette nouvelle médecine. L'information imposée préalablement au test compagnon n'est d'abord pas appropriée, ayant été réfléchie au regard de la première finalité du test génétique, la plus ancienne, le diagnostic d'une maladie génétique. Il serait important d'enrichir cette obligation d'information pour l'adapter à la médecine personnalisée. Le patient doit par exemple être informé précisément de la finalité du test, à savoir le choix du meilleur traitement, et des conséquences du résultat de ce test afin qu'il puisse bien comprendre que le résultat négatif du test n'est pas exclusif d'un traitement.

Mais il convient surtout de s'interroger sur l'objet du consentement du patient obtenu préalablement au test génétique. L'objet de son consentement vise incontestablement à autoriser l'atteinte corporelle mineure que constitue le prélèvement qui, sinon, aurait été illicite en vertu du principe d'inviolabilité de la personne. Mais le consentement est en réalité multiple, d'abord en ce que le patient consent aussi à l'analyse de ces informations génétiques mais surtout à la transmission de ces informations. La question qui se pose est de savoir quelles informations doivent lui être transmises en vertu de ce consentement. Que faire des résultats du test qui transmettent plus d'informations que celles exclusivement nécessaires au traitement, les informations dites secondaires (65) ? Que faire par exemple si le test compagnon, au-delà de son résultat positif ou négatif eu égard au traitement, révèle une prédisposition au cancer du sein ou une susceptibilité au diabète ? C'est une question importante qui a été soulevée notamment par l'Académie des sciences et l'Académie nationale de médecine en avril 2013 réunies lors d'une séance commune sur le thème de la médecine personnalisée (66).

En l'absence de texte précis, le médecin est aujourd'hui seul juge des informations à transmettre au patient, renouant avec le paternalisme médical en vertu duquel le médecin avait le droit de décider de la pertinence des informations à transmettre au malade. Pourtant le secret médical, puisque c'est bien de cela qu'il s'agit, a depuis lors subi une métamorphose

considérable. Il n'est plus entre les mains du médecin mais est devenu un droit des patients. Et le patient a acquis le droit à une information complète et exhaustive (67). Le droit au mensonge dans l'intérêt du malade a ainsi disparu du code de déontologie au profit du droit de la personne à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic (68). Le savoir médical est donc désormais tout entier au pouvoir des patients. Dans le cadre de la médecine personnalisée, il paraît donc urgent de légiférer sur ce point et d'opter entre deux alternatives.

Il est possible considérer dans la logique des principes précédemment dégagés que le patient est seul maître des informations contenues dans ses gènes et qu'il doit exprimer son choix lors du consentement au test compagnon quant à sa volonté de connaître l'intégralité des informations transmises ou de se cantonner à celles médicalement pertinentes. Dans la mesure où il doit exprimer un tel choix, son consentement doit être éclairé quant à la nature des informations susceptibles de lui être transmises, à leur impact psychologique, notion bien connue déjà en génétique, mais également dans le domaine des prélèvements d'organes (69). Les informations transmises porteront en effet principalement sur des éléments anxiogènes comme un diagnostic de prédisposition voire de susceptibilité auquel la médecine ne pourra généralement apporter aucune réponse thérapeutique ou préventive. Le savoir du patient se déconnecterait alors du pouvoir médical mais également de sa démarche initiale, à savoir le choix d'un traitement d'une maladie existante.

Il paraît probablement plus raisonnable de choisir la seconde alternative qui est de poser un principe selon lequel seules les informations médicalement pertinentes notamment au regard de la finalité médicale du test seront transmises au patient. Cette seconde

(65) Nous empruntons cette expression à la Commission de l'éthique en sciences et en technologie du Québec, Rapport précité, 2012, p. 19.

(66) Question 3, séance commune des Académie des sciences et Académie Nationale de médecine, 23 avril 2013.

(67) L'article L. 1111-2 du code de la santé publique précise aujourd'hui que l'information doit porter sur « les risques fréquents et graves ».

(68) Le décret du 7 mai 2012 a modifié l'article 4127-35 du Code de la santé publique y abrogeant la disposition suivante « toutefois, sous réserve des dispositions de l'article L. 1111-7, dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic graves, sauf dans les cas où l'affection dont il est atteint expose les tiers à un risque de contamination ». Il l'a remplacée par la disposition suivante actuellement en vigueur : « lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination ».

(69) L'article R. 1231-1 du code de la santé publique précise la teneur de l'information transmise au donneur éventuel : risques et conséquences éventuelles sur le plan physique et psychologique, ainsi que répercussions sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle. Il est prévu une audition spéciale de la personne susceptible d'être prélevée afin que le comité d'expert compétent pour donner son autorisation au prélèvement puisse vérifier que l'information transmise a bien été comprise.

alternative s'inscrirait dans la logique actuelle du droit français qui cantonne l'accès au test génétique (70). Le savoir serait là directement lié au pouvoir médical et à la démarche du patient. L'information du patient au test serait ainsi plus aisée dès lors que les informations anxiogènes liées notamment à un diagnostic de prédisposition ou de susceptibilité ne seraient pas

(70) Les tests génétiques ne sont en principe accessibles que sur prescription médicale et ne peuvent être pratiqués que dans des laboratoires de biologie médicale autorisés à cet effet (C. santé publ, art. L. 1131-2-1). En conclusion d'un avis récent, le comité a annoncé que les problèmes éthiques posés par une éventuelle commercialisation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* permettant la réalisation de tests sans accompagnement médical, et notamment de tests génétiques, feraient l'objet d'une réflexion globale, dans un prochain avis (Avis CCNE n° 119, Les problèmes éthiques posés par la commercialisation d'autotests de dépistage de l'infection VIH, 21 février 2013).

transmises (71). Mais c'est surtout le bien-être du patient qui est préservé puisqu'il est délivré d'une source d'anxiété qui peut être considérable. C'est également sa liberté de mener sa vie comme il l'entend, sa liberté personnelle, qui n'est pas entravée par des données médicales sans valeur.

Dans ce carrefour d'abstraction qu'est la réalité d'aujourd'hui enserrant l'homme dans des frontières invisibles, le droit doit participer à ce que l'homme ne soit pas enfermé dans son corps numérique. Celui-ci doit seulement lui permettre d'accéder à une médecine innovante. ■

(71) Sur le caractère anxiogène de ces résultats, V. not. A Marais, thèse précitée, n° 27 et s.

RAPPORT DE SYNTHÈSE

Summary notes

LES ENJEUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : EXERCICE DE SYNTHÈSE

THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE: SYNTHESIZING EXERCISE

Par **Renaud BUEB***

RÉSUMÉ

La médecine personnalisée est un concept inclusif que les intervenants de ce colloque ont essayé d'appréhender dans ses dimensions médicales, sociales, éthiques et économiques. Cette nouvelle pratique médicale génère des conflits d'intérêt et d'autres problèmes tels que : le recueil et l'appropriation des données, la relation avec le patient, le développement de traitements spécifiques, le poids économique des soins de santé, et la prise en charge des coûts médicaux par le système national d'Assurance Maladie, le lien entre les soins de santé et la recherche bio-médicale, et enfin les problèmes éthiques potentiels. Médecins et juristes doivent se rencontrer pour traiter de ces problèmes afin de trouver un bon équilibre entre la prise en compte de tous ces aspects sociaux et le respect des droits et de la dignité du patient.

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Traitement ou soin personnalisé, Droits des patients, Economie de la santé, Recherche médicale, Ethique médicale, Droit médical, Coûts médicaux pour le service d'Assurance Maladie (système de sécurité sociale).

SUMMARY

Personalized medicine is an inclusive concept which the lecturers in the colloquy have tried to apprehend in its medical, social, ethical, and economic dimensions. This new medical practice breeds conflicts of interests and others issues such as: the collecting and the appropriation of data, the relationships with the patient, the development of specific treatments, the economic weight of healthcare, and the covering of medical costs by the National Health system, the link between healthcare and bio-medical research, and at last the potential ethical issues. Doctors and legal experts must meet to deal with these problems so as to strike a good balance between taking into account all these social requirements and respecting the rights and dignity of the patient.

KEYWORDS

Personalized medicine, Customized treatment or care, Patients' rights, Healthcare economy, Medical research, Medical ethics, Medical law, Medical costs for the national health service (social security system).

* Maître de conférences – HDR en Histoire du droit, Université de Franche-Comté.

Réunis au Sénat, lieu de débats, de controverses, mais aussi de sagesse, les différents intervenants de ce colloque ont tenté d'éclairer l'auditoire

sur les mystères de la médecine personnalisée dans un esprit de respect mutuel et de tolérance qui honore cette arène politique. Comme l'intitulé l'indique, la médecine personnalisée constitue un enjeu de société. Enjeu de société, débat de société, la formule semble banale, presque trop. Il y en a tant qui mobilisent l'opinion qui méconnaît ce nouveau phénomène. La médecine personnalisée est d'abord un enjeu scientifique et technique qui mobilise une multitude de techniciens, ceux de la science, du droit, experts des pratiques et de la norme. Elle est un enjeu économique parce que la santé, c'est aussi une affaire d'argent. Elle est essentiellement un enjeu éthique ou moral. Elle est donc, au Sénat ou ailleurs, un enjeu politique, celui de la cité – *polis* –, qui suppose que les citoyens se l'approprient et qu'un débat public précède l'édiction de règles qui l'encadreront. La diversité des enjeux nécessitait la diversité des regards et des opinions – la transdisciplinarité –, et c'est le mérite des organisateurs de ce colloque de les avoir réunis pour une première synthèse d'une question dont on méconnaît les conséquences sur la société.

Dès les premières minutes, l'auditeur dubitatif se demande quel peut bien être l'intérêt du colloque lorsqu'il entend que la médecine a toujours été personnalisée. Le rôle du médecin n'est-il pas d'adapter le traitement au patient ? N'est-ce pas l'exercice élémentaire de son art ? L'histoire montre qu'on est passé de la connaissance empirique, de la cuisine des éléments, de l'épicerie des ingrédients et des potions, aux biotechniques et bio-médicaments. La logique traditionnelle de l'art médical est bouleversée. Certes, la médecine personnalisée s'inscrit dans l'art traditionnel lorsqu'elle conçoit et fabrique des médicaments spécialement pour un malade. Mais, dorénavant, il est possible de fabriquer des médicaments à partir du corps humain et même du corps du malade. Alors, est-ce encore la médecine qui guérit le malade ? Jadis, l'art médical tenait plus de la magie – du miracle parfois – que de la science : le médecin te soigne et Dieu te guérit ! On ne connaissait pas grand chose du corps humain et maintes choses étaient remises à la Providence. Aujourd'hui, la demande sociale est plus exigeante, l'État est devenu Providence, les sciences sont exactes et le médecin doit non seulement soigner, il doit aussi guérir, coûte que coûte (et le coût est important !). Il est évident que la médecine personnalisée renforcera cette exigence sociale : dans ce nouveau processus médical dit personnalisé (les diagnostics, les connaissances, les médicaments), le médecin connaîtra mieux la maladie (et son malade) : il sera mieux à même de la prévenir, de la soigner. L'obligation de moyen deviendra obligation de résultat.

Faut-il s'en inquiéter ? *Nihil nove sub sole*. La médecine personnalisée n'est pas une nouveauté. Elle sourd des progrès des sciences et des technologies médicales dans la deuxième moitié du XX^e siècle. Elle trouve son

origine dans la cancérologie, dans l'application des greffes et de la thérapie cellulaires. Même la génétique n'est pas nouvelle, mais le test génétique qui hier relevait de la recherche scientifique est devenu aujourd'hui une médecine en intégrant le processus thérapeutique. Ces prémisses ont déjà révélé la complexité de l'art médical à l'âge des biotechnologies et du numérique ainsi que l'importance et la concurrence des intérêts lorsque des moyens techniques et financiers sont mobilisés pour la santé humaine.

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE, UN ENJEU DE COMPLEXITÉS

Tous les orateurs, anthropologues, médecins, juristes, experts le constatent : la médecine personnalisée est une question complexe. Elle suscite bien des différences, voire des divergences d'intérêts. D'intérêts scientifiques tout d'abord, et c'est pourquoi les intervenants viennent de différents champs du savoir ou de la pratique. Et c'est tout l'intérêt de la pluridisciplinarité. Mais aussi d'intérêts *largo sensu*, intérêts collectifs (la société, les valeurs, la famille du malade), individuels (le malade, le médecin) et surtout pécuniaires et économiques (le coût de la médecine personnalisée). *In fine*, consciemment ou non, tous ont évoqué cette complexité issue de la différence des intérêts.

La médecine personnalisée a quitté la sphère des experts et des *happy few* ; elle est en train de devenir phénomène de société : tout le monde en parle, en parle trop peut-être, en parle mal certainement ! Comprendre la médecine personnalisée suppose une méthode, elle-même complexe.

Avant tout, il est nécessaire de préciser la terminologie et les concepts, certes pour créer un champ de compréhension commun, mais aussi afin de trouver des solutions aux problèmes posés. C'est une question d'exigence : après avoir entendu les hommes de l'art médical, les hommes de l'art du droit devront nommer les « choses » de la médecine personnalisée, les qualifier afin de la réguler. La légitimité de la norme qui sera adoptée exige la précision du vocabulaire.

Complexe est la définition de la médecine personnalisée. La compréhension d'un phénomène exige de le définir. « Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement. Et les mots pour le dire arrivent aisément » (Boileau). Si le concept est complexe, les mots pour le présenter le sont tout autant. *Quid* de la médecine personnalisée ? De quoi parlons-nous ? L'expression est ambiguë voire étrange. Sous la *médecine personnalisée* se cache la *médecine de précision* (comme agriculture de précision a osé un orateur), la *médecine de prévision* voire de *prédiction*, le *traitement ciblé* (radiothérapie, irradiation concentrée, nanomédicament), le *traitement personnalisé*, la *médecine stratifiée*, les *maladies graves, rares ou orphelines*. Pour des oreilles averties, cette terminologie

logie est courante dans les hôpitaux. Mais, après ce balayage sémantique, on ne sait pas encore ce qu'est la médecine personnalisée. Alors, si la définition positive n'est pas possible, le recours à une définition négative peut être utile : à défaut de dire ce qu'est la médecine personnalisée, on dira ce qu'elle n'est pas.

Il serait facile de réduire la médecine personnalisée à la génomique, à la prise en compte des données génétiques. La génétique a sa place mais elle n'est pas unique, puisque d'autres données que génétiques sont appréhendées. Finalement et tout simplement, la médecine personnalisée c'est s'adapter au contexte global de la personne, un contexte précis et précisé, qui demande de la précision médicale. Mais personnaliser ce n'est pas seulement préciser. La médecine personnalisée ne se réduit pas à la précision.

Elle n'appartient pas qu'aux médecins. La médecine est une science exacte, « dure » selon certains, les autres sciences humaines, dites molles, ne seraient pas exactes parce qu'elles seraient humaines, comme si la médecine n'était pas une science humaine. C'est donc d'Outre-Atlantique et des sciences humaines qu'est venue une définition polymorphe englobante : la médecine personnalisée serait un nouveau système de soin et de santé dans lequel toutes les caractéristiques individuelles ont une influence sur une maladie.

Complexe à définir, la médecine personnalisée est aussi compliquée à mettre en œuvre. Comme toute médecine, elle suppose l'établissement préalable d'un diagnostic préventif ou curatif pour prévenir ou soigner la maladie. Là-encore s'épanouit la complexité du diagnostic personnalisé : un test génétique est clair, mais *in fine*, il n'est pas si clair que cela. Le génome n'est pas immuable et doit être vu dans une dynamique. Et cette dynamique est elle aussi complexe. Il importe d'en connaître toutes les manifestations. La médecine personnalisée impliquera de développer des outils informatiques, des modèles, des statistiques. Mais peut-on réduire une personne à une catégorie statistique ou à un modèle ?

Dans tous les cas, la complexité marquera la collecte et de la gestion de la masse de données nécessaires à la recherche et aux soins. Selon quelle procédure s'effectueront l'acquisition, la conservation, la diffusion des données ? Sera-t-il possible d'organiser et de contrôler l'augmentation en volume de ces données ? Les risques de confidentialité sont inéluctables. Certes, le cadre juridique actuel de la protection des données, qu'il provienne de la réglementation européenne ou nationale, existe : il doit être adapté.

La phase de traitement par la médecine personnalisée est complexe, plus d'ailleurs que dans un protocole classique. La relation entre le médecin et le patient sera d'autant plus intense qu'elle nécessite un suivi régulier et une mise en relation et en réseau des différents acteurs qui, en périphérie, participent au traitement. Médecins, chercheurs, pharmaciens et toutes sortes d'experts et de spécialistes entoureront le

malade. Au traditionnel colloque singulier succède le travail en synergies, entre professionnels, mais aussi entre professionnels et patient. Plus que jamais, les experts devront animer un travail d'équipe, organiser le partage des savoirs et des pratiques. Au milieu des experts, le médecin ne risque-t-il pas de se transformer en ingénieur de santé et de science sociale, coordinateur et organisateur ? Mais n'était-ce pas le cas jadis, quand le médecin devait développer un peu de savoir technique (au regard du caractère rudimentaire de la science) et beaucoup de qualités humaines, dans ses prescriptions au malade et à son entourage ?

La médecine personnalisée rendra plus complexe le questionnement éthique : *quid* du dialogue singulier entre les hommes de l'art et le malade ? Que peut-on dire au patient ? Que peut-il entendre ? On peut certes prévoir, mais à quoi sert la prédiction lorsqu'elle ne peut se traduire par des mesures de prévention ? Tout aussi complexe deviennent l'appréhension et la compréhension du risque, notamment pour le patient. Le déséquilibre du regard sépare l'expert et le malade. Le traitement personnalisé implique une démarche participative de la part du patient, qui doit être formé à l'observation de lui-même, être en capacité de disposer et traiter des informations complexes et d'exercer son esprit critique. Parce qu'elle offre au médecin de nouveaux outils de diagnostic et de thérapeutique, elle oblige à revoir et adapter l'encadrement normatif de la relation avec le malade. Le dialogue est inégal, il a ses nécessités et ses limites. Plus que jamais, la relation entre le patient et son médecin doit reposer sur la confiance. La médecine personnalisée implique de changer les mentalités, celle des médecins et des professionnels de santé, mais aussi celle des patients et de leur entourage. Elle augmentera la responsabilité technique et morale du médecin et par conséquent sa responsabilité juridique, au risque d'élargir l'espace de la judiciarisation de la santé.

