

## 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 Jean-Sébastien Vialatte, députés

### Synthèse

*La médecine dite « personnalisée » constitue une nouvelle approche de la maladie et du soin fondée sur la personnalisation du diagnostic et du traitement en fonction des caractéristiques biologiques, génétiques et épigénétiques du patient. Elle tend à bouleverser la relation médecin-malade et le système solidaire de santé publique.*

Toute bonne pratique médicale est par essence « personnalisée », le praticien cherchant toujours à s'adapter au profil de son patient.

#### Un changement de paradigme dans l'approche de la maladie et du traitement

La médecine personnalisée ou de précision, ou encore stratifiée, cherche en fait à définir des groupes étroits de patients grâce à des biomarqueurs permettant de sélectionner les molécules les plus efficaces. Elle vise à déterminer les meilleures options thérapeutiques et le dosage optimal en fonction des caractéristiques biologiques et génétiques de la personne, de son environnement et de son mode de vie. Elle utilise de nouveaux outils technologiques, comme le séquençage du génome à haut, voire très haut débit. Elle tend à placer le patient au centre du dispositif de prévention et de soin, comme le préconise le « Stratégie nationale de santé » et le rapport de la commission « Innovation 2030 ». Elle induit un changement de paradigme dans l'approche de la maladie et du traitement, auquel les pouvoirs publics doivent s'adapter sans tarder.

#### *Des progrès technologiques considérables*

Les techniques de séquençage du génome ont connu une évolution de grande ampleur en termes de rapidité et de coût. Les progrès dus aux

séquenceurs à haut débit ont augmenté les capacités d'analyse par un facteur de 50 000 en dix ans. Le séquençage total du génome humain s'effectue aujourd'hui en quelques heures et coûte quelques 3 000 euros, soit 3 millions de fois moins qu'il y a dix ans. D'autres techniques d'analyse personnalisée complètent le séquençage, telles que les puces à ADN, la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

La France dispose de capacités d'analyse considérables, notamment avec le Centre national de génotypage de l'Institut de génomique du CEA d'Évry, second centre au niveau européen après le Wellcome Sanger Institute du Royaume-Uni, mais il manque encore de bio-informaticiens et d'outils d'analyse informatique suffisants pour traiter toutes les informations recueillies. L'OPECST estime que le maintien du niveau de compétitivité de la France dans ce domaine passe par la création d'une plate-forme nationale de séquençage à haut débit de recherche et de diagnostic qui pourrait prendre la forme d'une extension de l'Institut de génomique.

#### *L'apport des thérapies ciblées en oncologie*

Le terme de médecine personnalisée est né en cancérologie avec l'émergence des thérapies ciblées à la fin des années 90 et la découverte de l'Herceptine pour traiter le cancer du sein. On a démontré qu'à partir d'un test génétique, il était

possible d'anticiper le résultat et d'identifier les patients pour lesquels le traitement fonctionnerait. En France, l'Institut national du cancer (INCa) joue un rôle moteur dans le développement des 17 thérapies ciblées actuellement existantes, grâce à l'installation sur l'ensemble du territoire français de 28 plates-formes de génétique moléculaire qui les rendent accessibles gratuitement à tous les malades et permettent à tous les patients atteints de tumeur, qu'ils soient soignés dans le secteur public ou privé, d'accéder au séquençage de leur tumeur et à des tests, fiables, reposant sur un contrôle de qualité. Les patients peuvent ainsi bénéficier des traitements les plus nouveaux si les prélèvements effectués sur leur tumeur révèlent la présence d'anomalies génétiques curables par l'une des thérapies ciblées existantes. Le 3<sup>ème</sup> Plan cancer devra renforcer encore l'accès rapide de chacun à l'innovation tout en continuant à lutter contre les inégalités sociales et territoriales.

La plupart des chercheurs estime que les mutations génétiques identiques retrouvées dans les différents types de cancers grâce au séquençage des tumeurs conduisent à l'élaboration d'une nouvelle nosologie de cette maladie, qui ne devrait plus être traitée à terme, en fonction de sa localisation organique, mais par des combinaisons de molécules capables de lutter contre des anomalies repérées dans les cellules malignes, quel que soit l'organe malade. Plusieurs essais cliniques en cours, comme l'essai SHIVA à l'Institut Curie ou l'essai MOSCATO à Gustave Roussy, explorent le profil moléculaire des tumeurs de chaque patient et cherchent à valider cliniquement ces nouveaux axes de traitement.

### ***La diversité des pathologies concernées***

L'usage de biomarqueurs permet de mieux comprendre les inégalités des personnes face aux maladies infectieuses et aux vaccins. Ainsi, pour le traitement par trithérapie du Sida, après un génotypage du virus, on choisit pour chaque malade de cibler les molécules contre lesquelles il n'a pas de résistance. On personnalise le traitement en fonction du virus. Il est désormais aussi possible d'adapter le traitement du diabète selon les caractéristiques génétiques du patient, car de nombreux gènes responsables de cette maladie et de l'obésité ont été identifiés.

