médecine/sciences

NOVEMBRE 2014
Hors série n° 2
p 1 > 44
volume 30

> www.medecinesciences.org

2e colloque de l'ITMO santé publique

Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales

Enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux

Inserm
edp sciences
EDK

aviesan

ITMO Santé publique

CEA CHRU CNRS CPU INRA INRIA INSERM INSTITUT PASTEUR IRD
ARIIS CIRAD EFS FONDATION MERIEUX INERIS INSTITUT CURIE INSTITUT MINES-TELECOM IRBA IRSN UNICANCER

L'ITMO **Santé publique** (ISP) associe l'ensemble des opérateurs de la recherche en santé publique à sa mission de coordination et d'animation de ce vaste domaine de recherche. Son périmètre d'action inclut l'ensemble des disciplines scientifiques qui concourent à la recherche clinique et en santé publique (épidémiologie, biostatistique, sciences humaines et sociales appliquées à la santé, toxicologie, méthodologie de la recherche clinique). Les objectifs prioritaires de l'ISP sont d'une part d'affirmer et de renforcer la visibilité internationale de la recherche française en santé publique, d'autre part de valoriser les résultats de ses recherches dans la perspective de contribuer à mieux fonder les politiques de santé sur les évidences scientifiques existantes.

L'ISP est organisé autour de trois pôles : le pôle **Recherche clinique**, le pôle **Expertises collectives** et le pôle **Santé publique**. Il articule son action avec celle de l'IReSP, institut avec lequel il partage le même directeur (Geneviève Chêne) et qui regroupe l'ensemble des acteurs et des financeurs de la recherche en santé publique.

LES FORCES EN PRÉSENCE

Recherche clinique

- Un réseau national de 41 centres d'investigation clinique (CIC) animant 54 modules (26 pluri-thématiques, 9 d'épidémiologie clinique, 11 de biothérapies et 8 d'innovations technologiques) ;
- Une plateforme d'animation et de support à la recherche clinique reconnue par l'Union européenne (ECRIN) et dont le maillon français (FCRIN) est reconnu par les Investissements d'Avenir ;
- Un appel à projets annuel en faveur de la recherche translationnelle de la biologie vers la clinique (et *vice-versa*) en partenariat avec la Direction générale de l'organisation des soins (DGOS) ;
- La promotion d'essais cliniques (plus de 150).

Expertise collective

- Ce pôle de l'ISP organise la procédure de consultations formalisées d'experts (de 10 à 15 par sujet) à la demande de différents partenaires ;
- Les recommandations des 5 à 6 expertises par 18 mois sont fréquemment utilisées par les pouvoirs publics, les agences sanitaires et les organismes de protection sociale.

Santé publique

- 250 équipes de recherche des organismes publics et des universités participent aux activités de l'ISP.
- 13 grandes cohortes ont bénéficié d'un soutien dans le cadre des Investissements d'Avenir et 5 dans le cadre des Très Grandes Infrastructures de Recherche ou/et des Investissements d'Avenir.

Chiffres clés

154 **projets de recherche clinique**

5 **expertises collectives menées de front sur une période de 18 - 24 mois**

10 à 15 **experts sollicités pour chaque expertise collective**

250 **équipes environ de recherche en santé publique**

04/2014

Revue internationale de biologie et de médecine

2e colloque de l'ITMO Santé publique

Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales

Enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Jean-Marc Quilbé

RÉDACTION
RÉDACTEUR EN CHEF
Hervé Chneiweiss (Paris)

RÉDACTRICE EN CHEF ADJOINTE
Laure Coulombel (Paris)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA RÉDACTION
François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION
François Authier (Paris)

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION
Marie-Thérèse Dron (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

CONSEILLÈRE ET REPRÉSENTANTE DE L'INSERM
Suzy Mouchet

COMITÉ ÉDITORIAL
Antoine Bril (Paris)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Olivier Lortholary (Paris)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Jean-Michel Rigo (Hasselt)
Jean-Luc Teillaud (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE
Michel Aubier (Paris)
Joël Bockaert (Montpellier)
Marcel Dorée (Montpellier)
Denis Duboule (Genève)
Gérard Friedlander (Paris)
Thierry Galli (Paris)
Simone Gilgenkrantz (Nancy)
Michel Goldman (Bruxelles)
Jean-Pierre Grünfeld (Paris)
Axel Kahn (Paris)
Jean-Claude Kaplan (Paris)
Jean-François Lacronique (Paris)
Arnold Munnich (Paris)
Jean-Paul Ortonne (Nice)
Marc Peschanski (Évry)
Jacques Piette (Liège)
Jacques Pouysségur (Nice)
Bernard Rossier (Lausanne)
Guy Rousseau (Bruxelles)
Philippe Sansonetti (Paris)
Alain Tedgui (Paris)
Germain Trugnan (Paris)
Gilbert Vassart (Bruxelles)
Éric Vivier (Marseille)

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

4 Médecine personnalisée : chimère ou révolution ?
Jean-Paul Moatti

SESSION 1. LES GRANDS ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE, ÉCONOMIQUES, ÉTHIQUES ET SOCIAUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

8 Médecine personnalisée : un concept flou, des pratiques diversifiées
Simone Bateman

14 Génomique, de la recherche à la clinique : questions autour d'un changement de perspective
Catherine Bourgain

SESSION 2. ÉCHANGES NORD-SUD ET INNOVATIONS BIOMÉDICALES

18 Étude Millennia2015 « Femmes et eSanté 2010-2012 » : réseaux et technologies innovantes
Véronique Inès Thouvenot, Kristie Holmes

23 Modèles mathématiques dynamiques pour la médecine personnalisée
Rodolphe Thiébaut, Mélanie Prague, Daniel Commenges

SESSION 3. LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : AGGRAVATRICE OU RÉDUCTRICE DES INÉGALITÉS DE SANTÉ ?

27 Médecine personnalisée : équité et accès
Yann Joly, Bartha M. Knoppers

32 Perspective économique sur les traitements ciblés
Valérie Seror

36 Médecine personnalisée, médecine privatisée ? Enjeux juridiques et de santé publique
Emmanuelle Rial-Sebbag

41 Tests génétiques, prévention et marchés d'assurance santé
David Bardey, Philippe De Donder

PHOTO DE COUVERTURE : *© Aviesan ITMO Santé publique.*

International journal of biology and medicine

2th ITMO Public health conference

Personalized medicine and biomedical innovations

Economic, ethical and social stakes in public health

CONTENTS

EDITORIAL

4 Personalized medicine: illusion or revolution?
Jean-Paul Moatti

SESSION 1. THE BIG ECONOMIC, ETHICAL AND SOCIAL STAKES IN PUBLIC HEALTH FOR PERSONALIZED MEDICINE

8 Personalized medicine: an elusive concept, diversified practices
Simone Bateman

14 Genomics from bench to bedside: a change in perspective
Catherine Bourgain

SESSION 2. NORTH-SOUTH EXCHANGES AND BIOMEDICAL INNOVATIONS

18 The Millennia2015 Women and eHealth Study 2010-2012: networks and innovative programs
Véronique Inès Thouvenot, Kristie Holmes

23 Mathematical dynamical models for personalized medicine
Rodolphe Thiébaut, Mélanie Prague, Daniel Commenges

SESSION 3. PERSONALIZED MEDICINE: WORSENING OR REDUCTION OF HEALTH DISPARITIES?