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE, UN ENJEU D'INTÉRÊTS

Dans la médecine personnalisée tout est possible, mais tout n'est pas possible ! C'est une affaire d'intérêts, de moyens financiers et de politique de santé. Dans nos sociétés, toute innovation thérapeutique doit aussi être vue et lue avec les lunettes de l'économie et du droit médical et de la santé publique.

Mobilisant d'importants moyens technologiques, la médecine personnalisée a un coût. Et ce coût est d'autant plus élevé que la logique de l'individualisation s'oppose à la logique de masse, facteur d'économie d'échelle. Coût des examens, des tests, des matériels, des médicaments, des traitements, de l'accompagnement, de la recherche dynamique, etc. Coût aussi de la production et de l'exploitation des données qui ont

une valeur marchande. Le coût financier de la médecine personnalisée, que le secteur public ne peut assumer seul, accentue le rôle des acteurs économiques privés. Il stimulera aussi la concurrence des intérêts publics et privés : hôpitaux, institutions de recherche, laboratoires, fabricants de matériels et de médicaments, entreprises de gestion des données, médecins et agents de la santé, organismes professionnels. Naturellement, tous ces acteurs animent le jeu institutionnel des groupes de pression et des influences. S'ouvre alors un nouveau marché des intérêts contradictoires et complémentaires que la puissance publique sera amenée à réguler.

La technicité mariée à l'individualisation menace la prise en charge collective des soins et la solidarité d'un État-Providence dont la santé financière est aujourd'hui bien précaire. La protection sociale absorbera les heurts entre les intérêts des acteurs publics et ceux des acteurs privés de la santé : avec des conséquences, prévisibles mais pas encore mesurées, dans nos systèmes d'assurance-maladie. La santé est devenue une question comptable : quelle place accorder à la personnalisation, donc à ses coûts, dans des systèmes de gestion sanitaire de masse ? L'industrie pharmaceutique cherche à rentabiliser ses investissements. La médecine personnalisée nécessite une demande solvable. Sur qui faire peser le coût d'une recherche destinée à un individu ? Comment concilier l'intérêt individuel du patient et l'intérêt collectif de l'ensemble des cotisants et contributeurs ? L'assurance privée devra probablement compléter la finitude de l'assurance publique. La médecine personnalisée pose la question de l'accès au soin et de l'équité. L'augmentation des dépenses est inéluctable parce que l'individualisation, le sur-mesure et la rareté coûtent cher. Les optimistes envisagent des sources d'économies grâce à la standardisation du sur-mesure, aux traitements plus efficaces et plus adaptés, aux effets indésirables diminués. Soumis à une logique de prévention et de précaution, le patient de la médecine personnalisée, dépisté, suivi, traité en amont, coûterait moins cher sur le long terme. Dans quel sens penchera la balance ? Quoiqu'il adviennne, ces enjeux financiers d'envergure ne peuvent que solidifier la conception managériale et comptable de la santé.

La médecine personnalisée sollicite aussi en permanence les ressources de la recherche biomédicale et de l'industrie pharmaceutique. Elle génère ainsi de nouveaux enjeux d'intérêts dans le droit de la propriété intellectuelle. Que peut-on breveter ? Et le vivant est-il brevetable ? Quel sera le partage entre les intérêts du patient et ceux des professionnels qui ont utilisé son corps à des fins curatives, mais aussi scientifiques, dans l'intérêt général de la science ? Le statut actuel du patient auxiliaire de la recherche est-il suffisamment protecteur ? Sont ainsi ranimées les controverses connues entre bien commun et bien privé. Des solutions juridiques peuvent naître d'outils anciens ou

nouveaux. En droit européen, tout n'est pas brevetable : les découvertes, les inventions et les méthodes de traitement, méthodes de diagnostic. Outre-Atlantique, les conceptions juridiques sont différentes. La médecine personnalisée n'échappera pas aux affres de la mondialisation.

Dans ce jeu des intérêts, complexes et divergents, que devient le patient et qui défend ses intérêts ? Certes, l'encadrement législatif actuel permet l'expression et la défense des droits et des intérêts du malade. Tout patient veut être personnalisé. Mais que devient la personnalité du malade dans cette nouvelle médecine, lorsque le corps devient un instrument de la science ? Faudra-t-il faire prévaloir la protection sur le partage des données ? Comment gérer, contrôler l'exploitation et la circulation des produits du corps du patient ? L'adoption du vocabulaire de la gestion et de la production manufacturière par la médecine est un signe – inquiétant – d'une transformation de la médecine. Le patient individualisé aura besoin de protections collectives. Aux associations de patients d'investir la médecine personnalisée, et d'assurer la fonction de vigilance, de contrôle et de défense des malades.

La divergence des intérêts en jeu impose de nouvelles régulations. C'est alors qu'intervient la chaîne du droit, du décideur politique à l'expert juridique. La médecine personnalisée agite déjà les laboratoires des juristes. Les docteurs en droit cherchent les indispensables adaptations et transformations du droit médical, de la santé publique, de la propriété intellectuelle, des libertés publiques. Ils inventent de nouveaux concepts, de nouveaux instruments qui permettront la régulation de la complexité et des intérêts. La régulation juridique est un art difficile : les experts – et quels experts ? – ont-ils la légitimité pour décider et imposer des règles ? La médecine personnalisée est forte d'enjeux éthiques, donc politiques.

CONCLUSION

La médecine personnalisée ressemble un peu à de la science-fiction. Elle n'en est pas moins une réalité. Et s'il faut faire de la fiction, les juristes sont là pour construire les fictions qui permettent d'appréhender la réalité, la réguler et lui donner un sens. Les interrogations suscitées par la médecine personnalisée sont-elles si nouvelles ? En apparence peut-être. Elles présentent cependant un caractère assez classique pour les juristes, les médecins, les économistes, les éthiciens. Et c'est rassurant : si la médecine personnalisée interroge, interpelle, inquiète, elle n'est pas un bouleversement. En écoutant les médecins, on pourrait être inquiet. En écoutant les juristes, on peut être un peu plus optimiste : le socle actuel des normes juridiques et bioéthiques permet d'aborder la complexité de la médecine personnalisée et de la concurrence d'intérêts

qu'elle génère avec des idées simples. Des concepts, des règles de droit interne, européen ou international, issus des précédents du cancer ou de la bioéthique existent, ils devront être formalisés autrement, adaptés ou améliorés. La dynamique du droit demeure prisonnière de la dynamique de la médecine : chaque découverte oblige à revoir les règles du jeu.

La médecine personnalisée nous ramène à des questions connues sur la relation entre l'inné et l'acquis, donc sur la liberté de l'homme, sur le déterminisme biologique, mais aussi sur le déterminisme social, donc sur son libre-arbitre. Elle conduit à revoir le rapport du singulier au général, de l'anonyme au public, du secret à la diffusion de l'information.

La médecine personnalisée est une aventure scientifique formidable. Elle exprime le rêve de vivre sa vie en bonne santé, ce souhait si important qu'on le renouvelle rituellement chaque année. S'ouvre à l'humanité le paradis de la santé mais aussi un enfer de désillusions. Comme toutes les nouveautés imbriquant la science et les intérêts, la médecine personnalisée n'est pas sans risque. Il est à craindre que dans un État-sanitaire toujours soumis à la tentation d'être le Big Brother, l'homme ne soit réduit à un ensemble de données biologiques et à un potentiel de risque sanitaire à la charge de la collectivité. Déjà l'État-Providence tend à vouloir encadrer tous les comportements en promouvant les bons et en condamnant les mauvais. La médecine personnalisée s'intègre facilement dans la quête de la bonne santé individuelle et

collective et la gestion rationnelle des coûts sous la tutelle de l'État. Elle accentue les risques d'un « behaviorisme sanitaire » où la santé – et donc la vie humaine – se mesure, se quantifie et se gère. Elle dépose notre destinée dans les mains des experts et des sachants qui diront comment bien vivre pour ne pas être malade et bien se soigner. Au fur et à mesure que la médecine veut améliorer la vie humaine, elle crée le risque d'une déshumanisation de la vie. Elle peut prendre une dimension faustienne en garantissant la santé individuelle au prix de la liberté (la *privacy*). À notre époque où la raison managériale a tout envahi, où le positivisme techniciste et l'utilitarisme transforment l'homme en objet, la médecine personnalisée présente des risques éthiques certains.

La crainte est le début de la sagesse. Certes l'homme est plus complexe que la tumeur et la maladie. La médecine personnalisée serait-elle le péché originel de l'homme contemporain ? Tout savoir, tout prévoir, tout guérir, vivre sa vie comme un Éden. Mais la bonne santé est-elle la clef du bonheur ? L'ignorance médicale du corps est aussi un espace de liberté pour l'âme. Traiter de la médecine personnalisée, c'est encore et toujours partir à la découverte de l'infinie et insondable consistance de l'existence humaine. Heureusement ou malheureusement, les experts ne l'appréhendent que partiellement : aussi le débat sur la médecine personnalisée n'est-il pas clos. Le colloque d'aujourd'hui l'a montré... ce n'est qu'un début, il faut continuer le débat ! ■

CONTRIBUTIONS ADDITIONNELLES

Additional contributions

LES ENJEUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE POUR LA PERSONNE, AVEC LA PERSONNE

THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE FOR THE PERSON, WITH THE PERSON

Par **Didier SICARD***

Le paradoxe absolu réside dans la relation croissante des apports techniques à la médecine qui est simultanément à l'origine d'une appropriation et d'une libération.

Appropriation par la capture des informations d'un corps, incarné dans des images et des chiffres qui ne laissent plus place à la personne en dehors du point statistique que le corps occupe sur le curseur, l'objectivité apparente se substituant à toute subjectivité. Libération car ces mêmes données statistiques fractionnent en autant d'unités les personnes qui ne sont plus contraintes de s'adapter à une norme diagnostique ou thérapeutique universelle. En un mot, le pire et le meilleur. D'autant plus que la médecine a changé en prenant dans ses rets le malade, le plus souvent chronique, qui devient son obligé à vie, voire avant sa naissance par la prédiction fournie par sa cartographie génétique ou le dépistage précoce de facteurs de risques personnels. La médecine est ainsi sommée de maintenir la santé et de ne pas se limiter à guérir la maladie. Le *continuum* entre maladie et santé n'a jamais été aussi poreux. Chacun est donc concerné et *homo « patiens »* succède à *homo sapiens*. La maladie ayant perdu sa singularité de finalité de la médecine perd de son importance au profit d'une conception beaucoup plus large de la santé qui allie facteurs de risques génétiques, environnement spécifique, habitudes de vie personnelle et sociale, bien être, etc.

La médecine se trouve ainsi dépossédée du monopole de ses classifications et se retrouve contrainte de prendre en charge une personne dans son infinie complexité. Alors même que la personne, nourrie d'internet, de blogs, de sites participatifs, d'associations de malades qui lui apportent soutien et partage, évacue sa subjectivité en sollicitant une réponse conforme à ce que dit d'elle la science. On est ainsi à front renversé entre d'un côté une médecine qui voudrait rechercher de nouveau la singularité d'une personne et de l'autre une personne qui recherche l'objectivité apparente de ses symptômes et de ses comportements avec une réponse adéquate à celle-ci. La relation médecin-malade en est bouleversée. Mais c'est alors que surgit le malentendu. La médecine s'intéresserait de nouveau à la personne dans sa singularité. Les mots de « médecine personnalisée », de « médecine de la personne » recouvrent une infinité de sens entretenant illusion, voire confusion, quant au bon usage des mots. Médecine stratifiée (?) répartissant les malades en groupes statistiques. Médecine de précision (?), cible d'un traitement médicamenteux destiné à seulement quelques-uns. Médecine adaptée à chaque personne ?

De nouvelles questions se posent :

1. La médecine pharmacogénomique

On connaît par exemple l'importance des impasses thérapeutiques prévisibles : 75% pour de nombreux cancers, 95% pour la maladie d'Alzheimer, 40% pour la migraine, 35% pour la dépression, avec leurs incidences économiques et les inquiétudes suscitées par ces informations chez les malades.

* Président d'honneur du Comité consultatif national d'éthique (CCNE).

En outre, l'augmentation considérable du coût des médicaments dont les cibles se réduisent comme peau de chagrin, même s'ils visent de plus en plus juste, n'est pas sans conséquence pour les deniers publics.

2. La mise en cause de l'influence des associations de malades qui voient justement leur conformisme menacé par la conjonction des singularités.

3. Le changement des représentations socioculturelles de la maladie : les bons malades répondeurs *versus* les mauvais malades non répondeurs.

Le malade devient coresponsable de l'efficacité de son traitement, il n'est plus un consommateur, un usager, mais une cible.

4. Le divorce croissant entre santé personnelle et santé publique. Comment concilier des règles générales et les susceptibilités personnelles ? Cherche-t-on à identifier des personnes à risque plutôt que des comportements à risque ?

5. Le développement du screening prénatal qui réintroduit la naïveté utopique de la relation entre un gène et une maladie. Un même gène en effet peut être censuré ou boosté par un autre, neutralisé ou exacerbé dans des conditions d'environnement variables.

En revanche, si l'on entend par médecine de la personne ce que nous apprend la psychiatrie, il s'agit alors de tout à fait autre chose. La psychiatrie a été à l'avant-garde de ce concept. Car, de façon subreptice, elle a mesuré l'écart qui résidait entre la souffrance de la personne, les progrès de l'imagerie et de la biologie, et les classifications scientifiques, américaines en particulier. Peu à peu, l'idée d'une réduction du sens du soin menaçait la spécialité elle-même, excluant par exemple progressivement la psychanalyse au profit des techniques comportementalistes, globalisantes, modélisables.

Comme s'il y avait une fracture radicale entre une médecine fondée sur des évaluations prouvées (*evi-*

dence based medicine) et la parole toujours singulière de celui ou celle qui y recourt (*story based médecine*).

La reconnaissance de la singularité serait-elle synonyme de laxisme, d'approximation douteuse ? Il est urgent de revenir au réel. Chaque personne a besoin d'être reconnue dans sa vulnérabilité, son inquiétude, sa faiblesse, en un mot son ipséité indéfiniment différente des autres.

La technique est en effet indifférente par nature, à l'écoute du réel en lui substituant sa propre grille de lecture. Il ne s'agit pas de revenir à une médecine du passé ou à une improvisation permanente.

Il s'agit, comme je l'ai récemment observé à Boston au Massachusetts General Hospital (MGH), d'écouter la personne, de l'observer et l'examiner dans sa virginité diagnostique avant de recourir à l'arsenal technique contemporain.

Le nouveau paradoxe, c'est que l'usage de la technique dans ce temple technologique qu'est l'Amérique est devenu tellement simple et évident que le retour à la personne s'est imposé, lui aussi, comme une évidence nécessaire. Le malade est ainsi examiné avec soin, avant et après l'imagerie, la biologie, disponibles à son lit. Le malade se sent doublement expertisé par un humain aidé par la machine. Pas par une machine maniée par un robot. Le paradoxe absolu est que la médecine personnalisée est issue du gouffre ouvert par la technique, comme s'il avait fallu 70 ans pour que la médecine personnalisée, au sens de la rencontre de la personne, retrouve son évidence.

Revisiter la médecine à travers une attention à la personne est le message le plus éthique qui soit. En fin de vie, la médecine personnalisée retrouve sa raison d'être qui manque malheureusement le plus souvent. On peut alors comprendre le message de Paul Ricœur : « soigner l'autre comme soi-même, pour l'autre, avec l'autre, au sein d'Institutions justes. » ■

« LA SALLE D'ATTENTE EST TROP PLEINE ! »

MÉDECINE PERSONNALISÉE ET PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ PÉDIATRIQUE : SOCIALISATION DES MÉDECINS ET DÉNI DES PARENTS

« THE WAITING ROOM IS TOO CRAMMED! »

PERSONALIZED MEDICINE AND MANAGEMENT OF PEDIATRIC
OBESITY: SOCIALIZATION OF PHYSICIANS AND DENIAL
OF PARENTS

Par **Rachid MENDJELI***

*Let me have men about me that are
fat: Sleek-headed men, and such as
sleep o' nights. Yond cassius has a
lean and hungry look...
Shakespeare*

RÉSUMÉ

Ce texte propose une réflexion sur la médecine personnalisée à partir des discours sur les pratiques des médecins libéraux partenaires des réseaux de prévention et de prise en charge et de dépistage de l'obésité pédiatrique (RéPPPOP) (1). Il s'appuie sur l'analyse des entretiens collectés lors de deux enquêtes sur l'évaluation des réseaux de Toulouse Midi-Pyrénées et Franche-Comté (2).

* Politologue
Laboratoire Éthique, politique et santé, Paris V
Institut d'Études Politiques de Grenoble.

(1) L'analyse s'appuie sur les résultats de deux enquêtes effectuées : La première enquête en Juin-juillet 2009 pour le RéPPPOP de Toulouse Midi-Pyrénées auprès d'un échantillon de 21 médecins. Sur l'ensemble des médecins consultés au cours de ces entretiens, dix-neuf d'entre eux ont répondu au questionnaire. L'un des médecins de la liste était en congé au cours de la période des entretiens. Il a été remplacé par un autre sur proposition de son cabinet médical. Un médecin de l'échantillon a refusé de participer à l'entretien. Cela donne un total de 19 médecins qui ont accepté de répondre aux questions dans le cadre de l'évaluation du réseau. La seconde enquête a été réalisée au mois de septembre-décembre 2010 pour le RéPPPOP Franche-Comté auprès d'une population de 151 méde-

MOTS-CLÉS

Médecine publique, Récit de l'expérience, Dispositif, Réseau, Obésité pédiatrique, Médecine libérale, Inclusion, Déni, Fait social total.

cins sélectionnés mais seulement 105 entretiens ont été effectués. L'échantillon est composé de 4 groupes qui représentent : 25 Médecins partenaires du Jura formés par le RéPPPOP FC, 30 Médecins partenaires et formés par le réseau RéPPPOP FC : *groupe A*, 43 Médecins partenaires et formés par le réseau RéPPPOP FC : *groupe B*, 53 Médecins traitants de patients ayant bénéficié d'une JAC, mais qui ne sont pas partenaires du réseau. Parmi ces différents groupes de médecins, 105 entretiens réalisés se répartissent ainsi : 14 médecins partenaires RéPPPOP du Jura, 26 médecins partenaires et formés par le RéPPPOP FC, 27 partenaires et formés par le RéPPPOP FC, 38 Médecins traitants de patients ayant bénéficié d'une JAC, mais qui ne sont pas partenaires du réseau. L'ensemble de la population étudiée représente 172 médecins (21+151). L'échantillon de l'enquête est de 124 (N = 124). Pour compléter les critères de l'enquête, nous avons demandé au réseau de préciser les spécialités des médecins et le lieu d'exercice de leur activité médicale. Les limites de l'analyse portent essentiellement sur le fait que l'enquête est construite sur un échantillon d'entretien de 21 médecins. Elle ne concerne que 8,86% des 237 médecins partenaires du RéPPPOP de la région Toulouse Midi-Pyrénées.