Les maladies rares, qui sont à 80 % d'origine génétique et provoquent près d'un tiers de la mortalité infantile, constituent un enjeu de

recherche important pouvant servir de modèle à d'autres maladies. Les progrès technologiques ont permis une meilleure approche de leur diagnostic, et de leur traitement. Grâce au rôle moteur joué par les associations de patients telles l'Association française contre les myopathies (AFM), l'Alliance Maladies Rares, EURODIS), les recherches dans ce domaine ont donné naissance aux premières thérapies ciblées et à de vraies innovations de rupture. La médecine personnalisée tend à transformer certaines des maladies, dites fréquentes, en une myriade de maladies rares avec des traitements nouveaux auxquels il faudra s'adapter.

### **Un bouleversement socio-économique du secteur de la santé**

La médecine dite personnalisée bouleversera l'ensemble du secteur de la santé depuis la formation des personnels jusqu'à leur relation avec les patients et il en ira de même des modes de développement des nouvelles molécules.

### ***Revoir la formation des acteurs de santé***

Les experts sont tous favorables à une réforme en profondeur des études de médecine et à une adaptation de la formation continue de l'ensemble des personnels de santé. **La formation initiale et le recrutement des futurs professionnels devront mieux les préparer à un exercice en équipe, en favorisant les passerelles entre diverses disciplines.** Un décloisonnement des disciplines et l'introduction d'enseignements transdisciplinaires en sciences ainsi qu'en sciences humaines et sociales sont nécessaires pour s'adapter aux attentes de la médecine de demain. En outre, la création de cursus formant aux nouveaux métiers de bio-informaticiens et biostatisticiens est indispensable.

### ***Une évolution de la relation médecin-malade***

La relation médecin-malade se trouve transformée par le volume d'informations, essentiellement probabilistes, dont le médecin ou le malade pourra disposer. Paradoxalement, un risque de dépersonnalisation de la relation se profile et oblige à repenser le rôle du médecin de ville. Celui-ci se verra contraint au respect de protocoles de soins plus ou moins rigides, issus d'analyses biologiques complexes tout en demeurant le référent du malade pour l'orienter et le guider au milieu d'un dédale de données

technologiques auxquelles il n'a pas été formé. L'intervention fréquente d'un tiers scientifique dans le colloque singulier médecin-malade sera de plus en plus déterminante et le patient se trouvera confronté à des interlocuteurs pratiquant diverses disciplines au sein des plateaux techniques hospitaliers, tels les ingénieurs et informaticiens spécialisés capables de rendre lisibles par le médecin les analyses génétiques et biologiques. Dès lors, qui sera responsable du traitement ? La médecine personnalisée pourrait vite sembler déshumanisée, confiant à des outils techniques performants le soin de tout prévoir, dépister, prévenir, traiter ou remplacer. Un corps numérique du patient surgit à côté du corps réel.

L'intervention de la médecine se fera plus tôt dans la vie des personnes : même bien portant, le patient aura noué une relation avec le médecin, car les possibilités médicales permettront d'anticiper l'apparition d'une pathologie pour les années à venir. Ce n'est plus la maladie qui créera le lien avec le médecin comme aujourd'hui. La limite entre le normal et le pathologique deviendra plus délicate et l'avenir sera sombre pour les hypocondriaques.

Les informations dont disposera le patient entraîneront une responsabilisation de sa part dans la prise en charge de sa propre santé. [Aussi conviendra-t-il de veiller à fixer des limites à la médico-surveillance.](#)

### [Vers un nouveau modèle de Recherche et Développement \(R&D\)](#)

L'émergence de traitements ciblés pour de petites populations conduit à une mutation profonde de l'industrie pharmaceutique. Le modèle de « blockbusters » offrant des médicaments à large spectre couverts par des brevets, sur lequel reposait son équilibre, est en voie de disparition car ces molécules tombent progressivement dans le domaine public. Ceci implique de réorienter l'innovation sur le couple « médicament-test diagnostique » (appelé « compagnon ») permettant d'identifier les seuls patients « répondeurs » (*sic*) à une molécule. Cela pose aussi la question de la brevetabilité du vivant, objet de nombreuses procédures judiciaires récentes aux États-Unis. [La création de regroupements de brevets \(\*pools\*\) devra être encouragée ainsi que la coopération entre les différents partenaires de la recherche.](#)

C'est en même temps l'opportunité de recycler d'anciennes molécules, « les anges déchus », jugées peu efficaces sur un grand nombre de patients, mais utiles à certains, et qui pourront bénéficier du régime allégé d'autorisation de mise sur le marché (AMM) plus rapide pour les médicaments de niche ou les médicaments orphelins. Il convient qu'à terme la régulation applicable aux nouveaux traitements ciblés aide à assurer le retour sur investissement de la R&D de l'industrie pharmaceutique.