27 Personalized medicine: equity and access
Yann Joly, Bartha M. Knoppers

32 An economic perspective on targeted treatments
Valérie Seror

36 Personalized medicine, privatized medicine ? Legal and public health stakes
Emmanuelle Rial-Sebbag

41 Genetic testing, prevention and health care insurance markets
David Bardey, Philippe De Donder

médecine/sciences a été le fruit d'une coopération entre le gouvernement de la République française et le gouvernement du Québec, à la suite d'une recommandation de la Commission permanente de coopération franco-québécoise.

ÉDITEUR
EDP Sciences/Éditions EDK
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05
Fax : 01 49 85 03 45
editorial@edk.fr

IMPRIMEUR
Corlet, Imprimeur, S.A.
ZI route de Vire,
14110 Condé-sur-Noireau, France
N° 83406

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE
Desk
25, boulevard de la Vannerie
53940 St-Berthevin, France

SERVICE ABONNEMENTS
EDP Sciences/Éditions EDK
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
Fax : 01 69 86 06 78
subscribers@edpsciences.org

PUBLICITÉ
Claudine Trufer
Tél. : 01 41 17 73 95
claudine.trufer@edpsante.fr

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

Commission paritaire n° 1117 T 81597
EDK, Paris, Dépôt légal : à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

Indexée dans
PubMed/Medline
Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

INDEX DES ANNONCEURS : *Aviesan ITMO Santé publique, 2e couv., 4e couv. - Bulletin d'abonnement, p. 44.*

aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

2e Colloque de l'ITMO Santé publique

Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux

Jeudi 5 décembre 2013
Grand auditorium de la
Bibliothèque Nationale de France (BNF)
Quai François Mauriac, Paris 13e

Ouverture : sous la présidence du **Pr André Syrota, président d'Aviesan et du Pr Jean-Emile Gombert, président d'Athena**

Session 1 : Les grands enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux de la médecine personnalisée

Présidée par **Florence Demenais** (Inserm UMR 946)

Conférence d'**Ivo Gut**
(Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica, Barcelone) - High content genome analysis in the age of personalised medicine

Conférence de **Theresa Marteau**
(University of Cambridge) - Disease Prediction and Behaviour Change: three fallacies and a challenge

- **Simone Bateman** (CNRS, Cermes3, Villejuif) - Médecine personnalisée : un concept flou, des pratiques diversifiées
- **Philippe Ravaud** (Inserm, Université Paris Descartes, Paris) - Médecine personnalisée ou médecine stratifiée ? Un point de vue épidémiologique
- **Catherine Bourgain** (Inserm, Cermes3, Villejuif) - Génomique, de la recherche à la clinique : questions autour d'un changement de perspective

Session 2 : Échanges Nord-Sud et innovations biomédicales

Présidée par **Laurent Vidal** (SESSTIM, IRD)

Conférence de **Véronique Thouvenot**
(Fondation Millennia2025, Genève) - Étude Millennia 2015 Femmes et eSanté 2010-2012: réseaux et technologies innovantes

Conférence d'**Isaac Kohane**
(Harvard Medical School) - Studying human disease at a national scale

- **Michel Drancourt** (IHU Méditerranée Infection, Marseille) - Diagnostic rapide des maladies infectieuses et tropicales par le Point-of-Care
- **Matthew Albert** (Institut Pasteur/Inserm U818, Paris) - Integrating genetic and functional biomarkers using Point-of-Care diagnostic tools
- **Rodolphe Thiébaut** (Inserm, ISPED, Bordeaux) - Modèles mathématiques dynamiques pour la médecine personnalisée

Session 3 : La médecine personnalisée : aggravatrice ou réductrice des inégalités de santé ?

Présidée par **Anne Cambon-Thomsen** (Inserm UMR 1027)

Conférence de **Bartha Knoppers**
(McGill University, Montréal) - Bringing the Policy Challenges Into Focus

- **Valérie Seror** (SESSTIM/IRD)- Perspectives économiques sur les traitements ciblés
- **Emmanuelle Rial-Sebbag** (UMR 1027, Inserm/Université de Toulouse III) - Médecine personnalisée ? Médecine privatisée ? Enjeux juridique et de santé publique
- **David Bardey** (Universidad de los Andes, Bogota and Toulouse School of Economics) - Les tests génétiques et leurs conséquences pour la gestion du risque « santé »

Table ronde

Animée par **Daniel Benamouzig** (Directeur adjoint ITMO Santé publique)

- **Jean-Luc Sanne** (Administrateur Scientifique, Direction Générale Recherche et Innovation, Direction Santé, Unité Médecine Personnalisée, Commission Européenne)
- **Fabien Calvo** (Directeur de l'ITMO Cancer et directeur général adjoint de l'Institut national du cancer)
- **Jean-François Delfraissy** (Directeur de l'ITMO Maladies Infectieuses et directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales)
- **Sophie Béjean** (Responsable du GAMO Valorisation de l'alliance Athena et Présidente du Collège des Économistes de la Santé)
- **Yannick Plétan** (Vice-président de la Commission des Affaires scientifiques du Leem et directeur médical de Roche)

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 4-7

Éditorial

Médecine personnalisée : chimère ou révolution ?

Jean-Paul Moatti

Innovations technologiques : techno-pessimistes et techno-optimistes

En 1938, neuf ans après le déclenchement de la crise économique la plus profonde jamais traversée par le système capitaliste, l'économiste d'Harvard, Alvin Harvey Hansen, alors conseiller du président américain Franklin D. Roosevelt, évoquait dans un ouvrage la possibilité que le monde soit entré dans une période de « stagnation séculaire » [1]. Les destructions massives de la seconde Guerre Mondiale et les nécessités de reconstruction qui en ont découlé, ainsi que les politiques keynésiennes de relance par l'investissement public (dont Hansen était lui-même un fervent partisan), ont eu raison de cette prédiction pessimiste. Fin 2013, cinq ans après le début de la crise financière qui s'est traduite par la deuxième récession la plus grave de l'histoire économique mondiale, un autre économiste d'Harvard, Lawrence Henry Summers, ancien conseiller des présidents américains B. Clinton et B. Obama, remettait au goût du jour ce concept de « stagnation séculaire », à l'occasion d'une adresse devant le Fonds monétaire international [2]. Le constat que la plupart des économies, notamment celles des pays les plus avancés, dont ceux de l'Union européenne, ne soient toujours pas parvenus à retrouver les rythmes de croissance d'avant la crise de 2008 en dépit de taux d'intérêt proches de zéro, de taux d'inflation très faibles, et que les signes de reprise semblent s'accompagner systématiquement de la résurgence de « bulles » financières, entretient un vif débat dans les cercles académiques sur la possibilité que le monde soit entré dans une longue période de ralentissement de la richesse produite par habitant [3].