(2) Sous la direction du professeur Christian Hervé dans le cadre du Centre de bioéthique de Necker (CEBEN) : Claire RIBAU, Rachid

SUMMARY

This text suggests a commentary of patient tailored medicine based on the discourse of the practices of physicians partnering with networks of prevention, treatment and screening of pediatric obesity. Constructed around the study of physicians' dialogues, data was collected during two surveys evaluating the networks of Toulouse Midi-Pyrenees and Franche-Comté.

KEYWORDS

Public health, Narrative of personal experience, Method, Device, Network, Pediatric obesity, Private practice, Inclusion, Denial, Total social fact.

L'enquête a permis de réaliser cent vingt-quatre entretiens auprès de médecins généralistes, pédiatres ou endocrinologues partenaires de ces réseaux de santé sur la prise en charge et le suivi *personnalisé des enfants*. L'obésité des enfants est un problème de santé publique. La stabilisation du phénomène de l'obésité pédiatrique, observée par les enquêtes sur la prévalence du surpoids et de l'obésité des enfants en France, s'inscrit dans une tendance de l'évolution en Europe et aux États-Unis (3). Cette stagnation de la prévalence de l'obésité de l'enfant constatée par les différentes études traduit le fait, selon certains experts et pédiatres, que la proportion d'enfants génétiquement prédisposés a été atteinte par l'évolution de l'environnement « obésogène » des sociétés industrielles (4). Ces travaux soulignent l'inefficacité des politiques de prévention de l'obésité

de l'enfant aux États-Unis dans l'explication de la stagnation de l'obésité (5). Épidémie ou fléau, progression ou stagnation, comment interpréter la place des médecins dans les réseaux prévention et de prise en charge de l'obésité pédiatrique (6) ? La prise en charge de l'obésité pédiatrique est un espace d'observation des pratiques en matière de la relation de soin et de suivi personnalisé des enfants. Qu'est-ce que l'analyse des discours des médecins libéraux sur leurs pratiques en matière de suivi personnalisé des patients et leurs engagements dans un réseau de santé nous apprend sur les dispositifs de prévention de l'obésité pédiatrique en France ? Comment interpréter la baisse des inclusions d'enfants dans les réseaux ? Pourquoi certains médecins incluent-ils beaucoup d'enfants et d'autres aucun ? Comment expliquer la moindre implication de certains médecins libéraux dans l'activité de ces réseaux ? Cette situation traduit-elle une inefficacité des politiques de prévention et des dispositifs de prise en charge de l'obésité pédiatrique ?

L'exploration du réseau est construite à partir des discours des médecins libéraux (7). On analysera ces réseaux à partir du concept de dispositif. Un dispositif est une formation discursive, juridique, scientifique, morale et institutionnelle qui recouvre un ensemble de dits et de non-dits qui, à un moment donné, a pour fonction de répondre à une urgence (8). C'est-à-dire un réseau qui établit des liens entre une pluralité d'éléments hétérogènes. Le dispositif a une dimension stratégique, il s'inscrit dans des rapports de force pour les bloquer, les stabiliser ou les utiliser. Il définit donc un champ de relations de pouvoirs et de savoirs.

Nous présenterons les discours des médecins sur leurs pratiques à travers une approche du récit de leur expérience de soin avec le réseau de prise en charge de l'obésité pédiatrique. Cela permettra de proposer des pistes d'interprétation des configurations de ces réseaux de politiques publiques, de leurs impacts et de leurs perceptions auprès des médecins libéraux. L'approche méthodologique se donne pour objet de décrire ce qui est dit dans l'ordre des discours pour tenter de comprendre ce qui est fait dans le champ des pratiques en matière de suivi personnalisé à travers les discours sur les pratiques des médecins inscrits dans un réseau de santé publique.

MENDJELI, Christian HERVE, Rapport final d'évaluation externe, du RéPPOP Toulouse Midi-Pyrénées, Laboratoire d'éthique Médicale, de Médecine Légale et de droit de la Santé, 2009. Claire RIBAU, Rachid MENDJELI, Christian HERVE, Évaluation RéPPOP-FC, document de synthèse et d'analyse sur la période 2008-2010, Laboratoire d'éthique Médicale, de Médecine Légale et de droit de la Santé, 2010.

(3) Benoît Salanave, Katia Castetbon, Sandrine Péneau, Marie-Françoise Rolland-Cachera, Serge Hercberg. *Prévalences du surpoids et de l'obésité et déterminants de la sédentarité, chez les enfants de 7 à 9 ans en France en 2007*, Université Paris 13, Institut de Veille Sanitaire.

JOHANNSEN M, PLACHTA-DANIELZIK S, LANDSBERG B, LANGE D, MULLER MJ. 10-year changes of parameters of nutritional status in 6-year old children of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS): 1997 vs 2007. *Int J Obes*, 2008 ; 32 (suppl. 1) : S185. SJOBERG A, LISSNER L, ALBERTSSON-WIKLAND K, MARILD S. Recent anthropometric trend among Swedish school children : evidence for decreasing prevalence of overweight in girls. *Acta Paediatr*, 2008 ; 97 : 118-23. OGDEN CL, CARROLL MD, FLEGAL KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA*, 2008 ; 299 : 2 401-5.

(4) Patrick. Tounian, « Pourquoi la prévalence de l'obésité infantile stagne-t-elle depuis 10 ans ? » 10^{es} Journées Interactives des réalités pédiatriques, Questions Flash, 26-27 mars 2009.

(5) KAMATH CC, VICKERS KS, EHRLICH A, MCGOVERN L, JOHNSON J, SINGHAL V, PAULO R, HETTINGER A, ERWIN PJ, MONTORI VM. Behavioral interventions to prevent childhood obesity : a systematic review and metaanalyses of randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008 ; 93 : 4 606-15.

(6) Le RéPPOP est un réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité pédiatrique, Le RéPPOP Toulouse Midi-Pyrénées a été créé en 2002 et celui de Franche-Comté en 2004.

(7) J.C. MITCHELL, « The concept and use of social Networks », in *social networks in urban situation*, 1969

(8) Michel Foucault, *Dits et écrits*, volume III, 1976-1979, Éditions Gallimard, p. 299.

I. LA ROUTINE DU RÉSEAU QUI MODIFIE LES PRATIQUES PAR TOUTE UNE SÉRIE DE CONTRAINTE

L'analyse des pratiques des médecins en matière d'inclusion des enfants est un outil exploratoire des procédures de sensibilisation, de formation et de socialisation professionnelle mis en œuvre par le réseau avec ses partenaires (9). Elle permet d'appréhender les relations de soin et les formes de communication entre le réseau de prévention, le médecin partenaire et la famille de l'enfant. Il est nécessaire d'objectiver les schèmes de perception de cette enquête aux regards des représentations que véhiculent les discours des médecins sur leurs pratiques thérapeutiques. Il s'agit de les interpréter ici comme des hypothèses de travail. Cette démarche s'est articulée autour d'une réflexion sociologique plus globale sur les conditions de la prise en charge institutionnelle et thérapeutique de l'obésité infantile dans le cadre des différents réseaux. Il s'agissait d'écouter le récit de l'expérience des médecins en matière d'inclusion des enfants dans le réseau.

Le problème c'est plutôt l'adhésion à la démarche par les patients et les familles

Le déni de l'obésité véhicule croyances, angoisses, ignorances et souffrances familiales. Il interroge les pratiques des médecins dans la relation de soin pédiatrique. Pour illustrer la démarche, voici deux extraits d'entretiens. Ils serviront d'introduction à l'analyse des perceptions des médecins sur l'expérience des procédures d'inclusion, leurs pratiques et leurs représentations du fonctionnement du réseau de prévention et de prise en charge et de dépistage de l'obésité pédiatrique (10). Le discours de ces médecins illustre un

(9) Christian Hervé, Claude Ricour, Maïté Tauber, *L'obésité de l'enfant : éthique et déterminants*, Éditions l'Harmattan, 2008.

(10) « Le taux d'inclusion a diminué. Probablement que j'ai fait le tour des enfants obèses dans ma clientèle. La prévalence n'a pas augmenté. L'expérience me dit que les gens sont réfractaires au fait que les enfants soient obèses. Je n'ai plus la même approche. Il y a des histoires types. Il y a par exemple un cas que j'ai voulu inclure. Un enfant dont le père est pompier. Mais l'enfant n'a jamais été chez le psychologue. On l'a inclus, mais rien n'a été fait face au refus du père. L'opposition du père était un véritable déni de l'obésité de son fils. J'ai eu des résultats différents avec deux jumeaux obèses. L'un des enfants a bien réussi. Mais l'autre a été un échec. Les choses ne viennent pas de moi. Le réseau fait tout ce qu'il peut. L'organisation du réseau n'est pas un frein à l'inclusion. Les freins viennent plutôt de mon organisation. Je suis médecin généraliste. La salle d'attente est toujours pleine. C'est vraiment compliqué chez moi pour consulter. Il faut attendre parfois deux heures pour la consultation dans mon cabinet. Je suis incapable de dire combien j'ai fait d'inclusions mais ce n'est pas une dizaine. Le frein pour le généraliste, c'est le temps, car il y a une grande affluence au cabinet médical de 17h à 19h. Ce n'est pas possible dans de telles conditions de procéder à des inclusions. » « J'ai la sensation d'inclure moins d'enfants. Cela est sans doute lié aux contraintes de l'engagement dans le réseau pendant deux ans. Et à la lourdeur des consultations tous les mois. » « On a l'impression que les gens ne veulent pas faire l'effort. Je constate qu'il n'y a pas beaucoup de résultats. Il n'y a pas de difficultés particulières pour le médecin. Le problème c'est plutôt l'adhésion à la démarche par les patients et les familles. Le fait qu'il y ait deux ans de contraintes, c'est lourd pour les gens. Les familles mangent très mal. Mais il y a toujours autant d'enfants à inclure dans ma patientèle. Il y a des « frustrations anorexiques », de la boulimie anorexique. Il y a tous ceux que je voulais inclure mais qui ne pouvaient pas être inclus. » Médecin Pédiatre, Albi.

aveu d'échec. Il relève les difficultés dans la construction de la relation de soin et dans la gestion du temps de consultation des patients. Ces points de vue sont-ils partagés par les autres médecins ? Ces représentations délimitent une pluralité de registres de compréhension du phénomène de l'inclusion selon plusieurs axes d'explications. Le premier axe est lié, d'une part aux contraintes administratives et thérapeutiques du temps de consultation des enfants et, d'autre part, aux conditions spécifiques du modèle d'organisation administrative de la prise en charge de la prévention l'obésité dans le cabinet du médecin. Le deuxième axe s'articule sur les pratiques et les habitudes alimentaires des familles. Il souligne le poids du contexte social face aux représentations pathologiques que recouvre l'obésité. Il permet de comprendre la dimension psychologique, sociale et culturelle du déni des parents face à l'obésité de l'enfant.

On peut classer les réponses des médecins qui s'articulent autour de sept registres explicatifs. Les arguments développés se recoupent parfois. Ces registres sont révélateurs de la diversité des situations thérapeutiques et des contraintes de l'activité de la médecine libérale en milieu rural. Ils indiquent l'hétérogénéité des pratiques entre les généralistes, les pédiatres et les endocrinologues face à l'évolution des inclusions des enfants. Ils font apparaître la nature des rapports qu'ils entretiennent avec *l'éthique du soin* face aux caractéristiques sociologiques et locales du traitement de l'obésité infantile au sein du réseau de Toulouse. Le réseau démontre sa capacité à donner un sens pratique à l'activité des médecins pour la prévention et la prise en charge de l'obésité pédiatrique dans une configuration qui s'articule sur une pluralité de phénomènes sociaux et culturels tel que *l'attitude des parents*. L'adhésion des familles, la démotivation des familles, le déni des parents, les conditions de l'engagement et du suivi thérapeutique sont souvent cités par les médecins. Ils sont présentés comme les arguments essentiels et des facteurs de contrainte et de résistance aux propositions d'inclusion de leurs enfants dans le réseau. Cependant le poids de la procédure administrative, « les paperasses », la surcharge de travail, la démotivation du médecin, les procédures d'inclusion, les limites de la patientèle apparaissent comme des facteurs structurants de l'organisation et de l'activité de certains médecins (11).

(11) Médecin Endocrinologue, Millau, 12. « Il y a moins d'inclusions. J'en inclus plus autant. Je ne les inclus pas tous. Les dossiers d'inclusion sont lourds. « Papier, dossier, rallonge c'est lourd pour mon activité ». Cela me prend beaucoup de temps pour mettre en place la démarche administrative. Il y a toujours autant de patient à inclure. Mais les gens mangent très mal. Les problèmes sont liés aux habitudes alimentaires de la famille. Les habitudes alimentaires sont difficiles à changer. Il faudrait plus de temps d'éducation sportive. L'éloignement du réseau de Toulouse a son importance. Je suis à trois heures de Toulouse, près du viaduc de Millau et proche de Montpellier. Il faudrait mettre en place une antenne locale à Tarbes ou Albi pour améliorer le dispositif. Les rencontres sont intéressantes. J'ai été à Toulouse dans le cadre des formations. Les échanges sont difficiles quand on ne connaît pas les autres médecins et que l'on souffre de l'éloignement. » Médecin Généraliste, l'Union, 31. « J'inclus moins d'enfants. Cela est lié au recrutement personnel dans ma

La structure du réseau thérapeutique

Le trop grand nombre d'intervenants dans l'organisation de la prise en charge, la complexité des rapports entre médecin, hôpital, famille et les professionnels, la distance par rapport à Toulouse, le manque de réflexion commune sont également décrits par ces médecins comme éléments qui participent à l'explication de la baisse des inclusions :

Médecin Généraliste, Saint Jory, 31. « Il y a moins d'inclusion. La prise en charge thérapeutique est trop lourde. Il y a trop d'intervenants entre l'hôpital, le « coach » et le kinésithérapeute. Il y a trop de rendez-vous pour le suivi. Le problème de la nutrition chez l'enfant est difficile à gérer pour certaines familles. Cela ne marche pas bien pour les enfants. Je constate qu'il y a moins de motivation. Certaines situations sont des échecs complets. Mais il y a de plus en plus d'enfants à inclure. Je fais machine arrière. Je confie mes patients aux diététiciens. »

Ici c'est la structure du réseau, les procédures administratives, d'information et de formation collective des médecins et le déclin de leurs intérêts pour le réseau qui sont exprimés. Ce médecin verbalise clairement une sensation de démobilitation, de démotivation, de critique et parfois d'abandon face au problème. Cette difficulté de la médecine libérale à intégrer les procédures du réseau révèle une situation d'isolement en milieu rural de certains praticiens (12). Cette situation pose la question des contraintes de temps et du mode de gestion de la prise en charge thérapeutique des médecins dans le réseau. Les milieux défavorisés, les familles monoparentales, les « cas sociaux », la dimension sociale et culturelle apparaissent ici à ces médecins comme des phénomènes explicatifs et des facteurs relativement importants pour comprendre les attitudes des parents face au pro-

clientèle qui n'est pas extensible et aux modifications du comportement des patients. Et je participe à des programmes d'information et de sensibilisation à la télévision, mais il y a peu de retour. Mais le mode d'inclusion pose beaucoup de problèmes. Le recrutement suppose l'accord du médecin généraliste et de la famille, le processus est long. Le taux d'inclusion représente 10 à 15% de ma patientèle. Ce programme est ambigu. Il y a beaucoup de problèmes pour remplir les dossiers, il y a trop de « paperasse ». Mais le réseau nous informe bien et l'accès au réseau est direct. »

(12) *Médecin Généraliste, Mirande, 32. « L'inclusion a baissé. La procédure administrative et le suivi sont trop longs. Il faudrait simplifier les procédures. La mise en place d'un dossier est une charge trop lourde pour le médecin. Dans ma patientèle, il y aurait encore plus d'enfants à inclure. Il faudrait développer l'information en milieu scolaire. Le temps d'une consultation est de 15mm. Alors que je prends une demi-heure pour saisir le dossier. Il y a une perte de temps. La simplification des dossiers et le développement de l'information sont nécessaires. L'accès au réseau est difficile. Je suis à plus d'une heure quinze de Toulouse et je trouve qu'il y a un manque de rencontres. »*
Généraliste Pochbonnieu, 31. « J'inclus moins d'enfants. La procédure administrative est lourde. « Et ça me gonfle un peu. » Mes difficultés sont liées à la surcharge de travail que me demande la procédure de prise en charge. Je n'ai pas de retour de la part du RéPPOP. Je ne pense pas qu'il y ait moins d'enfants à inclure dans ma patientèle. J'ai envie de me séparer du RéPPOP. J'ai pas le temps de m'en occuper pour l'instant. J'ai pas un manque de motivation, je n'ai pas le temps. Autrement je n'ai rien à dire sur le RéPPOP. J'y suis depuis 4 à 5 ans, mais je n'ai pas de temps pour m'occuper des inclusions. »

blème de l'obésité de l'enfant (13). L'analyse des points de vue des pédiatres, généralistes, endocrinologues permet de tracer des pistes d'interrogation sur les pratiques thérapeutiques, les valeurs et l'éthique professionnelle des médecins qui relient ou opposent les acteurs de ce réseau de soin.