### [Un système solidaire de santé bouleversé](#)

Conçues pour un nombre réduit de patients, les thérapies ciblées sont très coûteuses et il est difficile aujourd'hui d'évaluer si les économies induites par la prescription, aux seuls patients « répondeurs », de traitements auparavant administrés à tous compenseront à l'avenir leur prix élevé. Administrées dans de grands centres spécialisés sur le modèle des cancéropoles, elles impliquent une restructuration de l'offre de soins et la résistance à la tentation d'une assurance-maladie conditionnelle, dès lors qu'il sera possible de déterminer très tôt les personnes à risque.

La médecine personnalisée déchire le voile d'ignorance de l'avenir pour le patient, sa famille, voire pour les tiers, ce qui n'est pas sans conséquences éthiques et juridiques.

### [Garantir l'équité et l'information des citoyens](#)

#### [Mettre en garde contre l'offre de tests génétiques sur Internet](#)

Le recours aux tests génétiques, outils d'une médecine préventive, est strictement encadré par le code de la santé publique. L'offre proposée en accès libre sur Internet par des sociétés privées étrangères alimente des fantasmes dangereux dont il convient de dénoncer les effets pernicieux. Ces tests, généralement de susceptibilité, proposent, en dehors de tout cadre juridique, à partir d'un prélèvement dans la cavité buccale effectué par la personne elle-même, de rechercher les mutations génétiques les plus fréquentes. Les résultats sont rendus rapidement, sous forme brute, sans accompagnement médical. L'imprécision et le caractère aléatoire des pronostics, l'absence de prise en compte des facteurs personnels et environnementaux ont conduit les généticiens français à condamner vigoureusement ces

pratiques qu'ils considèrent comme mensongères, faussées et souvent inutilement anxiogènes. **Il convient de sensibiliser les citoyens par des campagnes d'information** sur les limites à la fiabilité de ces tests et **d'insister sur la nécessité de ne jamais s'affranchir de la consultation d'un médecin spécialisé** afin d'être pleinement informé des implications et résultats à attendre. L'OPECST recommande la mise en service rapide du site Internet grand public dédié à la génétique décidé par l'Agence de la Biomédecine. Il met aussi en garde contre le risque de non-respect de la confidentialité des données médicales confiées à des sociétés privées, ces données pouvant être vendues ou exploitées de manière détournée dans le cadre de contrats d'assurance ou d'embauche.

### ***Protéger et gérer les données médicales***

Il existe en France un cadre juridique protecteur des données génétiques qui en garantit la confidentialité sous le contrôle de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Cependant, la constitution de vastes banques de données de génétique des populations constitue un changement d'échelle et impose de compléter ce dispositif. **Il importe de sécuriser le futur dossier médical personnel (DMP) et de sensibiliser les personnels de santé à cette protection.** Le traitement numérique des données de séquençage à haut débit implique des outils de stockage d'une dimension nouvelle, ce qui devient difficile à contrôler. Seuls des supercalculateurs couplés à d'énormes capacités de mémoire sont en mesure d'en assurer l'analyse et la gestion sécurisée. **Les moyens de la CNIL devront être renforcés pour en garantir la sécurité.** La question de l'archivage et du retraitement périodique des données constitue également un défi crucial, d'autant que l'avenir de la médecine personnalisée implique un partage scientifique de l'accès des chercheurs aux grandes banques de données anonymisées.

### ***Garantir un accès équitable aux soins et informer les citoyens***

La médecine personnalisée comporte des aspects inégalitaires et il ne faut pas oublier que ses

innovations ne concernent encore qu'une petite minorité de la population. Les groupes de patients non « répondeurs » aux nouveaux traitements ne doivent pas se sentir exclus. **Il convient de s'attacher à lutter contre les discriminations et inégalités territoriales, afin de garantir à tous un égal accès aux nouvelles thérapies.** Il est essentiel de conserver un système de santé publique fondé sur la solidarité.

Des actions fortes devront être engagées pour former les citoyens aux nouvelles connaissances médicales, afin qu'ils soient en mesure d'avoir une vision pertinente des choix qui leur sont offerts. Mettre en place une éducation à la santé dans les collèges et lycées, les clubs sportifs et culturels est une nécessité. Une meilleure personnalisation des actions de prévention, largement insuffisantes dans notre pays, s'impose également.

L'information des citoyens par des débats publics doit être une priorité des pouvoirs publics et l'OPECST ne manquera pas d'y apporter son concours aux côtés de la communauté scientifique. **L'intervention des associations de malades, en tant que partenaires, est déterminante** et doit être facilitée à tous les stades de la chaîne de santé, du diagnostic jusqu'au prix du médicament. Les exemples de succès de nouvelles thérapies portées par les associations de patients sont plus qu'éloquents dans le domaine des maladies rares ou du Sida.

Le passage de l'ère actuelle d'une médecine stratifiée à celle d'une réelle médecine personnalisée exige une adhésion des citoyens et une demande de leur part d'y participer. Hors de tout faux espoir irraisonné, il doit permettre au malade de prendre en charge sa propre pathologie en disposant de toute l'information médicale qui le concerne, afin de construire un parcours de confiance humanisé et équilibré avec son médecin et le centre médical plus spécialisé qui l'assiste.