Parmi les facteurs les plus âprement discutés pour expliquer la menace d'une stagnation économique sur une longue période, figurent au premier rang des prédictions opposées quant à l'impact des innovations technologiques. Pour certains « techno-pessimistes », comme Robert Gordon, de l'université Northwestern (Illinois), les « progrès rapides réalisés au cours des 250 dernières années pourraient bien représenter un épisode unique de l'histoire humaine » [4]. Selon cette thèse, à la différence des inventions de la deuxième révolution industrielle, qui court du milieu du XIXe siècle à celui du XXe (électricité, eau courante, transports automobile et aérien, téléphone, cinéma, télévision, équipement ménager, etc) qui ont permis la globalisation progressive des échanges et de la consommation de masse, les innovations actuelles (nouvelles technologies de l'information et de la communication, biotechnologies, énergies renouvelables, etc), en dépit des bouleversements profonds de la vie quotidienne qu'elles apportent, ne se traduiraient pas par d'importants gains de productivité ; ceci serait confirmé par la statistique selon laquelle la croissance de la productivité américaine dans les huit décennies ayant précédé l'année 1972 aurait été en moyenne supérieure d'environ 1 % par an en comparaison des quatre qui ont suivi jusqu'à aujourd'hui [5]. Pour les « techno-optimistes », à l'inverse, cette vision sous-estime complètement le fait que « la croissance économique se produit lorsque les gens prennent des ressources et les réarrangent de façon plus efficace » [6], et que les gains de productivité les plus importants découlent désormais de l'amélioration de l'efficacité du « capital intellectuel » que favorisent les progrès actuels dans l'obtention et l'analyse automatisée de l'information dans tous les secteurs de l'activité humaine [7, 8].

Impact de l'innovation en matière de santé : la médecine personnalisée

La médecine personnalisée : avenir des systèmes de santé ?

En matière de santé, rien ne peut mieux illustrer ce débat général sur l'impact de l'innovation que la médecine dite « personnalisée ». Un rapport récent de la Fondation européenne de la science souligne qu'elle est appelée à jouer un rôle sans cesse

2e colloque de l'ITMO Santé publique, *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux,* 5 décembre 2013 (Grand auditorium de la Bibliothèque nationale de France, Paris 13e) dont le Comité d'organisation était présidé par Jean-Paul Moatti.

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s201

croissant « *dans l'avenir des systèmes de santé* », et à susciter des transformations radicales en ce qu'elle représente « *une nouvelle approche pour classifier, comprendre, traiter et prévenir les maladies sur la base de données et d'information prenant en compte les différences biologiques et environnementales entre les individus* » [9]. Il n'est nul besoin de rappeler aux lecteurs de *médecine/sciences* que le couplage entre la baisse spectaculaire des coûts de séquençage du génome et de l'exome humains (d'un facteur 100 000 au cours des cinq dernières années) permise par les nouvelles techniques à haut débit et les informations des biobanques et des bases de données cliniques à grande échelle alimente une accélération sans précédent du progrès des connaissances biomédicales et de l'essor des thérapies ciblées guidées par des biomarqueurs. On peut d'ailleurs se féliciter que le rapport récent de la Commission Open Data en santé[1], dont les principales recommandations sont reprises dans le projet de nouvelle loi de santé publique qui devrait être examiné par le Parlement au début de 2015, facilite, dans le respect des règles juridiques et déontologiques de protection de la vie privée et d'anonymisation des informations individuelles, l'extension de ce couplage des données biomédicales aux fins de recherche avec les grandes bases de données médico-administratives qui recouvrent la quasi-totalité des prescriptions médicales et sanitaires dont bénéficie la population française [10]. Nul besoin de rappeler aux chercheurs en biomédecine et en santé que la thématique de la médecine personnalisée est au cœur du défi « santé, évolution démographique et bien-être », l'un des sept « défis sociétaux » qui structure Horizon 2020, le nouveau programme pour la recherche et l'innovation de l'Union européenne dont va dépendre pour une part significative leur financement des cinq prochaines années.

La question demeure néanmoins posée de l'impact réel, économique, social, éthique et de santé publique, des innovations biomédicales qui s'inscrivent dans ce domaine, aux contours encore flous et évolutifs, de la médecine dite personnalisée. Les contributions rassemblées dans ce numéro de *médecine/sciences* - issues du 2e colloque de l'Institut thématique multiorganismes santé publique (ISP) de l'Alliance des sciences de vie et de la santé (AVIESAN), qui s'est tenu le 5 décembre 2013 à la Bibliothèque nationale de France - discutent justement ces enjeux, et notamment jusqu'à quel point ces promesses indéniables de retombées positives pour la prise en charge des patients se concrétiseront effectivement à l'échelle de la santé globale des populations, et feront plus que contrebalancer les divers risques éthiques et sociaux que la médecine personnalisée ne peut aussi manquer de susciter.

Médecine personnalisée : de quoi parle t-on ?

Face aux promesses marketing, associées à la commercialisation de certains biomarqueurs, de « faire de chaque traitement, un traitement unique » [11], les scientifiques ont raison de rappeler que la médecine dite personnalisée « *ne signifie pas, au sens littéral, la création de médicaments et de procédures thérapeutiques qui seraient uniques et individualisées pour chaque patient, mais plutôt une capacité accrue de classer les individus en sous-groupes qui diffèrent dans leur susceptibilité de contracter une maladie donnée ou de répondre à une thérapie spécifique* » [12]. Les spécialistes de santé publique qui s'expriment dans ce numéro, rejoints en cela par nombre de biologistes et de cliniciens, préfèrent d'ailleurs parler de « médecine stratifiée » ou de « médecine de précision », dans la mesure où l'approche moléculaire ne fait en définitive qu'apporter un complément d'information aux facteurs classiquement utilisés pour les classifications diagnostiques et pour guider les choix et options de prise en charge thérapeutique. La nouveauté ne tient donc pas à un changement de nature intrinsèque dans le raisonnement probabiliste qui caractérise la médecine moderne, mais plutôt à ce que les différents outils « omiques » permettent d'identifier des facteurs pronostiques « *ex ante* », avant l'initiation de la thérapeutique, voire avant le déclenchement même de la pathologie. C'est en ce sens, et en ce sens seulement, que la médecine de précision diffère des approches médicales classiques, c'est-à-dire des « *modèles adaptatifs et séquentiels où l'adaptation ultérieure de la thérapeutique dépend de la réponse observée chez le patient suite à la mise en œuvre d'un traitement antérieur* » [13]. C'est pourquoi généticiens d'une part, biostatisticiens et bio-informaticiens d'autre part, peuvent aisément converger sur l'idée que « la génomique n'est pas suffisante » [14], et que l'obtention de prédictions individuelles de qualité suffisamment fiable pour s'avérer utile en pratique clinique ou à des fins d'intervention préventive, suppose des algorithmes complexes prenant en compte l'interaction entre telle ou telle anomalie moléculaire et les multiples autres facteurs susceptibles d'influencer le pronostic et la réponse au traitement [15]. De ce point de vue, on peut se féliciter que le plan d'action 2015 de l'Agence nationale de recherche inscrive dans ses priorités explicites le développement des « outils de bio-informatique, biostatistique et modélisation en biologie, recherche préclinique et clinique, épidémiologie intégrant les données de la biologie à haut débit », et fasse de l'analyse des « données massives » en biologie, biotechnologies et santé-environnement un de ses principaux axes transversaux [16] ; et espérer que cela contribuera à rattraper le retard accumulé par notre pays en matière de personnel qualifié et de maîtrise des outils informatiques à des fins médicales.

[1] « Le comité interministériel pour la modernisation de l'action publique, qui s'est tenu le 17 juillet 2013, a confié au Ministère des Affaires sociales et de la Santé l'animation d'un débat sur l'ouverture des données publiques de santé, porté par une commission associant les différents acteurs concernés et ouvert aux contributions citoyennes. Cette commission a remis son rapport à la Ministre, Mme Marisol Touraine en juillet 2014 (voir [10]).