II. TRANSMISSION DES SAVOIRS ET TRANSFORMATIONS DE PRATIQUES

Pour comprendre le phénomène de la baisse des inclusions, il a fallu évaluer toute une série d'obstacles qui participent à l'évolution de la tendance. La structure et les valeurs éthiques du réseau institutionnel ne sont pas objectivement l'un des facteurs des perturbations actuelles du système des inclusions. C'est-à-dire, soit qu'ils n'ont pas le temps, soit qu'ils ne trouvent pas le temps, ou encore, soit que les procédures d'inclusions prennent trop de temps pour y consacrer plus de temps face à leur activité médicale quotidienne. Ainsi la notion « d'obstacle principal à l'inclusion » apparaît comme relativement féconde pour classer, organiser et hiérarchiser les priorités que se donnent les médecins face au phénomène de l'obésité pédiatrique. Leurs collaborations et leurs actions au sein du réseau sont perçues de manières très différenciées selon les priorités, le poids de leur activité médicale et leur spécialité. Mais dans l'ensemble, l'obstacle central à l'inclusion que dessine la configuration des discours demeure le déni des parents face à l'obésité de leurs enfants. Cet obstacle est structurel comme on a pu l'observer tout au long de ces entretiens. Cependant certaines descriptions qu'offrent les discours des médecins laissent apparaître des zones de fragmentation et de ruptures de communication du réseau. Les discours des médecins sur la nature, la structure et le fonctionnement du réseau oscillent entre plusieurs représentations liées à leurs pratiques, à leurs formes d'engagement et à leur degré d'implication. L'exploration des discours des médecins sur leurs pratiques du réseau permet d'analyser les configurations et des représentations du dispositif dans ces interactions globales.

III. REPRÉSENTATIONS ET CONFIGURATIONS DU RÉSEAU

Les situations telles qu'elles sont décrites par ces médecins sont liées à l'histoire du réseau dans des

(13) *Médecin Généraliste, Lherm, 31 « Il y a moins d'inclusions. La routine du réseau qui modifie les pratiques par toute une série de contraintes. J'ai moins d'intérêt à faire de la « paperasse » administrative lourde pour les dossiers d'inclusion. Je suis confronté à la réticence des parents. Non, il n'y a pas moins d'enfants à inclure dans ma patientèle. Elle est composée de populations de classe moyenne et de milieux populaires. Il faudrait diminuer la charge administrative des procédures d'inclusion des enfants par une simplification informatique. Il faudrait créer une banque de données sur site pour mieux utiliser l'outil informatique. Je suis situé à 35km du RéPPOP. Je suis prêt à me réinvestir si le RéPPOP répond aux contraintes et aux propositions. »*

environnements ou les acteurs agissent sur des registres à priori multidimensionnels (14). Si le réseau est défini par certains médecins comme « une machine trop lourde », ce point de vue n'est pas partagé par tous les médecins libéraux. L'élaboration d'une démarche d'évaluation mutuelle du dispositif et de la structure du réseau apparaît comme un axe de réflexion nécessaire à l'analyse des obstacles liés à la circulation de l'information entre les différents acteurs du réseau. L'ouverture face aux situations de cloisonnement et d'obstacles suppose d'effectuer un travail de médiation, d'information et de prévention. La prise en compte de la pluralité des mondes vécus par l'enfant en situation d'obésité apparaît donc comme une ressource dont il faut intégrer les potentialités. Les éléments d'analyse réunis dans cette enquête démontrent l'intérêt et l'efficacité de l'activité de ces réseaux de santé auprès des médecins libéraux. Elle confirme, globalement ou en partie, les hypothèses élaborées par les réseaux de santé et de prévention et de soin. Elle souligne ainsi le degré d'implication, d'engagement et de connaissance qu'il maîtrise dans le cadre de son action auprès des médecins. Certains indices indiquent clairement son efficacité ; d'une part, dans la mise en œuvre des stratégies de diffusion des outils de consultation et l'approche pluridisciplinaire du réseau ; d'autre part, dans les conditions de la prise en charge globale de l'enfant. Le réseau participe ainsi à la construction d'une relation médicale basée sur une éthique de soin partagée et le respect de la personne en situation d'obésité. Les procédures d'inclusion et de suivi des enfants sont des espaces de rencontre négociés entre une pluralité d'univers sociaux, d'habitus alimentaires, de croyances et de représentations sociales du corps. Elles configurent une pluralité de champ d'acteurs (psychologues, nutritionnistes, éducateurs sportifs, pédiatres) et de références perçues comme objectives ou subjectives. Les ressources et les compétences mobilisées par les médecins pour parvenir à convaincre ou à conseiller les parents de participer au processus de prévention et de soin de l'enfant s'inscrivent dans une démarche collective. Les réseaux de santé sont perçus comme une interface d'acteurs qui participent au processus de socialisation alimentaire et de soin de l'enfant en interaction avec une pluralité de cultures (familiale de l'enfant, thérapeutique de la médecine hospitalière, de la médecine libérale et culture du monde paramédical ; psychologues, infirmières, éducateurs sportifs, diététiciens, kinésithérapeutes).

(14) « Le réseau est trop structuré et on devient esclave de la paperasserie. »
 « La lourdeur des dossiers m'a vraiment démotivé ; j'ai laissé des dossiers inachevés. » « Moi je fuis le réseau et la paperasserie. Elle nous bloque même si elle est simplifiée. Les papiers, dans le travail du généraliste, c'est une contrainte lourde sur son temps de travail. » « Je jette un peu l'éponge. Je préfère mettre la « pédale douce ». Je n'ai plus de motivation. La « paperasse » et les consultations d'inclusion sont lourdes à gérer dans le temps de mon activité. »

Les configurations des différents champs d'action du réseau s'inscrivent dans des contextes sociaux, géographiques et culturels spécifiques. Elles délimitent des pratiques thérapeutiques sur des territoires géographiques relativement distincts les uns des autres (milieu rural/milieu urbain). Ce sont des espaces de contraintes et de ressources qui structurent les rapports de forces, de distance sociale et de proximité technique ou relationnelle selon les valeurs et l'éthique des acteurs du réseau ; médecin référent, patient, acteur de proximité, accompagnateur, parent. Dès lors, face à la méconnaissance des dimensions qui structurent les rapports entre ces différents agents (médecins, enfants, psychologue, diététicien, parent), l'analyse sociologique est de fait confrontée à une véritable gageure méthodologique pour interpréter les discours des médecins. Ainsi, comme le précisent ces médecins lors de nos entretiens : « *L'erreur, c'est de donner une offre de soin à tout le monde de la même manière.* » « *J'aimerais bien que l'on refasse deux journées pour se revoir et se réunir et mettre à jour nos savoirs et nos pratiques.* » L'un des projets du réseau n'est-il pas de mettre en œuvre une offre de soin en matière d'obésité pédiatrique capable de s'inscrire dans le cadre d'une démarche pluridisciplinaire ? Comment et pourquoi les médecins font-ils appel au réseau ?

L'appel au réseau : motivations des parents et pratiques des médecins

Sur l'ensemble de la population des médecins, sept d'entre eux disent qu'ils font appel au réseau. Un médecin souligne qu'il fait rarement appel au réseau. Selon ces médecins qui font appel au réseau, cela dépend essentiellement de la situation de l'enfant et du contexte social et géographique des patients. Pour certains médecins, cela est lié au fait que les parents soient motivés ou non. L'IMC est l'un des indicateurs d'alerte et du dépistage de l'obésité qui décide ces médecins à faire appel au réseau. Dans la mesure où cela permet de rémunérer la diététicienne, l'appel au réseau constitue une reconnaissance de son travail. Un médecin souligne qu'il a fait le choix de n'envoyer que quelques patients seulement. Il explique notamment qu'il a du mal à convaincre les familles turques. Il signale que sur le Haut-Jura, les obèses sont surtout des Turcs. Pourtant, selon lui, c'est une région où la population est considérée comme sportive. Il précise qu'avec les autres enfants, il arrive mieux à sensibiliser les familles au problème de l'obésité de leurs enfants. Il explique qu'il fait appel au réseau lorsqu'il est en situation d'échec.

Le non-appel au réseau : éloignement géographique et problèmes financiers des familles

Parmi les six autres médecins qui ne font pas appel au réseau, les explications au refus de faire appel sont

liées au manque de motivation réelle des parents. L'éloignement géographique et les soucis financiers constituent pour plusieurs d'entre eux les raisons essentielles pour lesquelles ils n'envoient pas les enfants au réseau. Un médecin précise qu'il n'a pas l'habitude et le temps de faire appel au réseau. Un autre médecin raconte qu'il n'a pas besoin pour le moment de faire appel au réseau. Alors qu'un autre dit simplement « je n'ai pas eu l'occasion de faire appel au réseau ». « On ne fait pas appel au réseau car on arrive à se débrouiller ; c'est une maison médicale. » « Je ne fais pas appel au réseau mais j'informe mes patients sur les journées organisées par le réseau. »

Un médecin rapporte qu'il ne fait pas appel au réseau car « il y a un personnel avec une diététicienne, une psychologue et des infirmières dans le cabinet. » De manière à lutter contre l'obésité pédiatrique, avez-vous déjà parlé du réseau à un ou à plusieurs collègues ? « Oui. Mais ils le connaissent tous, le réseau », affirme un médecin.

Au total, sur les 14 médecins, 10 médecins répondent oui et 4 répondent non. Pour ces derniers, ils expliquent qu'ils ne parlent pas du réseau avec leurs collègues car ils n'ont pas l'occasion d'en parler, tout simplement. Pour ceux qui parlent du réseau à leurs collègues ou à leurs associés, il s'agit essentiellement de conversations dans le cadre de rencontres associatives, amicales, professionnelles ou de réunions confraternelles. Notamment dans le cadre des formations médicales continues, des associations du Haut-Jura ou de la Fédération des maisons de santé franc-comtoises. Pour eux, l'activité du réseau est bien connue des médecins. Ils signalent que les partenaires du réseau sont venus montrer les plaquettes d'information et de formation du réseau. Si le corps de l'enfant obèse est perçu comme un stigmate social, cependant le déni des parents face à l'obésité de leur enfant est un facteur de blocage de procédures d'inclusion. Le stigmate repose sur la prise en considération des individus, non pas en tant que personne, « le normal » et le « stigmatisé », mais comme des points de vue socialement produits lors des contacts en vertu des normes insatisfaites qui influent sur la rencontre (15). Le stigmate influence la perception symbolique du « gros » qui est construite dans la relation entre le stéréotype et le corps réel (16).

(15) « Un individu peut se voir typé par des attributs permanents. Il est alors contraint de jouer le rôle de stigmatisé dans la plupart des situations sociales où il se trouve, et il est naturel de parler de lui ainsi que je l'ai fait, comme d'une personne stigmatisée que son sort oppose aux normaux. Mais ces attributs stigmatisants qu'il possède ne déterminent en rien la nature des deux rôles ; ils ne font que définir la fréquence avec laquelle il doit jouer l'un et l'autre. Et, puisqu'il est question de rôles au sein de l'interaction et non de personnes concrètes, il n'y a rien d'étonnant à ce que, bien souvent, l'individu stigmatisé sous un aspect fasse montre de tous les préjugés des normaux à l'encontre de ceux qui le sont autrement » Erving Goffman, *Stigmate : les usages sociaux des handicaps*, Éditions de Minuit, 1975, p.161.

(16) Claude Fischler, *La symbolique du gros*, Communication, 4, 1987, pp. 255-278.

On peut l'analyser, dans un premier temps, comme le produit d'un travail de distinction fondé sur l'habitus et la culture familiale. Le déni des parents face à la réalité de l'obésité de l'enfant apparaît comme un mécanisme de défense de l'identité physique de la symbolique du corps et de la culture alimentaire familiale. Cette situation ne peut se comprendre si on n'interroge pas les modes de consommation des parents et leur mode de vie. Cette situation s'exprime sans doute le mieux à travers la culture alimentaire familiale et la construction sociale du goût. Pierre Bourdieu définit la formation du goût alimentaire et des modes de consommations comme le produit d'une culture de classes (17). C'est la relation au corps et à ces représentations qui se joue dans la relation au soin de l'obésité de l'enfant que rencontrent les médecins face à l'histoire familiale et à leurs conditions sociales. Les formes de distinctions sociales que véhiculent les représentations esthétiques du corps sont-elles seulement le produit des pratiques alimentaires telles que la sociologie les analysait dans les années soixante-dix (18) ? Les transformations sociales et culturelles des pratiques alimentaires des groupes sociaux et des familles depuis cette période supposent de relativiser les facteurs d'explications des différentes formes de distinctions culturelles et sociales. Les transformations des modes de production industrielle et des formes de consommation alimentaire supposent une interrogation sur les nouvelles pratiques sociales, alimentaires et culturelles des enfants. La place qu'occupent les médias télévisuels et la diffusion publicitaire sur les relations entre les effets de sédentarité des enfants participe d'une manière relative à la formation des pratiques alimentaires des enfants en situation de surpoids et de d'obésité. Certains médecins soulignent la place de la télévision sur les modes de consommation des enfants et sur la prévention et l'information médicale de l'obésité. Les nouvelles pratiques alimentaires supposent la prise en compte du mode de vie et de l'environnement social des enfants de milieux défavorisés dans leur rapport à la télévision, aux jeux infor-

(17) « Culture devenue nature, c'est à dire incorporée, classe faite corps, le goût contribue à faire le corps de classe : principe de classement incorporé qui commande toutes les formes d'incorporation, il choisit et modifie tout ce que le corps ingère, digère, assimile, physiologiquement et psychologiquement. Il s'ensuit que le corps est l'objectivation la plus irrécusable du goût de classe, qu'il manifeste de plusieurs façons. D'abord dans ce qu'il a de plus naturel en apparence, c'est-à-dire dans les dimensions (volume, taille, poids, etc.) et les formes (rondes ou carrées, raides ou souples, droites ou courbes, etc.) de sa conformation visible, où s'exprime de mille façons tout un rapport au corps, c'est-à-dire une manière de traiter le corps, de le soigner, de le nourrir, de l'entretenir, qui est révélatrice des dispositions les plus profondes de l'habitus : c'est en effet au travers des préférences en matière de consommation alimentaire qui peuvent se perpétuer au-delà de leurs conditions sociales de production (comme en d'autres domaines un accent, une démarche, etc.) et aussi bien sûr au travers des usages du corps dans le travail et dans le loisir qui en sont solidaires, que se détermine la distribution entre les classes des propriétés corporelles. » Pierre Bourdieu, *La distinction, Critique sociale du jugement*, Éditions de Minuit, Paris, 1979, p. 210.

(18) L'enquête de Pierre Bourdieu date des années 1963, 1967-1968, *Ibid.*, p. 12.

matiques et vidéo (19). L'évolution du contexte social des populations ne peut se comprendre sans l'approche du champ de l'expertise et de la décision médicale en matière de politique de prévention de l'obésité pédiatrique. Ainsi, pour qualifier les effets des décisions des experts et des acteurs des institutions du champ médical, le sociologue Jean-Pierre Poulain utilise la notion de « manipulation paternaliste » (20). Elle participe aux processus de discrimination des enfants et de culpabilisation familiale par la production des normes de définition médicale de l'obésité de l'enfant. La « manipulation paternaliste » est selon lui le produit d'un processus de déformation des indicateurs pour faire accepter des décisions considérées comme justes du point de vue des promoteurs de politiques de santé publique mais pour l'acceptation desquelles ils ne disposent pas encore d'arguments décisifs. Ces prises de position des experts révèlent l'émergence d'un processus d'infantilisation des familles par les professionnels de l'expertise médicale en matière d'obésité pédiatrique. Les patients et les familles ont été considérés par les spécialistes en incapacité de comprendre et de prendre conscience de la gravité d'un problème s'il leur était présenté tel qu'il est (21). L'analyse des différents points de vue laisse apparaître des lignes de forces sur la structure des référentiels thérapeutique, administratif et organisationnel mis en œuvre par les acteurs du réseau et l'importance de la dimension éthique dans la démarche de prise en charge de l'enfant obèse. Mais ces référentiels ne fixent pas de manière univoque des positions déterministes liées à la culture médicale et aux pratiques

d'écoute et de soin des différents acteurs du réseau. Ils démontrent plutôt la complexité et la diversité des situations vécues par les médecins face au phénomène de l'obésité pédiatrique. Le déni de certains parents s'avère être un obstacle majeur à la mise en œuvre des procédures d'inclusion et de suivi des patients. Ces expériences décrivent donc une pluralité de pratiques qui ne peuvent se comprendre qu'en fonction du contexte thérapeutique, social et familial. Les situations sont plus ou moins singulières les unes des autres. Face à l'engagement et la forte implication revendiquée de certains médecins dans le réseau, on constate qu'il y a la désaffiliation des autres. Cette situation laisse entrevoir l'importance de la centralité du processus de formation, de communication et d'évaluation du dispositif. Le réseau apparaît comme un véritable outil de formation, de sensibilisation et de mobilisation des pratiques de situation d'isolement de la médecine libérale en matière de traitement d'obésité pédiatrique. La structuration du réseau comme structure ville-hôpital-école révèle la densité et l'efficacité de l'articulation multipolaire d'un modèle de socialisation et de mobilisation des savoir-faire dans le domaine des soins alternatifs. L'analyse de l'activité du réseau à travers les discours des médecins sur leurs pratiques révèle les différentes cultures professionnelles en œuvre entre la médecine de ville, la médecine en milieu rural et la médecine hospitalière.

« Je pense que, lorsqu'on sort du cabinet, on a une répercussion plus importante auprès des gens. J'ai fait des interventions dans les collèges sur le langage du corps avec le théâtre. J'ai été plus écouté. Je pense que c'est pour cela que je me vois comme un satellite du RÉPPOP. » « J'en parle beaucoup car j'ai un sentiment d'échec et de frustration. Je trouve important de développer l'information et la prévention par rapport à ce réseau ». « Oui, je parle du réseau mais le problème est que lorsqu'on voit certains enfants arriver, et même leurs parents, il est quasiment trop tard. »

Il serait difficile de proposer une conclusion sur un travail qui ouvre un champ d'interrogations sur la mise en œuvre d'un dispositif de politique de santé publique et de socialisation professionnelle. Cependant on peut tracer quelques pistes de réflexions sur les représentations de l'activité d'un fragment du réseau de prise en charge de l'obésité pédiatrique. L'approche des discours sur les pratiques des médecins libéraux confirme les apports dans le processus de socialisation professionnelle des médecins libéraux et les limites thérapeutiques de l'activité des réseaux dans l'éducation alimentaire des familles et le suivi personnalisé des enfants. Même si les discours de certains médecins véhiculent en partie des non-dits sur l'expérience de la médecine libérale, de ses relations et de ses contraintes avec un dispositif de politique publique. Il y a ces choses qui ne se racontent pas, selon l'expression d'un médecin. Ces non-dits touchent directement à la culture médicale et aux représentations de la médecine libérale et la médecine

(19) « Cet indicateur a été retenu car, dans notre étude, le surpoids était associé au temps passé devant la télévision, ce qui n'était pas le cas du temps passé devant l'ordinateur et les jeux vidéo. Par ailleurs, le temps passé à regarder la télévision est fréquemment utilisé dans les études sur la sédentarité car, d'une part, il fait partie des comportements sédentaires modifiables et, d'autre part, il est plutôt facilement mesurable. Enfin, regarder la télévision est le comportement sédentaire le plus fréquent parmi les jeunes. Deux revues sur les études d'observation prospectives ont fait état de relations positives entre la télévision et la corpulence chez les enfants de moins de 10 ans, tandis que des résultats moins significatifs étaient observés chez les plus âgés ou sur l'ensemble des enfants quel que soit leur âge. Comme c'était le cas dans notre étude, l'association entre la corpulence et le temps passé devant l'ordinateur ou des jeux vidéo était non significative dans la plupart de ces travaux. Une explication possible de cette différence entre la télévision et les autres écrans pourrait être un temps plus long passé à regarder la télévision par rapport au temps d'utilisation d'un ordinateur ou d'un jeu vidéo, en particulier chez les plus jeunes. Par ailleurs, la télévision est souvent associée à une consommation concomitante de produits alimentaires à mettre en rapport notamment avec le rôle des publicités alimentaires. Au contraire, l'ordinateur et les jeux vidéo qui nécessitent la disponibilité des mains, limitent ce phénomène de grignotage. Néanmoins, si le temps passé à regarder la télévision prédomine pendant la petite enfance et la préadolescence, le temps consacré aux autres écrans a lui tendance à augmenter au cours de l'adolescence. » Prévalences du surpoids et de l'obésité et déterminants de la sédentarité, chez les enfants de 7 à 9 ans en France en 2007, Université Paris 13, Institut de Veille Sanitaire, p. 21-22.

(20) L'obésité de l'enfant occupe une partie relativement importante dans l'ouvrage du sociologue Jean-Pierre Poulain *Sociologie de l'obésité*, Éditions Puf, 2009, p. 202.

(21) *Ibid.*, p.202-203, 204.

hospitalière. Le réseau fait apparaître une représentation hiérarchisée des rapports entre la médecine privée et la médecine publique. La place des médecins libéraux dans la gestion du réseau apparaît au cœur des enjeux de positionnement éthiques, médicaux et politiques des acteurs de la médecine libérale et de la médecine publique dans le champ des politiques publiques de soin et de prise en charge de l'obésité pédiatrique. Le récit de l'expérience de ces médecins raconte les apports et les limites à l'amélioration de la prise en charge et de l'éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents. Leur description de l'expérience du réseau donne le point de vue des praticiens d'un mode de prévention relativement ouvert en matière de santé publique. Les dispositifs de ces réseaux contribuent à la socialisation professionnelle des médecins libéraux et à la gestion collective d'un problème de santé publique mais apparaissent relati-

vement peu efficaces dans le développement d'une médecine personnalisée. Ils cumulent des fonctions et des savoir-faire en matière de : prévention, sensibilisation, formation, repérage, prise en charge et expertise. L'obésité, « fait social total », pose questions à l'éthique médicale et aux logiques de l'activité de la médecine libérale. Pour comprendre la structure et les enjeux d'un tel dispositif, il semble cependant nécessaire d'envisager l'élaboration d'une enquête capable de traiter l'espace de la relation de soin à partir de l'écoute des médecins, des patients et de l'infrastructure décisionnelle du réseau sur une plus grande échelle dans le cadre d'une démarche comparative de l'activité des réseaux. Comme le souligne l'expérience d'un médecin : « *on n'a rien à perdre ; cette idée de perdre induit une explication psychanalytique. C'est une question épistémologique. Il faudrait former les médecins aux sciences humaines.* » ■

VERS UNE TRANSFORMATION DE LA RELATION MÉDICALE DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

*TOWARDS A TRANSFORMATION OF MEDICAL RELATIONSHIPS
AS PART OF THE PERSONNALIZED MEDICINE APPROACH*

Par **Bénédicte BÉVIÈRE-BOYER** (1)

RÉSUMÉ

Le paradigme classique de la relation médicale tend à se transformer en raison du développement croissant de la médecine personnalisée. Progressivement se met en place, à l'égard de toute personne, un suivi durant son existence, en considération de ses données personnelles et au gré de leurs appréhensions et de leurs transformations. Cette nouvelle conception de la relation médicale doit être envisagée au stade précurseur de la médecine stratifiée et pourrait devenir une médecine unique, propre à chaque individu, durable dans le temps et appréhendée par les quatre P : « prédictif, préventif, personnalisé et participatif ».

MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Relation médicale, Nouveau paradigme, Suivi personnalisé durable, Patient participatif, Responsabilisation, Liberté, Humanité.

SUMMARY

The usual doctor-patient relationship paradigm tends to be transformed according to the development of personalized medicine. Gradually being replaced, on respect of each person, following them during their lifetime, consi-

dering their personal information, and according to their preferences and transformations. This new conception of the doctor-patient relationship must be considered the precursor stage of the stratified medicine and could become a single medicine, specific to each person, sustainable during the time comprehended the four P: "Predictive, preventive, personalized and participatory".

KEYWORDS

Personalized medicine, Medical relationship, New paradigm, Follow-up care, Participating patient, Empowerment, Liberty, Humanity.

La relation médicale, constituée par le colloque singulier entre le patient et le praticien, ne cesse de connaître des transformations au gré de l'évolution des sciences et des techniques. Fondé initialement sur un modèle paternaliste, ce lien s'est modifié en accordant une place essentielle à l'autonomie de la personne se rapportant à l'autodétermination. Le patient est désormais maître de ses choix en

(1) Maître de conférences-HDR à l'Université de Paris VIII – Paris Lumières, Laboratoire de droit médical et droit de la santé EA1581 (2) benedictebeviere@hotmail.com Les liens internet de cet article ont été consultés en mai 2014.

(2) <http://www.univ-paris8.fr/EA-1581-Droit-medical-et-de-la>

matière de santé. Le Code de la santé publique pose, à cet égard, diverses règles fondamentales en matière d'information (3) et de consentement (4). De nouveaux changements de la relation médicale interviennent dans le cadre de la médecine (5) personnalisée (6). L'appréhension de l'individu évolue. Celui-ci fait l'objet d'une prise en considération plus globale compte-tenu de ses données (7) physiques, psychologiques et environnementales. Cette reconnaissance de la singularité de chaque être s'amplifie par les multiples données personnelles issues de la génétique, de la génomique, de la protéomique, de la thérapie génique, de la pharmaco-génomique, de l'imagerie médicale (8), des biotechnologies, de la bio-informa-

tique, etc. (9) En découle une analyse plus fine de chaque individu à travers un champ individualisé de connaissances interconnectées. L'objectif est de rendre unique et spécifique chaque relation médicale en instituant un panel plus large d'investigations particulières sans cesse plus étendues ayant des objectifs prédictifs, préventifs, curatifs plus efficaces (10). L'identité physique, mentale, biologique et génétique de chaque personne se précise. L'individu n'est plus seulement autonome en matière d'information et de consentement à l'égard des actes médicaux le concernant, mais aussi responsable, participatif et actif vis-à-vis de sa santé actuelle et en devenir. Cette évolution, générée par la médecine personnalisée (11), modifie par conséquent le paradigme classique de relation médicale. Celle-ci était, jusqu'alors, appréhendée en considération d'une première consultation, d'une discussion préalable entre le praticien et la personne, d'examens physiques, biologiques, d'imagerie, de diagnostics, d'annonces, de délivrance d'informations, du recueil de consentement pour la réalisation d'actes de prévention et médicaux et de leur accomplissement. La métamorphose s'opère par une appréhension plus globale, temporelle et singulière de la personne. Elle tend à un suivi de chaque individu durant son existence, en considération de ses données personnelles et au gré de leurs appréhensions et de leurs transformations. Cette nouvelle conception de la relation médicale doit être envisagée au stade précurseur de la médecine stratifiée. Il s'agit de la première étape de la médecine personnalisée construite par des sous-groupes de patients identifiés

(3) En vertu de l'article L.1111-2 du Code de la santé publique : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent, ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus ».

(4) Article L.1111-4 alinéa premier du Code de la santé publique : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé ».

(5) « Science ayant pour objet la santé ; l'art de prévenir et de traiter les maladies » : Dictionnaire de l'Académie Française : nom féminin XII^e siècle, *medecine*, emprunté du latin *medicina*, « art du médecin ; remède » : <http://atilf.atilf.fr/academie9.htm>

(6) Sur la médecine personnalisée : l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECTS) <http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opect-index.asp> a initié divers rapports portant directement ou indirectement sur les évolutions de la médecine personnalisée. Il en est ainsi notamment du rapport du 14 octobre 1999 « Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique » présenté par Mr F. SERUSCLAT : <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0201.pdf>, du rapport du 13 février 2013 sur « Étude de la faisabilité de la saisine – Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée » présenté par A. CLAEYS et J.-S. VIALATTE : http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oectst/faisabilite_medecine_personnalisee.pdf et du rapport du 22 janvier 2014 sur « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée » présenté par A. CLAEYS et J.-S. VIALATTE : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-off/i1724.pdf>. Ces travaux témoignent de l'attention des parlementaires à l'égard des transformations actuelles de la pratique médicale et des réflexions engagées pour se préparer progressivement à des réformes juridiques dans ce domaine. Voir aussi : Commission européenne, « Use of 'omics' technologies in the development of personalised medicine », Brussels, 25.10.2013, SWD(2013) 436 final, http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf

European Science Foundation, rapport octobre 2012 : http://www.esf.org/uploads/media/Personalised_Medicine.pdf ; INSERM., « La médecine personnalisée du Cancer à portée de main », 2012, <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/la-medecine-personnalisee-du-cancer-a-portee-de-mains> Cl. Cambon, « Médicament et diagnostic compagnon aux États-Unis et dans l'Union européenne. Enjeux, défis et perspectives : vers une médecine personnalisée », Thèse de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie de Toulouse, juin 2013 ; J.-Cl. Lapraz et M.-Cl. Clermont-Tonnerre, « La médecine personnalisée : retrouver et garder la santé », Ed. O. Jacob., 2012 ; Centre de recherche du centre hospitalier de Montréal (CHUM), « L'ABC de la médecine personnalisée », Recherche CRCHUM, Vol. 4, n°1, Janv. 2012, http://crchum.com/userfiles/Image/CENTRE_RECHERCHE/CRCHUM/Documentaions/Rec

(7) Sur cette notion, dans cet ouvrage, E. Rial-Sebbag, « La gestion des données de santé dans le cadre de la médecine personnalisée ».

(8) Pour un exemple : la représentation en trois D de tumeurs cancéreuses : Yu Zhao, Rui Yao, Liliang Ouyang, Hongxu Ding, Ting Zhang, Kaitai Zhang, Shujun Cheng, Wei Sun. Three-dimensional printing of Hela cells for cervical tumor model in vitro. Biofabrication, 2014; 6 (3): 035001 DOI: 10.1088/1758-5082/6/3/035001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011111/>

(9) Des techniques de séquençage, du stockage, de la chimie combinatoire, du criblage à haut débit, du diagnostic moléculaire, etc. Sur ces différentes notions : OPECTS, Rapport du 14 octobre 1999, « Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique », présenté par Mr F. Sérusclat, op. cit.

(10) Les champs d'intervention de la médecine personnalisée sont notamment : le Cancer, les maladies rares telles que la drépanocytose, la sclérose latérale amyotrophique, la mucoviscidose, la Progénia, les maladies cardiovasculaires, les vaccinations, les maladies virales chroniques comme l'hépatite B ou le VIH, le diabète. Pour un exposé des différentes recherches réalisées actuellement dans le domaine de la médecine personnalisée : OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p.48 et ss. ; Rapport de l'OPECTS du 13 février 2013 sur la médecine personnalisée, p.21 et ss. Se référer aussi dans cet ouvrage à l'article de Madame E. Prada-Bordenave exposant différentes pratiques en rapport direct avec l'Agence de la biomédecine.

(11) Il ne sera pas fait état dans cet article des incertitudes concernant la définition de la médecine personnalisée qui a plusieurs appréhensions possibles. Sur cet aspect : Rapport Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECTS) n°1724, Assemblée nationale, n°306 Sénat, 22 janvier 2014, « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée » par A. Claeys et J.-S. Vialatte, p.14, op. cit. ; European Science Foundation, rapport octobre 2012, p.14, op. cit.

en considération de leurs biomarqueurs (12) et répondant de manière à peu près analogue à des actions thérapeutiques ciblées (I). Dans un second temps, elle doit être analysée compte tenu de l'évolution de la médecine personnalisée tendant à devenir une médecine unique, propre à chaque individu, durable dans le temps et appréhendée par les quatre P : « prédictif, préventif, personnalisé et participatif » (II).

I. LA TRANSFORMATION DE LA RELATION MÉDICALE PAR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE STRATIFIÉE

La médecine stratifiée (13) intervient au niveau du développement de la maladie par des actions diagnostiques et thérapeutiques. Son objectif est de cibler les traitements en leur donnant une plus grande efficacité, de réduire les effets secondaires et d'éviter la prescription de médicaments inadaptés, inutiles, inopérants pour certains patients (14). Elle tend à « adapter le médicament au mécanisme de la maladie préalablement identifiée à partir de l'analyse du génome » (15) ou encore à « trouver les molécules soignantes les plus appropriées et donc aboutir à une plus grande efficacité médicale avec un taux d'échec limité » (16). Elle se focalise ainsi sur une meilleure appréhension des caractéristiques biologiques et plus particulièrement génétiques des personnes, notamment l'identification des anomalies moléculaires (17). Les premières applications de ce nouveau type de médecine, s'opérant

auprès de sous-groupes ciblés de personnes, permettent de mieux percevoir les transformations en cours de la relation médicale (A). En découle une nouvelle appréhension du patient (B).

A. Une relation médicale transformée par les nouvelles données de la médecine stratifiée

La relation médicale, se fondant traditionnellement sur le colloque singulier entre le patient et le professionnel de santé, tend à évoluer dans le cadre de la médecine stratifiée. Le médecin qui, conformément à l'article R.4127-32 du Code de la santé publique, doit apporter au malade des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, fait de plus en plus appel à des tiers compétents (18). La relation médicale se transforme en raison de cette interaction pluridisciplinaire constante de divers experts (19) autour du malade, nécessitée par le haut degré de technicité des interventions à réaliser qu'il s'agisse, par d'exemple, d'analyses biologiques et génétiques et de leur interprétation. Cette association de connaissances technologiques (20) et scientifiques entre les professionnels tend à mettre en exergue une activité médicale et scientifique connexe, pluridisciplinaire et de très haut niveau au service du patient qui, conformément à l'article L.1110-5 du Code de la santé publique, a, « compte tenu de son état de santé... », le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». Le médecin ne dispose plus de la compétence exclusive à l'égard des données concernant le patient. Les tiers experts, par leur immixtion dans la relation médicale, risquent de modifier les liens engagés entre le médecin et son patient. Cette ingérence, bien que nécessaire en raison de l'apport complémentaire incontestable de connaissances et de compétences, nécessiterait d'être encadrée par des obligations spécifiques. Il conviendrait de réglementer d'une part, les

(12) Pour un exemple précis sur les biomarqueurs et thérapies ciblées et le Cancer du colon : Rahamata Ali-BOINA., « Sensibilisation à l'apoptose des cellules cancéreuses coliques par deux inhibiteurs de Kinases associés au monoxyde d'Azote : mécanismes moléculaires », Thèse de doctorat en sciences – Discipline : biochimie, biologie cellulaire et moléculaire, Ecole pratique de Hautes études, 20 décembre 2012, p.16. http://www.ephe.sorbonne.fr/images/stories/scd_ephe/monographies_svt/biol_cell_mol/ephe_these_ali-boina_2012.pdf. Pour le Cancer du sein : INSERM., « La médecine personnalisée du Cancer à portée de main », 2012, Op. cit.

(13) Sur la notion, dans cet ouvrage : F. Taboulet, B. Juillard-Condât., « Médecine personnalisée et produits de santé ».

(14) Au-delà même de l'efficacité thérapeutique ciblée, permettant d'éviter de délivrer des traitements inadaptés à des patients, il est aussi possible d'envisager les conséquences économiques que cela peut engendrer dans la mesure où seuls les médicaments efficaces sont prescrits. Ceci permet de rationaliser les dépenses.

(15) Séance commune Académie des sciences et Académie nationale de médecine organisée par Hugues de Thé et Guy Leverger, 23 avril 2013, Académie des sciences : http://www.academie-sciences.fr/activite/conf/interacad_230413.pdf

(16) Rapport Médecine personnalisée OPECTS, 22 janv. 2014, p.14.

(17) Pour des explications précises sur la question, se référer à l'article de Fabrice André dans cet ouvrage qui considère que : « En cancérologie, la médecine personnalisée s'appuie sur des informations spécifiques liées à la tumeur du patient pour établir un diagnostic, planifier le traitement, prédire le degré d'efficacité du traitement, ou encore formuler un pronostic » et qui donne des exemples très précis en cancérologie du sein.

(18) Dans ce sens, selon l'article L.1110-4 alinéa 2 du Code de la santé publique, « deux ou plusieurs professionnels de santé peuvent, sauf opposition de la personne dûment avertie, échanger des informations relatives à une même personne prise en charge, afin d'assurer la continuité des soins ou de déterminer la meilleure prise en charge sanitaire possible. Lorsque la personne est prise en charge par une équipe de soins dans un établissement de santé, les informations la concernant sont réputées confiées par le malade à l'ensemble de l'équipe ».

(19) Il est ainsi fait appel à de nombreux experts, que ce soit dans les domaines de la biologie, de la génétique, de la pharmacologie mais aussi de l'informatique, de la statistique, des mathématiques, etc. Sur les tiers experts : OPECST, Rapport sur la médecine personnalisée, 13 fév 2013, p.14. Il est fait référence notamment aux experts susceptibles d'appréhender les marqueurs biologiques ; Rapport 22 janvier 2014, p.65. Sur la question du décloisonnement entre les disciplines scientifiques : p. 75.