La médecine personnalisée : dépasser les oppositions et identifier les paramètres et les choix pour une innovation biomédicale bénéfique

Face aux discours qui voient dans la médecine personnalisée un moyen de répondre à la montée générale de l'individualisme dans nos sociétés et à sa traduction dans les exigences croissantes des patients (et de leurs associations) pour une relation médecin-malade moins « asymétrique », plus transparente et plus participative [17], les chercheurs en épidémiologie et sciences sociales soulignent la complexité des processus cognitifs d'interprétation de l'information « prédictive » et le fait qu'elle s'inscrit dans un processus « d'échange symbolique » dont les effets ne sont pas toujours unilatéralement positifs [18]. Diverses contributions de ce numéro discutent également les possibles avantages, mais aussi les inconvénients, de la diffusion de la médecine dite personnalisée en matière d'inégalités de santé (entre pays développés et en développement, et à l'intérieur de chaque pays), et les risques de discrimination sociale, de transformations de la division du travail entre différentes spécialités et catégories de professionnels de santé, de modifications entre les rôles respectifs du secteur public et du marché privé dans la fourniture des biens et services de santé, ou de protection de la vie privée.

Un des apports de l'économie à la compréhension de la dynamique des dépenses de santé a été de montrer que le progrès biomédical est responsable du tiers, voire de la moitié, de la hausse de ces dépenses sur une longue période, notamment parce que la majorité des innovations en médecine obéissent à une loi des rendements décroissants. Cette loi caractérise les situations où une augmentation de l'utilisation de tous les facteurs de production, dans une proportion donnée, se traduit par un accroissement du produit dans une proportion moindre. Ces rendements d'échelle décroissants ont pour conséquence inévitable l'augmentation à long terme du coût moyen, et cela s'est avéré être le cas de la quasi totalité des innovations médicamenteuses récentes dans les principales pathologies. En permettant de mieux cibler les innovations coûteuses sur les sous-groupes de patients susceptibles d'en bénéficier, en obligeant les firmes pharmaceutiques à concentrer les indications de leurs produits sur les niches où leur valeur ajoutée est effectivement maximale, la médecine personnalisée peut *a priori* apparaître comme un outil de maîtrise de l'impact des progrès sur les dépenses de santé. Encore faut-il que les gains d'efficacité que ces innovations permettent soient plus que proportionnels aux surcoûts qu'elles induisent en matière d'ajouts de tests génomiques et d'inclusion dans le prix des thérapeutiques, d'un amortissement de frais de recherche et développement élevés, voire de rentes de situation liées à une position de monopole des fabricants. Les recherches évoquées dans ce numéro, comme une récente revue de la littérature portant sur 84 études d'évaluation économique des thérapies ciblées [19], conduisent là aussi à un jugement nuancé : si les coûts par année de vie supplémentaire gagnée restent de l'ordre de 20 000 € dans un certain nombre de cas, soit un chiffre équivalent à nombre d'innovations médicales des trente dernières années, ils peuvent souvent être multipliés par un facteur dix ou cinquante en fonction des caractéristiques des tests et des molécules associées et des négociations de prix et de remboursement auxquelles ces innovations donnent lieu.

Dans le débat général, évoqué au début de cet éditorial, qui voit s'affronter techno-optimistes et techno-pessimistes parmi les économistes, certains s'efforcent aujourd'hui de proposer un dépassement de cette opposition : plutôt que de discuter si les innovations d'aujourd'hui sont, ou non, moins porteuses de gains de productivité que celles d'hier, ne faudrait-il pas se demander si c'est le concept même de productivité, étroitement lié à la seule progression du produit intérieur brut, qui nécessite une remise en cause pour intégrer dans sa mesure d'autres composantes du bien-être et du développement humains [20]. Dans le même esprit, l'apport principal de ce numéro de *médecine/sciences* sera sans doute de contribuer au dépassement des oppositions mécaniques entre promoteurs de la médecine personnalisée et analystes critiques de ses risques potentiels pour favoriser un dialogue interdisciplinaire dans la communauté scientifique, et entre celle-ci et la société, pour mieux identifier les paramètres et les choix qui permettraient d'insuffler aux innovations biomédicales issues de la génomique les trajectoires les plus favorables à l'amélioration du bien-être des populations.

Personalized medicine: illusion or revolution?

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

J.P. Moatti
Université d'Aix-Marseille-AMU
UMR 912 AMU-Inserm-IRD
(sciences économiques et sociales de la santé
et traitement de l'information médicale- SESSTIM)
UMR912
23, rue Stanislas Torrents,
13006 Marseille, France
jean-paul.moatti@inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Hansen AH. *Full recovery or stagnation?* New York : W.W. Norton Eds, 1938.
2. Summers LH. US economic prospects: secular stagnation, hysteresis, and the zero lower lound. *Business Economics* 2014 ; 49 : 65-73.
3. Teulings C, Baldwin R (Eds). *Secular stagnation: facts, causes and cures.* London : CPER Press, A Vox EU.org book, 2014.
4. Gordon RJ. *The demise of US economic growth: restatement, rebuttal, and reflections.* Boston: National Bureau of Economic Research, Working paper n° 19895, February 2014.

RÉFÉRENCES

5. Vijg J. *The American technological challenge: stagnation and decline in the 21st century.* New York : Algora Pub, 2011.
6. Bloom N, Romer PM, Terry SJ, Reenen JV. A trapped factors model of innovation. *Am Eco Rev* 2013 ; 103 : 208-13.
7. Brynjolfsson E, Mcafee A. *The second machine age: work, progress, and prosperity in a time of brilliant technologies.* New York : W.W. Norton Eds, 2014.
8. OCDE. *Nouvelles sources de croissance : le capital intellectuel.* Paris : OCDE Éditions, 2013.
9. European Science Foundation. *Personalized medicine for the European citizen.* www.esf.org, Strasbourg, novembre 2012.
10. Commission Open Data en Santé. *Rapport à la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé*, 9 juillet 2014. http://www.drees.sante.gouv.fr/rapport-de-la-commission-open-data-en-sante,11323.html.
11. http://www.mammaprint.fr/
12. President's Council of Advisors on Science and Technology. *Priorities for personalized medicine.* Washington DC: White House, September 2008. http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf.
13. Hingorani AD, Windt DA, Riley RD. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4 : stratified medicine research. *Br Med J* 2013 ; 346 : e5793.
14. Chakravarti A. Genomics is not enough. *Science* 2011 ; 334 : 15.
15. Thiebaut R, Hejblum B, Richert L. The analysis of Big Data in clinical research. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2014 ; 62 : 1-4.
16. http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/aap/2015/pa-anr-2015-aap-generique.pdf
17. Ginsburg GS, Haga SB. Translating genomic biomarkers into clinically useful diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2006 ; 6 : 179-91.
18. Sarradon-Eck A, Sakoyan J, Desclaux A, *et al.* They should take time: disclosure of clinical trial results as part of a social relationship. *Soc Sci Med* 2012 ; 75 : 873-82.
19. Hatz MHM, Schremser K, Rogowski WH. Is individualized medicine more cost-effective? A systematic review. *PharmacoEconomics* 2014 ; 32 : 443-55.
20. Gadrey J, Jany-Catrice F. *Les nouveaux indicateurs de richesse.* Paris : La Découverte, 2012.

TIRÉS À PART

J.P. Moatti

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 8-13

Session 1

Les grands enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux de la médecine personnalisée

› Cet article propose une brève enquête sur le champ de pratiques que recouvre le terme « médecine personnalisée ». L'enquête identifie dans la littérature à ce propos quatre thèmes récurrents : une médecine faite sur mesure, rendue possible par des technologies émergentes, où la génétique et la génomique occupent une place prépondérante, et qui nécessite le recueil d'un grand nombre de données. Il en ressort que la médecine personnalisée, ainsi qualifiée, s'intéresse moins à la singularité du cas de chaque patient qu'aux différences entre patients d'une même catégorie. Elle vise, avec l'aide de technologies de pointe, une objectivation accrue du recueil des données biologiques des patients, en vue d'améliorer les outils dont elle dispose pour faire des diagnostics, prendre des décisions thérapeutiques, voire mettre en place des mesures préventives plus efficaces. ‹

Médecine personnalisée

Un concept flou, des pratiques diversifiées

Simone Bateman

Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (CERMES3), CNRS UMR 8211, Université Paris Descartes, EHESS, Inserm U988, Campus CNRS de Villejuif, 7, rue Guy Môquet, 94801 Villejuif, Cedex, France.
simone.bateman@parisdescartes.fr

Un nombre croissant de publications scientifiques annonce l'avènement d'une médecine dite personnalisée – affirmation étonnante pour tous ceux qui ont pu croire que la médecine impliquait déjà une attention à la singularité du cas de chaque personne, appréciée dans sa globalité. Toutefois, malgré la récurrence de ce terme dans les débats sur l'avenir de la médecine, il est difficile de trouver dans l'abondante littérature à ce propos une définition consensuelle du terme. L'expression « médecine personnalisée » elle-même ne fait pas l'objet d'un consensus, puisqu'elle génère aussi un débat sur des formules alternatives qui lui seraient préférables : médecine de précision, médecine stratifiée, médecine prédictive, médecine génomique.

Si la médecine personnalisée échappe à une caractérisation précise, c'est en grande partie parce qu'elle s'affiche comme un objectif à atteindre plutôt que comme une réalité pratique à analyser. Tous les protagonistes de ce débat semblent cependant s'accorder sur quelques traits indispensables à sa caractérisation comme personnalisée, et sur les conditions nécessaires à sa réalisation. Une définition formelle de cette médecine paraît donc, dans l'immédiat, être un exercice moins utile qu'une enquête sur ce dont il serait question si une telle personnalisation de la médecine devait être mise en œuvre. L'anglais permet de saisir cette distinction de façon plus concise : il s'agit non pas de savoir « *what* personalized medicine *is*, but *what it is about* ».

Parmi les récentes publications ayant fait état de l'avènement d'une médecine personnalisée, il convient de signaler une série de rapports, préparés par des instances scientifiques ou gouvernementales de plusieurs pays occidentaux et parus depuis 2008, ayant pour objectif de « préparer le chemin » de cette nouvelle médecine. Ces rapports,

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique – *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s202

riches d'enseignements, illustrent cependant cette absence de consensus, non seulement sur une définition du terme, mais aussi sur le champ que le terme recouvre, sur le point d'entrée qu'il convient de privilégier pour comprendre son développement, et sur les stratégies qu'il convient de mettre en œuvre pour y aboutir. Certains rapports portent sur la médecine personnalisée elle-même [1-6] ; d'autres en font état de manière subsidiaire, puisqu'ils portent principalement sur des technologies qui la rendent possible (*enabling technologies*) et sur les structures qui lui sont associées [7-9], ou sur les difficultés spécifiques que suscite une telle approche de la médecine [10-14]. Cette littérature comporte cependant un certain nombre de thèmes qui reviennent avec insistance et qui nous permettent donc de mieux cerner de quoi on parle lorsque l'on se réfère aujourd'hui à « la médecine personnalisée ».

Une médecine faite sur mesure

La plupart des rapports évoqués ci-dessus s'accordent au moins sur un point : la médecine personnalisée tient compte des caractéristiques individuelles de chaque patient. Curieusement, ces définitions puisent leurs métaphores dans le vocabulaire de l'habillement : à la place de soins standardisés relevant d'une médecine à taille unique (*one size fits all*), voire du « prêt-à-porter », et donc dispensés selon des catégories standard (âge, poids, symptômes, etc.), il s'agit de proposer des traitements « faits sur mesure » (*customised, tailored*).

- *La médecine personnalisée se réfère aux traitements médicaux « faits sur mesure »* [the tailoring of medical treatment] *selon les caractéristiques individuelles de chaque patient ([1], p. 7)*[1].
- *La médecine personnalisée peut se décrire comme des soins de santé ajustés* [customisation of healthcare], *autant que possible, aux différences individuelles, et ceci à toutes les étapes du processus, de la prévention au diagnostic, au traitement, et au suivi après traitement* ([3], p. 13).
- *...la promesse de la « médecine personnalisée »...consiste à proposer des traitements médicaux « faits sur mesure »* [the tailoring of medical treatment] *selon les caractéristiques individuelles, les besoins et les préférences de chaque patient ([4], p. 2).*
- *La médecine personnalisée [est] un modèle médical où les soins médicaux sont « faits sur mesure »* [customised] *suivant le profil de chaque patient* ([5], p. 98).

À première vue, cette description métaphorique de la médecine personnalisée ne diffère guère d'une conception plus classique de la prise en charge personnalisée du patient. Certains rapports reconnaissent ouvertement ce fait :

- *Le principe qui consiste à ajuster un traitement aux caractéristiques spécifiques du patient n'est pas nouveau ; il a toujours été l'objectif des médecins* ([1], p. 7).
- *Le concept de médecine personnalisée n'est pas nouveau : les cliniciens ont depuis longtemps observé que des patients ayant des symptômes similaires peuvent avoir différentes maladies, avec des causes différentes ; et, de même, que des interventions médicales peuvent réussir chez certains patients ayant une maladie, mais pas chez d'autres ayant apparemment la même maladie* ([4], p. 2).

Toutefois, les précisions apportées dans la seconde citation indiquent que c'est moins la singularité du cas de chaque patient qui fonde cette personnalisation nouvelle que les différences entre individus appartenant à une même catégorie de patients. Le Comité de bioéthique du Président des États-Unis précise, dans son rapport sur la médecine stratifiée, ce que veut dire, d'un point de vue pratique, cette médecine faite aux mesures du patient :

Dans la pratique,...la médecine personnalisée ne signifie pas littéralement la création de médicaments ou de dispositifs médicaux spécifiques pour chaque patient. Au contraire, il s'agit de la capacité de classer les individus dans des sous-populations selon qu'ils sont ou non susceptibles de développer une maladie particulière ou sensibles à un traitement spécifique. Des interventions à but préventif ou thérapeutique seront alors proposées uniquement à ceux qui pourront en bénéficier, épargnant ainsi les frais et les effets secondaires aux autres ([1], p. 7).

En d'autres termes, la médecine personnalisée s'intéresse au patient, non pas en tant que personne dont l'état de santé et la situation sont appréciés dans leur globalité, mais en tant qu'individu faisant partie d'un groupe particulier de patients. Elle consisterait à mieux cerner et comprendre ces différences entre patients, afin de créer de nouvelles catégories – les strates auxquelles se réfère le terme « médecine stratifiée » – plus pertinentes que celles utilisées actuellement par la médecine.