(20) Sur les nouvelles technologies : OPECST, Rapport Médecine personnalisée 22 janv. 2014, p. 84.

rapports des experts avec les patients (21), et d'autre part, ceux entretenus avec le médecin. Le rôle de chacun de ces protagonistes dans la relation médicale doit être clarifié au risque, à défaut, de créer des incertitudes, des incompréhensions susceptibles de créer d'importantes confusions et d'altérer le climat de confiance, clé du colloque singulier.

La nécessité de mettre en place des techniques et des connaissances extrêmement sophistiquées risque aussi de faire passer au second plan le contrat de confiance entre le malade et son praticien. Cet écart est, en effet, susceptible de compromettre la protection et le respect des droits du patient qui doit toujours demeurer au cœur de la relation médicale. Quelle que soit la complexité des interventions, ce dernier doit toujours être intégré aux processus de décision, de mise en place et de réalisation des soins. L'article L.1111-4 du Code de la santé publique impose à cet égard que : « toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé » (22). Il en va du maintien du rapport de confiance mutuelle entre le médecin et son patient. Or, en la matière, le médecin peut éprouver des difficultés à exposer les informations qui lui ont été communiquées par les experts au patient, d'autant que celles-ci, étant techniques, sont extrêmement difficiles à expliquer. Ceci peut constituer un obstacle au consentement du malade qui peut se trouver dépassé par les données qui lui sont transmises et par les difficultés que peut éprouver son médecin à lui exposer certains renseignements obtenus par les tiers-experts. Le praticien doit, par conséquent, compléter sans cesse ses connaissances (23) pour toujours être en mesure de pouvoir exposer à son malade les différentes données qu'il a en sa possession et les possibilités de traitement qui sont offertes. Il doit, le cas échéant, se faire accompagner par d'autres professionnels en mesure d'apporter des explications complémentaires susceptibles d'améliorer la qualité des informations délivrées au patient. Dans ce sens, l'article L.1111-2 alinéa 2 du Code de la santé publique pose que « l'information incombe à tout professionnel de santé

dans le cadre de ses compétences ». Il doit, par ailleurs, s'assurer que ce dernier comprend les renseignements qui lui sont fournis. Ce n'est que dans ces conditions que le consentement libre et éclairé, préalable indispensable à la réalisation de tout acte médical, peut être recueilli. Il en va de l'humanité de la relation médicale.

Au surplus, à l'occasion de la médecine stratifiée, la relation médicale et la recherche tendent de plus en plus à se rapprocher, même si elles demeurent distinctes (24). Si la frontière demeure, elle devient ténue puisque la recherche stratifiée nécessite des plus petits groupes de personnes. Les sujets d'essais sont sélectionnés en raison de leurs caractéristiques spécifiques, particulièrement leurs bio-marqueurs (25). Les essais de thérapie ciblée s'orientent de plus en plus vers le soin. Dès lors, le rapprochement croissant entre la pratique médicale et la pratique expérimentale peut transformer de manière importante le paradigme classique de la relation médicale. Les professionnels doivent rester extrêmement vigilants en exposant clairement à leurs malades s'ils se placent dans une relation médicale ou expérimentale. Cette nécessité est d'autant plus importante que les règles juridiques applicables sont distinctes et donnent lieu à des obligations et à des responsabilités différentes (26). L'objectif principal doit toujours être la protection des personnes. Cette nécessité est d'autant plus fondamentale que la médecine stratifiée tend à générer une nouvelle appréhension du patient.

B. Une nouvelle appréhension du patient générée par la médecine stratifiée

Le profilage génétique croissant du patient, généré par la médecine stratifiée, peut le déshumaniser. Il n'est plus appréhendé comme une personne mais comme une identité biologique particulière susceptible d'être intégrée ou non à des sous-groupes de patients traités par des thérapeutiques spécifiques et adaptées en considération de ses biomarqueurs. Ce risque majeur est susceptible de remettre en cause les principes fondamentaux protecteurs de la personne tels que sa

(21) Dans ce sens, se référer dans cet ouvrage à l'article d'Isabelle Poirot-Mazères.

(22) Cet article, dans son alinéa 3, précise par ailleurs que : « aucun acte médical, ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment ».

(23) En vertu de l'article L.1110-1-1 du Code de la santé publique, « Les professionnels de santé... reçoivent, au cours de leur formation initiale et continue, une formation spécifique concernant l'évolution des connaissances relatives aux pathologies à l'origine des handicaps et les innovations thérapeutiques, technologiques, pédagogiques, éducatives et sociales les concernant... » Sur la question : OPECST, Rapport 22 janv. 2014, p.69 et ss. ; se référer aussi dans cet ouvrage à l'article d'Isabelle Poirot-Mazères.

(24) Sur le sujet : Bénédicte Bevière-Boyer., « Médecine personnalisée – De la délimitation entre le soin et la recherche », in « Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision - enjeux juridiques, médicaux et éthiques », sous la direction de C. Hervé et S. Jean, Ed. Dalloz, coll. Thèmes et commentaires, nov. 2014, p. 129-139.

(25) Pour des explications précises sur la recherche dans le cadre de la médecine stratifiée, dans cet ouvrage : F. Taboulet, B. Juillard-Condat., « Médecine personnalisée et produits de santé ».

(26) Le maintien du *distinguo* classique entre la recherche et le soin a pour conséquence juridique l'application des articles L.1121-1 à L.1126-1 du Code de la santé publique portant sur les recherches biomédicales et les articles L.1110-1 à L.1115-2 du Code de la santé publique concernant les droits des personnes malades et des usagers du système de santé.

dignité, son intégrité et son indisponibilité posés par l'article 16 du Code civil. La reconnaissance du patient en tant que personne, dans toute son humanité, doit toujours demeurer la condition *sine qua non* de toute relation médicale, quel que soit son degré d'évolution et de technicité.

Le principe d'égalité est aussi susceptible d'être remis en cause dans le cadre de la médecine stratifiée dans la mesure où le profilage génétique des individus les place ou non dans des sous-groupes leur permettant de bénéficier ou d'être exclus de traitements spécifiques générés par ce type de médecine. Cette pratique peut générer des sentiments de discrimination, d'inégalité et de stigmatisation pour les personnes ne pouvant pas bénéficier des nouveaux dispositifs médicaux de pointe en raison de leur profilage génétique non susceptible d'inclusion. Cette situation, bien qu'elle soit vécue comme une injustice, ne peut être appréhendée comme telle puisqu'elle relève de la nature, et plus particulièrement de la génétique de chaque personne. En revanche, ce sentiment de discrimination peut se justifier lorsque certaines personnes, susceptibles de bénéficier de traitements performants grâce à leur profilage génétique, ne peuvent pas y avoir accès en raison de leurs coûts élevés (27), de leur éloignement trop important des centres hospitaliers proposant ces nouvelles techniques ou encore du nombre encore extrêmement restreint d'établissements susceptibles de les dispenser. L'article L.110-3 du Code de la santé publique dispose que, « aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention ou aux soins ». Il s'agit d'un objectif majeur de politique de santé publique posé par l'article L.1411-1 7° du Code de la santé publique imposant « la réduction des inégalités de santé, par la promotion de la santé, par le développement de l'accès aux soins et aux diagnostics sur l'ensemble du territoire ». Afin d'étendre l'accès à la médecine personnalisée, les pouvoirs publics doivent réorganiser, restructurer les établissements de santé et étendre le nombre des plateformes de génétique (28). Ces interventions sont d'autant plus nécessaires que l'article L.1110-1 du Code de la santé publique pose la garantie de

« l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé ». Les pouvoirs publics doivent répondre à la demande croissante des patients, de plus en plus participatifs et revendicatifs, pour bénéficier des traitements issus de la médecine stratifiée (29). Cet impératif est d'autant plus fondamental que peu à peu se dessine un nouveau type de médecine personnalisée encore plus individualisée faisant appel à des moyens plus perfectionnés et plus performants susceptibles de remettre en cause le paradigme classique de la relation médicale.

II. VERS UNE RELATION MÉDICALE GLOBALE GÉNÉRÉE PAR UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE INDIVIDUALISÉE

Le développement accéléré des sciences biomédicales et techniques est tel qu'une médecine de très haute précision se met en place. Placé au cœur du dispositif, l'individu est l'unique cible d'une stratégie de suivi et de traitement, étendue dans le temps pendant toute son existence. Cette nouvelle appréhension (30) est mise en exergue par les quatre P (Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative). La meilleure connaissance de la personne, en considération de ses caractéristiques biologiques, génétiques, de ses taux de protéine, de ses biomarqueurs, de son environnement, de son suivi, l'examen des stades précurseurs de la maladie, son développement sont autant d'interventions permettant de suivre, d'anticiper et d'agir par des actions prédictives, préventives, diagnostiques et thérapeutiques. Le paradigme classique de la relation médicale, qui se base principalement sur le traitement et la prévention (31), est susceptible d'être bouleversé par une appréhension globalisée de la personne. Celle-ci n'est plus uniquement prise au regard du développement potentiel ou actuel de la maladie mais est appréciée dans son ensemble en fonction de ses caractéristiques biologiques, de son environnement,

(27) Selon le rapport de l'OPECST du 13 février 2013 sur la médecine personnalisée : « le coût du séquençage du génome humain, et de l'ADN et de l'ARS en général a baissé ces dernières années... 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 1000 dollars et s'apprête à descendre à 100 dollars », p.18. Sur la disparité économique des patients susceptibles ou non d'avoir accès aux traitements, source de discriminations, se référer dans cet ouvrage à l'article de Mr Jean-Luc Plavis.

(28) En pratique, de plus en plus de patients peuvent bénéficier d'un examen des caractéristiques moléculaire en vue de bénéficier de thérapies ciblées. Ils étaient 55000 en 2011.
<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/la-medecine-personnalisee-du-cancer-a-portee-de-mains>

(29) Les patients pourront, à cet égard, revendiquer le principe du libre choix du praticien et de l'établissement, principe fondamental de législation sanitaire posé par l'article L.1110-8 du Code de la santé publique. Toutefois, cette disposition apporte des restrictions : « Les limitations apportées à ce principe par les différents régimes de protection sociale ne peuvent être introduites qu'en considération des capacités techniques des établissements, de leur mode de tarification et des critères de l'autorisation à dispenser des soins remboursables aux assurés sociaux ».

(30) European Science Foundation, rapport octobre 2012 : « Personalised medicine is a new approach to classifying, understanding, treating and preventing disease based on data and information on individual biological and environmental differences », p.7, op. cit.

(31) Dans ce sens, l'article L.1110-1 du Code de la santé publique dispose que : « les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention ».

de son histoire, de son épigénétique (32), de ses comportements et de sa responsabilisation accrue quant à la prévention et aux traitements. Cette vision contemporaine est le défi de la relation médicale globale générée par la médecine personnalisée individualisée. Cette dernière se singularise par ses nouveaux éléments constitutifs (A). Elle ne doit jamais perdre de vue son humanité vis-à-vis de la personne (B).

A. Les éléments constitutifs de la relation médicale globale générée par la médecine personnalisée individualisée

La nouvelle relation médicale globale, issue de la médecine personnalisée individualisée, mène à bouleverser le paradigme de la relation médicale jusqu'alors basé essentiellement sur les concepts de maladie, de patient, de colloque singulier. Les 4 P (Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative) instituent une coordination d'actions interconnectées au service de cette nouvelle appréhension de la relation médicale. Le premier élément constitutif de la relation médicale susceptible de transformation est le concept classique de **maladie** qui se révèle désormais trop étroit. La personne est appréhendée dans son ensemble, en considération de son état de santé physique, mental, comportemental, environnemental. Y sont aussi intégrées d'autres notions telles que le bien-être et la qualité de vie (33). Il convient donc de se référer désormais au **suivi généralisé de l'état de santé global** par une relation médicale régulière et durable qui se développe pendant toute l'existence de la personne, de sa conception à son décès. Cette nouvelle forme de relation médicale doit, par conséquent, être appréhendée comme une action de plus en plus planifiée. Elle peut relever de la personne ou de ses représentants légaux dès son plus jeune âge, voire même avant sa conception par le recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPI) (34). Elle peut aussi être envisagée par la puissance publique qui, pour un objectif de santé publique, est susceptible d'imposer un suivi à vie à ses citoyens afin d'assurer leur « droit fondamental à la protection de la santé » posé par l'article L.1110-1 du code de la santé publique. L'objectif est ainsi d'améliorer le niveau global de la santé, la qua-

lité de vie des citoyens (35) et de limiter les dépenses de santé publique par la mise en place d'actions de santé plus ciblées et plus performantes (36). Ce suivi régulier, intégré et participatif de longue durée de l'individu présente l'intérêt de lui permettre d'avoir une meilleure connaissance de son état de santé actuel et en devenir. Il lui offre la possibilité d'appréhender ses susceptibilités (37) à certaines pathologies et de pouvoir, le cas échéant, agir. Ce nouveau suivi médical à vie, si justifié soit-il, puisqu'il permet peu à peu la mise en place d'une médecine personnelle à chaque individu, n'est pas sans risques au niveau de la liberté de choix de chaque personne à s'investir ou non dans la relation médicale globale. Il en est de même du bien-être de chaque individu face aux pressions personnelles, familiales et sociales susceptibles d'être engendrées. En effet, il n'est pas certain que les personnes acceptent ce suivi à vie qui, à certains égards, peut devenir extrêmement difficile à vivre, voire même à accepter, en cas d'intrusion de l'Assurance maladie (38), par exemple, par télésurveillance susceptible de réduire ou supprimer les remboursements en cas de non-observance d'un traitement ou de non mise en œuvre d'un dispositif médical (39).

(35) Dans ce sens, l'article L.1411-1 4° du Code de la santé publique dispose que la politique de santé publique concerne : « l'amélioration de l'état de santé de la population et de la qualité de vie des personnes malades... ».

(36) Sur les aspects économiques de la médecine personnalisée : dans cet ouvrage : F. Taboulet, B. Juillard-Condât., « Médecine personnalisée et produits de santé ».

(37) Dans ce sens A. KAHN., OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv. 2014, p.16.

(38) Dans le rapport de l'OPECST du 13 février 2013, Madame Hélène Gaumont-Prat précise « qu'il est probable qu'à l'avenir les systèmes de santé ne paieront plus pour des médicaments mais pour des résultats », p.32. Ce même rapport précise que « 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 », p. 34.

(39) À cet égard, existent déjà les prémices d'une surveillance intrusive de l'Assurance Maladie. L'arrêté du 22 octobre 2013, (JORF n°0253 du 30 octobre 2013 page 17631, texte n° 9, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028133802>), portant modification des modalités d'inscription et de prise en charge du dispositif médical à pression positive pour le traitement de l'apnée du sommeil et prestations associées au chapitre 1^{er} du Titre premier des produits et prestations remboursables, a prévu des transferts de forfaits de prise en charge de l'Assurance maladie obligatoire en cas de non observance des patients, voire même la cessation de la prise en charge. Le Conseil d'État, par l'ordonnance n°374699 du 14 février 2014, Union nationale des associations de santé à domicile et autres (<http://www.conseil-etat.fr/fr/selection-decisions-du-conseil-d-etat/ordonnance-du-14-f-f-k3z.html>), a suspendu cet arrêté en précisant notamment que : « Considérant que l'arrêté contesté fait dépendre la prise en charge du traitement par dispositif PPC non seulement de sa prescription dans des conditions conformes aux exigences qu'il pose mais aussi de l'observation effective, par chaque patient, de ces conditions d'utilisation ; qu'ainsi, il prévoit que la prise en charge par l'assurance maladie de chaque traitement pourra être réduite puis supprimée pour les patients qui, au regard des données d'utilisation quotidienne du dispositif médical PPC, ne rempliront pas les conditions d'observance posées par l'arrêté ; que, dans ces conditions, le moyen tiré de ce que la mise en place d'un tel mécanisme excéderait les prévisions des articles précités (art 34 de la Constitution, L.165-1 R.165-1 du Code de la Sécurité sociale)... », est de nature à créer, en l'état de l'instruction, un doute sérieux sur sa légalité ». Dans cet ouvrage, sur cette affaire : S. Paricard., « La médecine personnalisée : un facteur de refonte des lois bioéthique ? ».

(32) Sur la notion, N. Belrhomari, « Epigénétique et médecine personnalisée : le libre choix du patient », in « Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision - enjeux juridiques, médicaux et éthiques », sous la direction de C. Hervé et de S. Jean, coll. Thèmes et commentaires, nov. 2014, p. 141 à 153 ; Sur la question, voir aussi : <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique> <http://www.nationalgeographic.fr/4114-epigenetique-heredite-genes/page/2/> http://www.lemonde.fr/sciences/article/2014/02/17/les-secrets-de-l-heredite-epigenetique_4368151_1650684.html

(33) Article L.1161-1 du Code de la santé publique.

(34) En l'état actuel de la législation, les objectifs du DIP, aux articles L.2131-1 et suivants du Code de la santé publique, sont ciblés et limités et n'interviennent pas précisément à l'égard de la médecine personnalisée.

Connaître les potentialités de développer une maladie (40) grave peut s'avérer positif s'il est possible d'en atténuer les effets et de limiter son développement par des actions de prévention ou de traitements ciblés. En revanche, lorsque ces possibilités d'intervention n'existent pas, la connaissance des potentialités peut devenir particulièrement angoissante. Elle devient une cause complémentaire de mal-être pour les individus concernés ainsi que pour les membres de leurs familles susceptibles aussi d'être eux aussi porteurs des gènes des maladies génétiques identifiées. L'identification prédictive des risques de développement de pathologies dont une personne est porteuse est, aussi et surtout, susceptible de créer des différenciations et des stigmatisations. Ceci peut engendrer des conséquences importantes (41) au niveau des assurances privées qui déjà, dans certains pays, tendent à personnaliser la tarification du risque en raison de l'identification de celui-ci, de son évolution, de l'observance ou non du traitement par le patient (42). Le législateur français apporte à cet égard d'importantes restrictions au niveau des assurances privées (43) et du droit du travail (44).

Le second élément constitutif de la relation médicale susceptible de changement, est la notion de **patient** qui devient trop restrictive. Le nouveau paradigme intègre la **personne dans sa globalité**, compte tenu de

son profil génétique unique, différent, spécifique, de ses prédispositions (susceptibilités) et de son environnement (social, culturel, économique, psychologique, familial, spirituel, philosophique). La variété des différentes données portant sur la personne risque de mener à une véritable transformation de l'appréhension de celle-ci. Les professionnels de la santé doivent veiller à éviter une dépersonnalisation de la personne, notamment à travers les exigences de numérisation des différentes données et des paramètres individuels (45). La réification de l'être est, en effet, contraire au respect de la dignité de chaque individu (46), élément incontournable du colloque singulier qui lie le médecin et le patient.