Une médecine habilitée par les technologies émergentes

Les rapports cités plus haut attribuent le caractère inédit de cette nouvelle forme de personnalisation de la médecine à l'émergence de nouvelles technologies :

- *Le principe qui consiste à ajuster un traitement aux caractéristiques spécifiques de chaque patient n'est pas nouveau... Cependant, des progrès rapides en génomique et biologie moléculaire, dont surtout le séquençage du génome humain, promettent d'augmenter considérablement la capacité des médecins à stratifier les patients de manière cliniquement utile* ([1], p. 7).
- *La nouveauté, ce sont les avancées dans un large éventail de domaines, de la génomique à l'imagerie médicale à la médecine régénérative, ainsi que la*

[1] Toutes les citations ont été traduites de l'anglais par l'auteur.

puissance accrue du calcul informatique et l'avènement des technologies mobiles et sans fil ; ces avancées permettent aux patients d'être traités et surveillés de manière plus précise et efficace, et d'une façon qui répond mieux à leurs besoins individuels ([4], p. 2).

Le rapport du *Nuffield Council for Bioethics* sur les biotechnologies émergentes parle de « technologies habilitantes » (*enabling technologies*), c'est-à-dire de technologies qui rendent possible cette forme de personnalisation :

Il est également important de reconnaître l'influence du développement technologique sur la science. Ce qui est devenu possible dans les sciences de la vie est clairement influencé par l'introduction de nouvelles technologies. Parfois, ces technologies sont explicitement développées en réponse aux besoins perçus des chercheurs en sciences de la vie, mais d'autres fois elles sont développées dans d'autres contextes... Une fois mises au point, leur disponibilité commerciale et les améliorations apportées à leur facilité d'utilisation permettent la diffusion rapide de ces nouvelles techniques dans différents laboratoires et contextes de recherche ([9], p. 99).

Parmi les biotechnologies ayant un impact sur la personnalisation de la médecine, les rapports citent la génomique, la pharmacogénétique, la pharmacogénomique et la bioinformatique. Les progrès en matière de séquençage, et la capacité à produire en moins de temps et à un moindre coût la séquence du génome d'un individu, permettent ainsi d'envisager une utilisation clinique de ce type de données. Par ailleurs, le développement de biobanques, où sont conservés les échantillons biologiques humains destinés aux recherches impliquant entre autres le séquençage, constitue un service technique complémentaire indispensable à cette forme de personnalisation [8]. Enfin les technologies de l'information et de la communication ont considérablement augmenté leur puissance d'analyse et capacité de stockage des données numériques (*cloud-computing*) ; de plus, elles jouent un rôle important dans la diffusion au consommateur d'une offre de génomique dite personnalisée (*personalized genomics*) qui se situe en parallèle, voire même en concurrence avec l'offre plus encadrée de conseil et de prise en charge proposée par l'institution médicale [7].

Le rapport du Nuffield Council propose ainsi une définition de la médecine personnalisée qui met davantage en évidence le rôle crucial des technologies :

Médecine personnalisée : un concept qui reflète la confluence de différentes disciplines et démarches scientifiques, technologiques et sociales. Le terme a plusieurs sens, mais parmi ceux-ci, il y a celui d'une médecine « faite sur mesure » [the tailoring of medicine] *selon les caractéristiques biologiques de patients spécifiques ou de groupes de patients (pharmacogénétique, médecine stratifiée). La technologie habilitante de base* [basic enabling technology] *de la médecine personnalisée est la biologie moléculaire* ([9], p. 192).

Remarquons que l'ensemble de connaissances et d'outils techniques mis en œuvre pour servir cette démarche converge essentiellement vers la caractérisation du profil génomique de la personne. Cette insistance sur la valeur de celui-ci pour la prise en charge souligne le caractère central de l'information génétique pour déterminer les catégories optimales de soin. C'est ce qui conduira le *National Cancer Institute* américain à dire que la médecine personnalisée est, tout simplement, une médecine génétiquement informée (*genetically informed medicine)*[2].

Une médecine génétiquement informée

La génétique joue depuis presqu'un siècle un rôle dans la médecine, notamment auprès de familles chez lesquelles l'on constate la présence sur plusieurs générations d'une maladie grave, ou auprès de couples confrontées à la naissance d'enfants ayant une affection grave conduisant ou non à un décès. L'intérêt pour les données génétiques n'est donc pas récent.

De nombreux témoins identifient le projet Génome Humain, dont la mise en œuvre date de 1988, comme l'un des événements scientifiques ouvrant la voie à cette nouvelle forme de personnalisation de la médecine. Francis S. Collins, médecin chercheur et directeur à l'époque du *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) des *National Institutes of Health* (NIH), et à ce titre responsable de la conduite de ce projet, déclare ainsi dans une conférence prononcée en 1999 :

Il y a une décennie, l'histoire de la biologie a été transformée à jamais par l'audacieuse décision de lancer un programme de recherche qui caractériserait, jusqu'aux derniers détails, l'ensemble des instructions génétiques de l'être humain... Les scientifiques voulaient cartographier le terrain génétique humain, sachant que cela les conduirait à des connaissances précédemment inimaginables et de là au bien commun. Ce bien comporterait une nouvelle compréhension de l'apport de la génétique aux maladies humaines et l'élaboration de stratégies rationnelles pour minimiser ou prévenir complètement les phénotypes des maladies ([15], p. 28).

L'importance accordée à ce tournant pour l'avenir de la médecine a conduit le *New England Journal of Medicine* (*NEJM*) à publier, de novembre 2002 à septembre 2003, une série d'articles de synthèse (*review articles)* sous la rubrique « *Genomic Medicine* », et ceci en libre accès pour que l'ensemble de la communauté médicale puisse en bénéficier. Cette initiative sera renouvelée, sous le même intitulé, entre mai 2010 et février 2012. Francis Collins est un fréquent contributeur aux deux séries, cosignant notamment avec Alan Guttmacher plusieurs articles, dont les articles de lancement de chaque série : « *Genomic Medicine – A Primer* » [16] et « *Genomic Medicine – An Updated Primer* » [17]. Le

[2] http://www.cancer.gov/aboutnci/servingpeople/cancer-research-progress/therapeutic-platform

fait que Collins ait été nommé directeur des NIH en 2009 est aussi une indication de l'importance accordée à la médecine génomique comme visée de la recherche biomédicale.

Le rapport du *Nuffield Council* sur les biotechnologies émergentes [9] – tout comme le *New England Journal of Medicine* – classe la médecine personnalisée comme l'une des formes possibles de ce qu'ils appellent une « médecine génomique ». Comme Collins, le rapport attribue l'intérêt croissant pour cette personnalisation génomique de la médecine aux avancées que représente le projet Genome Humain (HGP) et les autres recherches qui lui sont associées : les études d'association pangénomique (GWAS), le projet de catalogue des haplotypes (HapMap), ou l'étude des éléments fonctionnels du génome (ENCODE). Mais, à la différence de Collins, il en souligne les limites :

> *Pendant les premières années du XXIe siècle, la façon dont l'aboutissement du projet génome humain conduirait à une nouvelle ère de la médecine, axée sur la prédiction et la prévention de maladies plutôt que sur leur guérison, a fait l'objet de discussions. Ce changement découlerait du recours à des techniques de diagnostic plus puissantes... et de l'utilisation de l'information ainsi produite pour instruire des changements dans les modes de vie, les produits pharmaceutiques faits sur mesure* [tailored pharmaceuticals]*, et la thérapie génique. Malgré l'enthousiasme qui entoure la réalisation du projet génome humain,... la mise en place d'un système d'innovations qui intègre la génomique dans les soins de santé s'est avérée plus complexe qu'une simple question de diffusion technique* ([9], p. 28).

En effet, cette médecine requiert, pour la rendre effective, que soient menées des recherches sur une masse considérable de données ; car rappelons-nous, il s'agit non pas d'avoir plus de données sur chaque individu, mais d'avoir des données sur des populations, permettant théoriquement de mieux cerner les critères qui permettront aux médecins de distinguer les patients entre eux et donc de mieux les soigner.

Une médecine avide de données

La réalisation d'une médecine personnalisée fondée sur une meilleure exploitation clinique des caractéristiques génétiques de chaque patient suppose l'existence de connaissances solides sur les variants génétiques associés aux différentes maladies. Les connaissances aujourd'hui à notre disposition ne sont pas négligeables, mais elles sont pour la plupart limitées à des maladies à transmission mendélienne. L'identification de variants associés aux autres maladies non mendéliennes implique la collecte de données à des fins de recherche sur des groupes élargis de patients. Leur utilité pour la prise en charge clinique du patient ne peut être établie que sur le long terme. De tels travaux de recherche sont en cours depuis plusieurs années (GWAS, PheWAS). Mais, pour le moment, les résultats sont plutôt décevants, les variants génétiques identifiés n'ayant souvent qu'une valeur prédictive faible.

Cette nécessité de travailler sur de grandes populations a incité les chercheurs à prendre des initiatives en vue de mettre en commun leurs données de recherche. En 2013, plusieurs institutions de recherche se sont réunies à cette fin sous le nom de Global Alliance :

> *L'Alliance mondiale pour la génomique et la santé (Global Alliance) a été créée pour accroître la capacité de la médecine génomique à faire progresser la santé humaine. Elle réunit plus de 220 institutions de premier plan travaillant dans les soins de santé, la recherche, la défense des droits des patients, les sciences de la vie et les technologies de l'information. Les partenaires de l'Alliance mondiale se sont associés pour créer un cadre commun et pour harmoniser leurs approches du partage responsable, volontaire et sécurisée de données génomiques et cliniques*[3].

Certains chercheurs estiment également qu'il est nécessaire de compléter la collecte de données génétiques par celle de données cliniques. Ainsi, des chercheurs de plusieurs institutions américaines ont pris l'initiative de créer, en 2007, un consortium afin d'étudier la meilleure manière d'exploiter à des fins de recherche les données de dossiers médicaux électroniques :

> *Le Electronic Medical Records and Genomics Network (eMERGE) est un consortium financé par le National Human Genome Research Institute, et engagé dans l'élaboration de méthodes et de bonnes pratiques pour l'utilisation du dossier médical électronique comme outil de recherche en génomique... Le réseau a joué un rôle majeur dans la validation du concept que les données cliniques provenant de dossiers médicaux électroniques peuvent être utilisées avec succès dans la recherche en génomique* [18].

Depuis, en 2010, le *National Research Council* (NRC) américain, dans son rapport sur la « médecine de précision » [2] a préconisé la collecte de données observationnelles en situation clinique, en vue d'alimenter un réseau commun de données pouvant servir la communauté de recherche. Dans ce même but, le *National Health Service* (NHS) du Royaume-Uni a créé, en janvier 2014, une base de données – le « care.data programme » – ayant pour objectif de centraliser les informations contenues dans les dossiers médicaux du NHS, à des fins de recherches. Cette initiative vise globalement les problèmes liés à la qualité du service proposé par la NHS. La médecine personnalisée n'est pas explicitement mentionnée, mais l'objectif est indéniablement présent :

> *Accepter de partager des informations sur les soins que vous avez reçus nous aide à comprendre les besoins de santé de chacun et la qualité du traitement et des soins dispensés, il nous aide à réduire les inégalités dans les soins dispensés... Ces informations*

[3] http://genomicsandhealth.org/about-global-alliance

contribueront à : trouver des moyens plus efficaces de prévenir, traiter et gérer les maladies ; ...comprendre qui est le plus à risque de certaines maladies et affections, de manière à ce que ceux qui planifient la prise en charge puissent fournir des services de prévention ; ...identifier qui pourraient être à risque d'une maladie ou bénéficier d'un traitement particulier ; ...orienter les décisions sur la gestion des ressources du NHS afin que ceux-ci puissent mieux soutenir le traitement et la prise en charge de tous les patients[4].

Le fait de savoir si l'accumulation de données permettra, à terme, de fonder valablement une médecine personnalisée, au sens où elle est préconisée aujourd'hui, reste une question ouverte, voire même controversée. Sans doute faut-il garder à l'esprit l'idée que la médecine personnalisée constitue l'horizon d'un vaste domaine de recherche en développement, dont le principe de base - qu'une meilleure connaissance des profils génomiques des patients permette de mieux les soigner - n'a pas encore fait ses preuves. Cependant, toute production de données génétiques, voire toute utilisation à des fins de recherche de données cliniques, impliquent le patient dans une nouvelle forme de contribution à la recherche dont il convient de préciser les termes du consentement à sa participation. On assiste là à une reconfiguration du cadre de la relation entre le médecin et son patient, qui dépasse largement celui plus restreint auquel renvoie la notion de colloque singulier.

L'avenir incertain de la médecine personnalisée

Au terme de cette brève enquête sur le champ de pratiques que recouvre le terme « médecine personnalisée », il en ressort que celle-ci s'intéresse moins à la singularité du cas de chaque patient qu'aux différences entre patients d'une même catégorie. La médecine personnalisée dont il est désormais question vise, grâce à l'apport de nouvelles technologies, une objectivation accrue du recueil des données biologiques les concernant, afin d'améliorer les outils dont elle dispose pour faire des diagnostics, prendre des décisions thérapeutiques, voire mettre en place des mesures préventives plus efficaces. Ces nouveaux outils pourraient aussi servir à repenser la nosographie de certaines pathologies. En d'autres termes, la médecine cherche dans la personnalisation génomique de sa démarche les moyens qui lui permettraient de consolider sa mission thérapeutique.

La spécialité médicale dans laquelle cette démarche est la plus avancée est aujourd'hui l'oncologie. Les recherches actuellement en cours visent à se servir des altérations génétiques de la tumeur pour choisir le traitement le plus efficace ou le mieux toléré, voire éviter un traitement inefficace aux effets secondaires toxiques. Dans la mesure où la caractérisation de la tumeur aboutit à l'identification de marqueurs associés à des thérapies dites ciblées parce que reconnues comme efficaces sur les tumeurs ainsi marquées, on parle de médecine de précision. En revanche, puisque ces marqueurs ne sont présents que chez une partie seulement des patients ayant la même maladie, on parle de médecine stratifiée. Que la médecine personnalisée soit une question de précision ou de stratification est une question de perspective.

Les données génomiques font également leur apparition dans la médecine pré- et périnatale, sans parler de leur abondante utilisation par les services de génomique personnalisée vendus directement au consommateur. En effet, la médecine personnalisée se veut aussi prédictive et préventive, au sens où elle fournirait les données permettant de déterminer la probabilité de développer des maladies courantes et de mettre en place des stratégies préventives.