Le dossier médical personnel (DMP) (47), posé par l'article L.1111-8 du Code de la santé publique, se met progressivement en place. La difficulté est qu'il se limite uniquement aux données de santé à caractère personnel alors que le déploiement de la médecine personnalisée individuelle nécessite l'utilisation d'autres données, indirectement liées à la santé de chaque individu. Il en est ainsi, notamment, des données environnementales et comportementales. Ces dernières devraient pouvoir aussi être intégrées dans la mesure où elles sont susceptibles d'avoir un effet sur l'état physique et mental de la personne.

Le troisième élément de la relation médicale susceptible d'être transformée par le déploiement d'une médecine personnalisée individualisée, est celui du **colloque singulier entre le patient et le médecin**. La mise en place d'un **suivi personnalisé durable** de la personne pendant toute son existence risque de transformer la relation particulière établie entre le malade et son praticien. Si, lors de l'accompagnement à vie, la personne demeure toujours l'acteur central, au cœur de la relation médicale, le rôle du professionnel de santé, choisi librement conformément à l'article L.1110-8 du Code de la santé publique (48), en l'occurrence le médecin traitant référent, est susceptible

(40) Le droit actuel respecte la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic suite à un examen des caractéristiques génétiques (articles L.1131-1 à L.1133-10 du Code de la santé publique). Il en est de même, dans le cadre du soin, du souhait d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic (article L.1111-2 du Code de la santé publique). Reste à savoir s'il en sera de même pour la connaissance des données personnelles concernant le devenir de santé dans le cadre d'une relation médicale de précision.

(41) Sur la question, se référer notamment à l'avis n°46 du Comité consultatif nationale d'éthique (CCNE) du 30 octobre 1995 portant sur « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention », <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis046.pdf>

(42) A. CLAEYS, J-S. VIALATTE « Étude de faisabilité de la saisine sur les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », 13 fév. 2013, OPECST, p.34, op. cit. Il est fait référence au Royaume-Uni concernant des campagnes anti-obésité et anti-tabac et à un décret en Hongrie. Le rapport de l'OPECTS du 22 janvier 2014 sur la médecine personnalisée mentionne qu'« à l'étranger, les assurances privées personnalisent la tarification du risque et évoluent en fonction du risque et de l'observance du traitement par le malade », p.67.

(43) Les compagnies d'assurances n'ont pas accès aux données génétiques conformément à l'article L1141 du Code de la santé publique : « Les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci ».

(44) L'article L.1132-1 du Code du travail pose le principe de non-discrimination : « Aucune personne ne peut être écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation en entreprise, aucun salarié ne peut être sanctionné, licencié ou faire l'objet d'une mesure discriminatoire, directe ou indirecte,... en raison... de ses caractéristiques génétiques ».

(45) Dans ce sens, A. Fagot-Largeault, in « Étude de faisabilité de la saisine sur les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », 13 fév. 2013, OPECST, p.13, op. cit.

(46) Les médecins sont toujours tenus au respect de la dignité de la personne, principe énoncé par l'article 16 du Code civil et par l'article L.1110-2 du Code de la santé publique.

(47) <http://www.dmp.gouv.fr/web/dmp/> L'hébergement de données ne peut avoir lieu qu'avec le consentement exprès de la personne concernée. Il existe des systèmes spécifiques d'hébergeurs de données de santé agréés par l'ASIP Santé : <http://esante.gouv.fr/services/referentiels/securite/hebergeurs-agrees> conformément au décret n°2006-6 du 4 janvier 2006. Le dossier médical personnel peut permettre à un patient d'avoir directement accès à son dossier : articles L.1111-8 et suivants du Code de la santé publique. « Seuls peuvent accéder aux données ayant fait l'objet d'un hébergement les personnes que celles-ci concernent et les professionnels de santé ou établissements de santé qui les prennent en charge ».

(48) Selon cet article : « Le droit du malade au libre choix de son praticien et de son établissement de santé est un principe fondamental de la législation sanitaire ».

d'être modifié. En effet, la relation médicale globale se poursuivant pendant toute l'existence de la personne, plusieurs professionnels sont susceptibles d'intervenir successivement au gré des changements des situations personnelles et des déplacements géographiques de l'individu. Ce dernier doit, par conséquent, à chaque changement de praticien, être en mesure de mettre à sa disposition l'ensemble de ses données de santé et autres permettant d'assurer son suivi global généré par la médecine personnalisée. À cet égard, la conservation des données, élément fondamental du colloque singulier entre le patient et son médecin, est susceptible d'évoluer. Les données de santé sont actuellement conservées dans le dossier médical du malade détenu par le médecin ou par l'établissement de santé. Elles peuvent être consultées par les malades (49) en vertu de l'article L.1111-7 du Code de la santé publique (50) ainsi que par les professionnels de santé. Les patients atteints de maladies chroniques (51) tendent à revendiquer de manière croissante une véritable implication et un contrôle renforcé à l'égard de l'utilisation et de la gestion personnelle de leurs données de santé. Cette demande pourrait s'étendre à toutes les personnes bénéficiant d'un suivi global individualisé (52) souhaitant s'impliquer davantage dans les actions engagées concernant leur état général de santé. Cet investissement personnel croissant s'imposera à l'égard des médecins généralistes référents, des spécialistes ou encore des tiers experts. Diverse adaptations devront être envisagées.

Le dernier élément de la relation médicale en cours d'évolution, généré par le développement de la médecine personnalisée individualisée, est la notion de **traitement** qui tend à être supplantée par les **quatre P : Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative** (53). Cette nouvelle appréhension mène à un bouleversement du paradigme de la prise en charge de la

personne. À cet égard, il est possible de se demander si, dans ces circonstances, les traitements individualisés relèvent encore de la catégorie classique de l'acte de soin ou tendent peu à peu à se confondre avec la recherche, elle aussi associée à un seul individu. Les catégories actuelles du soin et de la recherche, organisées par les articles L.1121-1 à L.1126-1 du Code de la santé publique (54) et les articles L.1110-1 à L.1115-2 du Code de la santé publique (55) se révèlent inadaptées (56). Une nouvelle appréhension juridique est donc nécessaire pour organiser le suivi global de la personne construit autour des quatre P (prédictif, préventif, personnalisé, participatif).

Concernant l'aspect prédictif, le suivi de la personne se réalise à partir de ses données biologiques, particulièrement génétiques. L'objectif est une meilleure connaissance de la personne non encore assimilée à une personne malade. Les articles L.1110-1 à L.1110-11 du Code de la santé publique peuvent, par leur généralité, puisqu'ils relèvent des « droits des personnes malades et des usagers du système de santé », être appliqués aux personnes pas encore malades mais potentiellement en mesure de l'être. Les individus non encore susceptibles d'être appréhendés comme des patients peuvent, par conséquent, bénéficier de ces droits en raison de leur qualité d'usagers. Cette interprétation se justifie d'autant plus qu'il est fait état des « droits de la personne » sans autre précision, ce qui permet, là aussi, de considérer que les dispositions sont générales et applicables à l'ensemble des individus, qu'ils soient malades ou non ou potentiellement susceptibles de l'être. L'aspect prédictif peut néanmoins faire l'objet de nouvelles mesures. Pourrait être envisagé le droit des personnes à un suivi personnalisé sur leur état de santé ou encore une obligation à le faire pour un impératif de santé publique, obligation qui existe déjà dans le domaine de la vaccination obli-

(49) Sur la question, dans cet ouvrage, S. Paricard., « La médecine personnalisée : un facteur de refonte des lois bioéthique ? ».

(50) Selon l'alinéa premier de cet article : « Toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues, à quelque titre que ce soit, par des professionnels et établissements de santé, qui sont formalisées ou ont fait l'objet d'échanges écrits entre professionnels de santé, notamment des résultats d'examen, comptes rendus de consultation, d'intervention, d'exploration ou d'hospitalisation, des protocoles et prescriptions thérapeutiques mis en œuvre, feuilles de surveillance, correspondances entre professionnels de santé, à l'exception des informations mentionnant qu'elles ont été recueillies auprès de tiers n'intervenant pas dans la prise en charge thérapeutique ou concernant un tel tiers ».

(51) Par exemple, sont considérées comme maladies chroniques : le cancer, le diabète, la maladie d'Alzheimer.

(52) Les personnes souhaitent de plus en plus gérer activement leurs données de santé, d'autant que leur usage peut faire l'objet de multiples enjeux, que ce soit de la part de l'Assurance maladie, des employeurs, des assureurs et des chercheurs.

(53) European Science Foundation, rapport octobre 2012 : « Personalised medicine is a new approach to classifying, understanding, treating and preventing disease based on data and information on individual biological and environmental differences », p.7, op. cit.

(54) Portant sur les recherches biomédicales.

(55) Concernant les droits des personnes malades et des usagers du système de santé.

(56) Cette nouvelle appréhension de la relation médicale globale, qui se concentre sur une seule personne, bouleverse la différenciation classique entre le soin et la recherche, qui devient insuffisante puisque toutes les actions, quelles que soient leur nature (prédictive, préventive, diagnostique, curative), convergent vers un seul individu. La notion classique de recherche, telle qu'elle est définie par l'article L.1121-1 du Code de la santé publique « organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales », n'est plus suffisante dans le cadre de la médecine de précision puisqu'elle ne prend plus appui sur une multiplicité de sujets de recherches ou du moins des groupes stratifiés de personnes. Sa finalité n'est plus le développement des connaissances biologiques ou médicales de l'être humain pris dans un sens général. Elle se focalise sur l'état de santé et la qualité de vie d'un seul individu. Cette approche de la médecine de précision s'organise donc par la mise en place de stratégies de suivi, de prédiction, de prévention, de diagnostic, de soins adaptés en considération de la spécificité des individus. La recherche et le soin se mêlent pour laisser place au concept de relation médicale personnalisée. Sur le sujet : Bénédicte Bevière-Boyer, « Médecine personnalisée – De la délimitation entre le soin et la recherche », op. cit., seconde partie de l'article.

gatoire (57). Par ailleurs, concernant l'examen des caractéristiques génétiques entreprises sur une personne à des fins médicales ou de recherches scientifiques, différentes dispositions sont déjà organisées aux articles 16-10 à 16-13 du Code civil et L.1131-1 à 1133-10 du Code de la santé publique. Se pose la question de savoir si « les fins médicales » peuvent être appréhendées largement lorsque la personne n'est pas encore malade et que l'objectif est justement d'anticiper d'un point de vue médical la survenue potentielle future d'une ou de plusieurs maladies. Ces dispositions relatives à « la protection des personnes en matière de santé » peuvent, là aussi, par leur généralité être applicables autant aux individus non malades qu'à ceux qui le sont ou qui le sont potentiellement. Au-delà du caractère prédictif de la médecine personnalisée individualisée, la notion de prévention (58) joue un rôle essentiel dans la politique de santé publique (59) et dans l'évolution de la notion de traitement. Ayant connaissance de la potentialité d'une maladie susceptible de survenir, la personne a tout intérêt à la prévenir par des traitements et des comportements préventifs. Les actes de prévention sont explicitement énoncés à l'article L.1110-5 du Code de la santé publique. Ils font partie intégrante des dispositions relatives à la « protection des personnes en matière de santé », ce qui leur donne une portée particulièrement large. Différentes mesures sont mises en œuvre en matière de prévention, que ce soit de manière générale à travers les actions d'informations du public ou, de manière plus individualisée, auprès de chaque personne compte-tenu de ses potentialités. L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (60), organisé par l'article L.1417-1 du Code de la santé publique, agissant pour le compte de l'État et de ses établissements publics, exerce une fonction d'expertise et de conseil en matière de prévention et de promotion de la santé. Il a la mission notamment d'assurer le développement de l'éducation par la santé sur l'ensemble du territoire. Par exemple, en matière d'actions en rapport avec la médecine personnalisée, il tend à développer des campagnes d'information sur

l'impact de l'environnement sur la santé publique (61), sur l'alcool, l'alimentation, l'activité physique, etc. Outre ces actions générales de prévention primaire qui devront se développer, le déploiement d'actions individualisées, en considération du profil de chaque individu, doit être envisagé. Il en est ainsi des actes de prévention secondaire consistant en des examens réguliers de dépistage de certains cancers qui entrent dans le suivi de santé de chaque personne compte-tenu de son profil génétique. Il en est ainsi également des actes de prévention tertiaire permettant de mettre en œuvre des dispositifs évitant les risques de rechute de certaines pathologies ou les complications. En la matière, une responsabilité croissante intervient à l'égard des personnes qui, compte tenu de leur profil génétique, doivent prendre part activement à ces différentes initiatives de prévention. Afin de limiter les risques de développement de maladies et de réaliser des économies en matière de traitements thérapeutiques, une pression accrue des pouvoirs publics à engager ces actions de prévention peut restreindre la liberté des individus. Les assurances complémentaires santé peuvent aussi aller dans ce sens par des mesures fortement incitatives en matière de prévention comme cela est déjà le cas en matière d'obésité et de consommation d'alcool.

De manière indissociable au prédictif et au préventif, le caractère personnalisé permet d'envisager une relation médicale unique, basée sur une connaissance plus fine de chaque individu. La connaissance de sa singularité biologique et – particulièrement – génétique, sans cesse plus poussée et en constante évolution, la conservation et l'utilisation de ses données biologiques, génétiques, médicales, épigénétiques, comportementales, environnementales, permettent un suivi médical personnel donnant lieu, le cas échéant, à des traitements individualisés et ciblés. La médecine personnalisée de pointe génère, par conséquent, un suivi individuel à vie s'adaptant à chaque profil, à chaque évolution de la personne. Cette personnalisation est applicable autant aux actions prédictives que préventives ou thérapeutiques. Les éléments de diagnostic fortement ciblés sur chaque individu doivent permettre d'envisager de mettre en place le bon traitement à la bonne personne au bon moment. Seul un suivi performant et optimal permet la réalisation de cet objectif.

La mise en place effective du prédictif, du préventif, du personnalisé ne peut se faire que grâce au participatif. La personne est amenée, au cours du suivi médical global, à être de plus en plus active dans la délivrance d'informations susceptibles d'avoir une influence déterminante sur son suivi global et, le cas échéant, sur le traitement individualisé à mettre en

(57) Articles L.3111-1 à L.3111-11 et R.3111-1 à R. 3111-5 du Code de la santé publique.

(58) Articles L.1110-1, L.110-3, L.110-4, L.1111-2 du Code de la santé publique. Sur cette thématique : P. Corvol (Dir.), « La prévention du risque en médecine – d'une approche populationnelle à une approche personnalisée », Ed. Collège de France, 2012, ISBN électronique : 9782722601734, <http://books.openedition.org/cdf/1657>

(59) L'article L. 1411-1 3° prévoit comme objectif de santé publique : « la prévention des maladies ». L'article L.1411-6 du Code de la santé publique organise des programmes de santé « destinés à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ». Des consultations médicales périodiques de prévention et des examens de dépistage sont organisés.

(60) <http://www.inpes.sante.fr/default.asp>

(61) http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/sante_environnement/index.asp

œuvre. Par exemple, elle est de plus en plus incitée à communiquer des renseignements sur son histoire de vie, les antécédents d'une pathologie, les maladies génétiques développées par les membres de sa famille, son environnement professionnel et personnel (anxiété, stress), son style de vie, son lieu d'existence (ville ou campagne), ses habitudes alimentaires. Plus à même de mieux se connaître et d'envisager les évolutions potentielles de sa santé, la personne est, par là même, incitée à être active, participative, partie prenante à l'égard de son état physique et mental. Grâce à une plus grande connaissance des éléments précurseurs du développement de la maladie, il lui est possible d'agir en conséquence en modifiant, le cas échéant, ses comportements et son environnement. Elle devient partie prenante en apportant un maximum d'éléments susceptibles d'améliorer le diagnostic de sa maladie en cours de développement (62). Il en est de même lors du traitement où elle peut prendre part, avec son médecin et les experts qui l'accompagnent, aux réflexions concernant les évolutions de sa pathologie. La relation médicale, dans le cadre de la médecine personnalisée de pointe, engendre donc une action plus responsable (63) et plus investie de la part de la personne. La notion de responsabilité de l'individu dans le cadre de la médecine personnalisée prend ici tout son sens puisqu'il devient partie prenante à la relation médicale dans toute sa globalité. Le suivi général et global le rend plus informé, plus participatif, plus responsable individuellement et socialement du développement ou non de sa ou de ses maladie(s) selon les actions de suivis, de veilles, d'identifications, d'initiatives auprès des professionnels de la santé. Cet intérêt croissant intervient particulièrement dans le cadre des maladies graves chroniques où les patients prennent conscience de l'importance de leur investissement lors de la relation de soin. Il s'étend peu à peu à la population de plus en plus sensibilisée concernant l'importance des actions prédictives, préventives et de suivis. En la matière, l'éducation thérapeutique (64) s'avère fondamentale. Posée à l'article L.1161-1 du code de la santé publique, elle s'inscrit dans le parcours de soins du malade et a pour « objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». Elle constitue un objectif essentiel de la politique de santé publique posé à l'article L.1411-1 5° tenant à « l'information et l'éducation à la santé de la population et l'organisation de débats publics sur les questions de santé et de risques sanitaires ». Les

(62) En apportant, par exemple, diverses indications sur ses maladies précédentes, sur sa famille, notamment les membres porteurs de maladies génétiques.

(63) Sur la question de la responsabilisation croissante des personnes : OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janvier 2014, p.67.

(64) Articles L.1161-1 à L.1161-6 du Code de la santé publique.

actions en matière d'éducation à la santé, notamment auprès des jeunes, doivent, à cet égard, être promues et développées. Elles doivent les initier, dès leur plus jeune âge, à être attentifs à leur santé pendant toute leur existence, condition même de leur qualité de vie. Pourtant, la participation de l'individu à la relation médicale personnalisée peut connaître des limites. Il tend à devenir plus dépendant d'un système de relations complexes, interconnectées des différents acteurs de la médecine personnalisée gérant et utilisant ses données de santé, ce qui peut là aussi restreindre sa liberté de choisir. Sa liberté de choix du traitement disparaît puisque celui-ci est sur mesure. Sa liberté de le prendre se réduit aussi en raison des pressions croissantes de l'Assurance maladie et des compagnies d'assurances. Ces différentes formes de pressions sociétales, si justifiées soient-elles, peuvent devenir un véritable poids pour les personnes et accentuer leur mal-être et les rendre plus vulnérables en raison d'une plus grande solitude dans la sollicitude. Un tel résultat entre en contradiction avec l'objectif même de la médecine personnalisée qui doit permettre d'améliorer la santé de chaque personne et sa qualité de vie basées non seulement sur son bien-être mais aussi et surtout sur l'humanité de toute relation médicale qu'il convient toujours de privilégier et de mettre en avant.

B. Une relation médicale qui doit demeurer humaine

Quel que doit le degré d'évolution généré par la médecine personnalisée, la relation médicale nécessite à l'égard de toute personne beaucoup d'humanité, d'altérité, de compassion, d'empathie, d'altruisme de la part des professionnels de santé et des tiers experts qui y sont associés. Le droit à la santé (65) et le principe du droit fondamental à la protection de la santé (66) doivent à cet effet tendre à contribuer à améliorer le niveau de santé de chaque individu, tout en respectant sa sensibilité, sa vulnérabilité et sa singularité. Cette nécessaire recherche d'équilibre entre le progrès médical (67) et le respect de la personne constitue un des piliers fondamentaux de toute relation médicale. La réflexion éthique peut, à bien des égards, permettre aux praticiens de toujours rester en alerte à l'égard des risques d'objectivation de l'individu, compte tenu de

(65) La Chambre sociale de la Cour de cassation, le 29 juin 2011, a ainsi précisé que « le droit à la santé... est au nombre des exigences constitutionnelles », D. 2011, 1830 ; Soc. 31 janv. 2012, D. 2012, 445.

(66) Article L.1110-1 du Code de la santé publique

(67) Pour une réflexion médicale sur le progrès : E. Hirsch, « Innovation biomédicale et médecine personnalisée : critères de choix et valeurs démocratiques », 6 janv. 2014,

<http://www.espace-ethique.org/ressources/editorial/innovation-biom%C3%A9dicale-et-m%C3%A9decine-personnalis%C3%A9e-crit%C3%A8res-de-choix-et-valeurs>

ses différentes données biologiques, génétiques et autres dans un contexte de haute technologie. Plus que de la matière, la personne est avant tout un être sensible nécessitant une approche humaniste. L'approche éthique permet ainsi de rendre plus légitime la relation médicale générée par la médecine personnalisée à travers la bienfaisance et le respect du patient dans toute sa singularité. Ceci suppose écoute et dialogue, éléments déterminants de la relation de confiance liant la personne et le praticien. La participation croissante de l'individu à son suivi médical généralisé, sa responsabilisation à cet égard doivent aussi le mener à s'engager, aux côtés des praticiens, à

défendre, grâce aux débats éthiques, les valeurs fondamentales de protection, de dignité, d'intégrité et d'indisponibilité. Sa présence devient indispensable au partage, à la meilleure compréhension de qu'il est, de ce qu'il éprouve et de ce qu'il souhaite.

« *Chaque homme est une humanité, une histoire universelle* » (68). ■

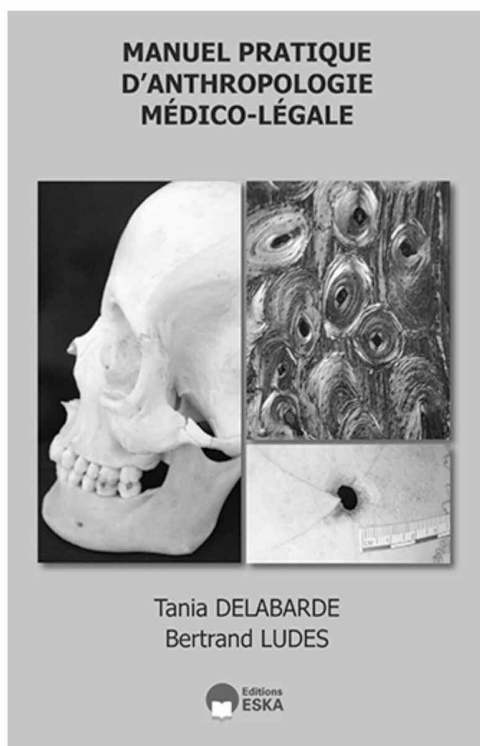
(68) Jules Michelet, historien et scientifique (1798 – 1874)
<http://www.citation-celebre.com/auteur/jules-michelet>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957, n'autorisant aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que des copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, que les analyses et courtes citations dans un but d'exemple et d'illustrations, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'art. 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français de Copyright, 6 bis, rue Gabriel Laumain, 75010 PARIS.

© 2015 / ÉDITIONS ESKA – DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : SERGE KEBABTCHIEFF
 CPPAP n° 0417 T 81816 — ISSN 0999-9809 — ISBN 978-2-7472-2414-7 — eISBN 978-2-7472-2538-0

Imprimé en France



Manuel pratique d'Anthropologie médico-légale

Tania Delabarde, Bertrand Ludes

Ce livre s'adresse aux professionnels des sciences criminelles et judiciaires et à toute personne intéressée par le squelette humain en général et l'anthropologie médico-légale en particulier. De la découverte à la levée de corps in situ et l'analyse en laboratoire, le lecteur peut suivre la démarche méthodologique et les nouvelles technologies utilisées dans l'analyse des restes humains.

Tissu dur par définition, les os et les dents sont les éléments anatomiques qui se conservent le mieux, permettant l'étude des squelettes datés de plusieurs millions d'années ou l'identification de victimes récentes dont les corps sont très altérés à la suite de faits criminels ou accidentels. L'originalité de ce livre repose sur une actualisation des connaissances et des travaux récents dans les différents domaines scientifiques étudiant le squelette humain. Au service des étudiants et des professionnels des sciences médicales et criminelles, ce manuel pratique comporte une partie théorique (ex. la recherche et la localisation des corps), des études de cas (ex : les possibilités d'analyse après

la découverte d'un squelette dans l'eau) et des onglets pour les thématiques majeures (ex. : les analyses génétiques, estimation du délai *post mortem* à partir des os).

Ce manuel pratique écrit en collaboration avec de nombreux chercheurs français et étrangers, permettra au lecteur de trouver l'ensemble des méthodes actuelles d'investigation, jamais auparavant réunies au sein d'un même ouvrage.

Tania Delabarde est anthropologue légiste à l'Institut de médecine légale de Strasbourg et de Paris. Titulaire d'un doctorat en archéologie et anthropologie, elle a participé durant 10 ans au travail d'exhumation et d'identification des victimes du conflit des Balkans pour les Nations Unies et le Tribunal Pénal pour l'Ex-Yougoslavie, et en Amérique Latine. Elle poursuit les missions dans les pays post-conflits armés en tant que consultante pour l'unité médico-légale du Comité International de la Croix Rouge. Ses deux axes principaux de recherche sont la localisation et le relevage des corps squelettisés sur les lieux de découverte et les lésions traumatiques osseuses.

Bertrand Ludes est professeur de médecine légale à la faculté de médecine de l'Université Paris Descartes et directeur de l'Institut Médico-légal de Paris. Il est chef du département d'identification génétique de l'Institut National de Transfusion Sanguine. Il est président de la Société française de Médecine légale et doyen honoraire de la faculté de médecine de Strasbourg. Ses deux axes principaux de recherche sont l'identification des individus par les techniques de biologie moléculaire (ADN) et le diagnostic de la noyade vitale à l'aide des analyses limnologiques (diatomées).

Vient de paraître aux Editions ESKA.

BON DE COMMANDE

☐ Je désire recevoir exemplaire(s) de l'ouvrage : « **MANUEL PRATIQUE D'ANTHROPOLOGIE MEDICO-LEGALE** », par **Tania Delabarde et Bertrand Ludes** - Code EAN 978-2-7472-2061-3

Prix : 120,00 € + 8,00 € de frais de port, soit € x exemplaire(s) = €

Je joins mon règlement à l'ordre des Editions ESKA : ☐ chèque bancaire

☐ Carte Bleue Visa n° ☐ Date d'expiration :
☐ Signature obligatoire :

☐ par Virement bancaire au compte des Editions ESKA

Etablissement BNP PARIBAS – n° de compte : 30004 00804 00010139858 36

IBAN : FR76 3000 4008 0400 0101 3985 836 BIC BNPAFRPPCE

Société / Nom, prénom :

Adresse :

Code postal : **Ville :** **Pays :**

Tél. : **Fax :** **E-mail :**

Veuillez retourner votre bon de commande accompagné de votre règlement à l'adresse suivante :

EDITIONS ESKA – Contact : adv@eska.fr

12, rue du Quatre Septembre – 75002 Paris - France - Tél. : 01 42 86 55 75 - Fax : 01 42 60 45 35

Recommandations aux auteurs / Instructions to Authors

Le *Journal Droit, Santé et Société* est une série du *Journal de Médecine Légale* destinée à l'ensemble des personnes intéressées par les rapports entre sciences et société. Elle a une approche pluridisciplinaire et une vocation internationale. Les articles soumis sont proposés éventuellement dans le cadre d'un dossier thématique propre à chaque numéro. Mais, la rédaction peut également créer des rubriques comme indiquées ci-après.

LES DIFFÉRENTES RUBRIQUES SONT LES SUIVANTES :

Rubriques-thématiques transversales :

- a) Editorial
- b) Rubriques spécialisées

Dossiers thématiques :

- Pôle 1 : 1° Droit de la santé et de la bioéthique
2° Droit de la famille et des personnes
3° Prisons et soins psychiatriques
4° Droit, données de santé, télémédecine et imagerie médicale, gérontechnologie
5° Droit de la recherche
6° Droit pharmaceutique et du médicament (y inclus les produits de santé et les alicaments)
- Pôle 2 : 1° Droit des assurances
2° Atteintes corporelles (aléa médical, responsabilité médicale et du fait des produits, indemnisation)
3° Droit, santé et environnement
4° Pratiques judiciaires, droit pénal de la santé et de l'environnement
- Pôle 3 : 1° Droit de l'expertise, déontologie, conflits d'intérêts et bonnes pratiques
2° Droit européen et international de la santé
3° Histoire de la médecine légale et du droit de la santé
4° Anthropologie, médecine et droit
5° Sociologie de la santé
- Pôle 4 : Correspondants régionaux et nationaux

Les langues admises sont l'Anglais et le Français.

LES TEXTES SOUMIS TIENDRONT COMPTE DES RÈGLES ÉDITORIALES SUIVANTES

Titre : le titre est bref et informatif, il est d'environ 10 mots. Il doit être complété d'un titre court (de 5 mots environ) utilisé par l'entête de l'article publié.

Auteurs : la liste des auteurs (initiales des prénoms, noms) est suivie des références de l'institution (nom, ville, pays) ainsi que du nom et de l'adresse complète de l'auteur auquel le bon à tirer sera adressé.

Résumé : il ne dépasse pas 10 lignes dactylographiées (usuellement 250 mots). Il ne comporte que des phrases ayant un contenu informatif précis. Il est rédigé en français et en anglais. Il est suivi de mots-clés (keywords).

Tableaux : ils sont appelés dans le texte et numérotés dans l'ordre appel (chiffres romains). Leur nombre est réduit (pas plus de 4 à 5 tableaux), de même que leur dimension. La légende figurera en haut des tableaux.

Figures : elles sont appelées dans le texte et numérotées dans l'ordre d'appel (chiffres arabes). La légende figurera en dessous des figures. Les auteurs doivent fournir une épreuve originale de bonne qualité. Le texte, les tableaux et les figures doivent être complémentaires.

Bibliographie : seules figurent les références citées dans le texte. Inversement, tout auteur cité figure dans la bibliographie. **L'ordre retenu pour les références bibliographiques est alphabétique selon les noms des premiers auteurs.** Chaque référence est appelée dans le texte par le numéro d'ordre (chiffre arabe entre crochets) qui lui est affecté dans la bibliographie. Les références sont classées en fin d'article dans l'ordre alphabétique des premiers auteurs.

La rédaction et la ponctuation des références bibliographiques suivent les normes de Vancouver :

- Les auteurs : leur nom figure en minuscules suivi des initiales du prénom. Lorsque leur nombre excède 6, on ne mentionne que les 3 premiers suivis de « et al. ».
- Le titre complet du document dans sa langue d'origine est porté en italique.

QUELQUES EXEMPLES

Pour un périodique, le titre abrégé selon l'index Medicus (sans accent et sans point), l'année de parution, le tome ou le volume, la pagination (première et dernière pages).

Ex. : Béraud C. Le doute scientifique et la décision : critique de la décision en santé publique. *Sante pub.*, 1993 ; 6 : 73-80

Pour un livre : la ville d'édition, la maison d'édition ou d'impression, l'année de parution, le nombre total de pages.

(les chapitres et les communications sont précédés et suivis de guillemets).

Pour un mémoire ou une thèse : le titre de thèse doit apparaître entre guillemets, et le type de thèse et sa spécialité seront portés entre crochets suivis de la ville, l'université, l'année et le nombre total de pages.

ENVOI AU SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

La proposition d'article doit être dactylographiée en double interligne (en Times new roman 12). Pour un article thématique, le nombre de mots doit être compris (figures, tableaux et bibliographie inclus) entre un minimum de 5000 (8-9 pages) et un maximum de 7000. Les pages sont numérotées consécutivement sur l'ensemble du texte.

Pour soumettre votre proposition d'article par email : christian.byk@gmail.com

PROCÉDURE DE LECTURE

Après une 1^{re} lecture, le secrétariat de rédaction adresse la proposition d'article anonymisée pour un examen critique à deux lecteurs référents anonymes.

Les avis des lecteurs et la décision de la rédaction (acceptation, refus, proposition de modifications) sont transmis ensuite à l'auteur dans un délai 2 mois après la réception.

La version définitive, acceptée par le comité de rédaction, est adressée sur support email (document word).

Les articles soumis au *Journal Droit, Santé et Société* ne doivent avoir été ni publiés, ni simultanément soumis ou déjà acceptés pour publication ailleurs. Le fait de soumettre un article à la rédaction vaut à la fois pour la publication papier et électronique de la revue, notamment via le portail www.caim.info.

A cette fin, les auteurs doivent certifier, par courrier, que leur texte n'a jamais été publié ou soumis à publication.

Law, Health and Society Journal is a series of the *Journal of Forensic Medicine*. This series is devoted to all those interested in the relationship between Law, Medicine and society. It has a multidisciplinary approach and an international vocation. Submitted articles could be included in a thematic issue or inserted into a specific section.

The editorial committee can also create specific sections as shown below.

The different sections available are listed below:

Cross-thematic sections:

- a) Editorial
- b) Specialized Topics

Special Sections:

- Pole 1: 1° Health Law and Bioethics
2° Law of families and individuals
3° Prisons and psychiatric care
4° Law, health data, telemedicine and medical imaging, geriatric technology
5° Law of research
6° Pharmaceutical law and medicine (including health products and nutraceuticals and medical devices)
- Pole 2: 1° Insurance Law
2° Body damages and injury (medical hazard, medical liability and responsibility of bad products and practices, compensation and indemnification)
3° Law, Health and Environment
4° Judicial Practice, Criminal Law of Health and Environment
- Pole 3: 1° Law of expertise, ethics, conflicts of interest and good practice
2° European and International Health Law
3° History of Forensic Medicine and Health Law
4° Anthropology, medicine and law
5° Sociology of Health
- Pole 4: Regional and national correspondents

Articles are accepted in English and French.

SUBMITTED TEXTS WILL TAKE INTO ACCOUNT THE FOLLOWING EDITORIAL RULES

Title: The title must be short and informative (approximately 10 words). It must also include an abbreviated version (about 5 words) which will be used as the header of the article.

Authors: List of authors (first name initials, surnames) must be followed by the institution details (name, city, country) as well as the name and full address of the author to which the final version will be sent.

Abstract: The abstract should not exceed 10 typed lines (generally 250 words). It should only include sentences with specific informative content and should be provided in French and in English. The abstract must be followed by key words.

Tables: Tables must be named in the text and numbered in order using Roman numerals. The size of the tables is limited as is the number of tables that can be included (no more than 4 or 5). The caption must figure at the top of the tables.

Figures: The figures must be named in the text and numbered in order (Arab numerals). The caption should appear below the figures. Applicants must provide an original copy of good quality. The text, tables and figures must complement each other.

Bibliography: Only include references cited in the text. Conversely, any author cited must be listed in the bibliography. The order chosen for bibliographic references is alphabetical according to the authors' surnames. Each reference is labelled in the text by the number (Arab numerals in square brackets) it is assigned in the bibliography. The references are classified at the end of the article in alphabetical order.

Writing and punctuation for the references must follow the Vancouver standards:

- Authors: the surname must figure in small letters followed by first name initials. When the number of names exceeds 6, only the first 3 are mentioned followed by "et al."
- The full title of the document in its original language should be in italics.

SOME EXAMPLES

For a periodical, referencing is as follows: short title according to the Medicus index (without the accent and the full stop), year of publication, volume or the part, page numbers (first and last pages).

E.g.: Béraud C. Scientific doubt and decision: criticism of decision in public health. *Health Pub.*, 1993; 6: 73-80

For a book: the city in which it was printed, publishing or printing house, the year of publication, the total number of pages.

(Chapters and articles are preceded and followed by quotation marks).

For a memoir or a thesis: the thesis title must appear between quotation marks, and the type of thesis and its area of expertise should figure between square brackets followed by the city, the university, the year and the total number of pages.

SENDING THE ARTICLE TO THE EDITORIAL SECRETARY

The article must be typed using double spacing (in Times new roman 12). For a thematic feature, the number of words must be specified (figures, tables and bibliography included): between 5,000 (8-9 pages) and 7,000 pages. The pages are numbered consecutively throughout the text.

To submit your article by email, please send it to the following address: christian.byk@gmail.com

PROOF-READING

After the first reading, the editorial secretary will send the article (anonymous) for critical review to two anonymous readers.

The readers' opinion and the editor's decision (acceptance, refusal, proposed changes) are subsequently sent to the author within 2 months of receipt.

The final version accepted by the editorial committee, is sent by email (Word format).

Articles submitted to the *Law, Health and Society Journal* should not have been published, submitted or accepted for publication elsewhere. Articles submitted are for both the paper and electronic versions, especially the www.caim.info website.

Authors must therefore certify by post that their text has not been published or submitted for publication elsewhere.