Quel sera alors l'avenir de cette médecine personnalisée ? Il convient peut-être d'entendre l'avertissement de Holtzman et Marteau qui, dès les années 2000, se servaient autrement des métaphores de l'habillement :

Dans notre précipitation à affubler la médecine d'un manteau génétique, nous perdons de vue d'autres moyens d'améliorer la santé publique. Les différences liées à la structure sociale, aux modes de vie et à l'environnement expliquent des parts plus importantes des maladies que les différences génétiques. Même si nous ne prétendons pas que le manteau génétique soit aussi invisible que ne l'étaient les habits neufs de l'empereur, il n'est pas fait de soie et d'hermine comme certains le prétendent [19]. ◊

SUMMARY

Personalized medicine: an elusive concept, diversified practices

This article proposes a brief inquiry into the field of scientific and medical practices currently referred to as "personalized medicine". Our inquiry identifies four recurring themes in the literature: health care that is tailored to the individual patient, that is enabled by emerging technologies, in which genetics and genomics occupy a prominent place, and which requires the collection of a massive amount of data. Personalized medicine, thus characterized, turns out to be less interested in the uniqueness of each patient's case than in the differences among patients within the same category. The aim of personalized medicine, thus described, is to obtain, with the help of cutting edge technology, more objective biological data on patients, in an attempt to improve the tools it has at its disposal to establish diagnoses, make therapeutic decisions, and provide more effective preventive measures. ◊

REMERCIEMENTS

Mes travaux sur la médecine génomique personnalisée ont bénéficié du soutien du SIRIC de l'Institut Curie. Je remercie Catherine Bourgain pour sa relecture attentive de la première version de cet article et ses remarques toujours pertinentes.

[4] http://www.nhs.uk/NHSEngland/thenhs/records/healthrecords/Pages/care-data.aspx

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) (2008). *Priorities for personalized medicine.* PCAST, September 2008 : 64 p.
2. National Research Council of the National Academies. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington DC : The National Academic Press, 2011 : 128 p.
3. European Science Foundation. *Personalised medicine for the European citizen: towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM)*. Strasbourg : European Science Foundation, October 2012 : 62 p.
4. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. *Paving the way for personalised medicine: FDA's role in a new era of product development*. October 2013 : 62 p.
5. The Academy of Medical Sciences. *Realising the potential of stratified medicine.* London, July 2013 : 102 p.
6. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). *Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée.* Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte. Rapport n° 306 (2013-2014), 22 janvier 2014.
7. Nuffield Council on Bioethics. *Medical profiling and online medicine: the ethics of personalised health care in a consumer age.* London : NCB, October 2010 : 250 p.
8. European Science Foundation. *ESF position paper: biobanks and sample repositories. Relevance to personalised medicine.* Strasbourg : European Science Foundation, May 2011 : 8 p.
9. Nuffield Council on Bioethics. *Emerging biotechnologies: technology, choice and the public good.* London : NCB, 2012 : 236 p.
10. PHG Foundation. *Public health in the era of genome based and personalised medicine.* Cambridge : PHG Foundation, 2010 : 38 p.
11. OECD. *Public health in an age of genomics*, *OECD science, technology and industry policy papers*, n° 8, OECD Publishing, 2013. http://dx.doi.org/10.1787/5k424rdzj3bx-en
12. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. *Privacy and progress in whole genome sequencing.* Washington DC : Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, October 2012 : 150 p.
13. President's Commission for the Study of Bioethical Issues (PCSBI). *Anticipate and communicate: ethical management of incidental and secondary findings in the clinical, research, and direct-to-consumer contexts*. Washington DC : PCSBI, December 2013 : 156 p.
14. Institute of Medicine of the National Academies (2014). *Assessing genomic sequencing information for health care decision making. Workshop summary*. Beachy SH, Johnson SG, Olson S, Berger AC (rapporteurs). Washington DC : National Academic Press, July 2014 : 124 p.
15. Collins FS. Shattuck lecture: medical and societal consequences of the human genome project. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 28-37.
16. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine: a primer. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1512-20.
17. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine: an updated primer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2001-11.
18. Gottesman O, Kuivaniemi H, Tromp G, *et al.* The electronic medical records and genomics (eMERGE) network: past, present, and future. *Genet Med* 2013 ; 15 : 761-71.
19. Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 141-4.

TIRÉS À PART

S. Bateman

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 14-7

Génomique, de la recherche à la clinique

Questions autour d'un changement de perspective

Catherine Bourgain

> Alors que la génomique est parfois présentée comme un domaine de recherche dont les résultats passent rapidement dans les pratiques cliniques, la réalité est plus contrastée. Pour illustrer certaines des difficultés rencontrées, cet article s'intéresse aux applications des résultats obtenus par les études d'association sur tout le génome (GWAS, *genome-wide association studies*). Après avoir brièvement replacé les GWAS dans leur contexte scientifique, nous illustrons ces études par deux exemples emblématiques. Le cas de la maladie de Crohn permet de souligner les limites des résultats des GWAS en matière de prédiction individuelle de risque. Le cas de la warfarine met en lumière les difficultés à démontrer l'utilité clinique d'un recours aux données génétiques dans les décisions thérapeutiques. L'article insiste sur la simplification des modèles causatifs de maladie sous-tendant la méthodologie des GWAS. Fécond pour une démarche exploratoire de recherche, ce réductionnisme, confronté à son utilisation clinique, montre ses limites. <

Cermes3 (Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société), Inserm U988, site CNRS, 7, rue Guy Môquet, 94801 Villejuif Cedex, France.
catherine.bourgain@inserm.fr

Dans son numéro de fin d'année qui recense traditionnellement les découvertes scientifiques les plus remarquables des mois écoulés, le journal *Science* faisait, en 2007, les honneurs de sa « Une » aux « *variations génétiques humaines* » [1], célébrant en particulier l'identification par les études d'association sur tout le génome (GWAS) de variants génétiques associés à de nombreuses maladies complexes et fréquentes. L'hebdomadaire américain notait que cette année avait également vu « *la naissance d'une nouvelle industrie : la génomique à usage personnel* » (*personal genomics*), en référence aux sociétés vendant des tests génétiques sur internet (*direct-to-consumer, DTC*) [2]. Cette continuité entre résultats de recherche et informations vendues au consommateur sera d'ailleurs fortement mise en avant par les industriels du secteur au lancement de leur activité. Dans une lettre adressée à la communauté scientifique et publiée sur son site web en 2008, la société californienne 23andMe, emblématique de ce nouveau business, affirmait ainsi « *il est aujourd'hui possible pour les individus d'obtenir leur propre génotype avec les mêmes technologies que celles utilisées dans les grandes études d'association, et de les comparer avec ceux présentés dans la littérature scientifique* » [3][1]. Cette idée d'une application rapide en clinique des résultats obtenus par les travaux de recherche en génomique humaine n'est alors pas iconoclaste dans les milieux académiques. Dans son adresse présidentielle à la société américaine de génétique humaine en 2005, l'actuel directeur du NIH (*National institutes of health*) Francis Collins, commentant la publication de la première étude GWAS, annonçait que « *des prédictions de risque basées sur les génotypes seraient bientôt disponibles pour de nombreuses personnes dans un contexte de recherche pour commencer, mais ensuite dans les pratiques cliniques* » [4].

Je voudrais apporter ici quelques éléments de réflexion sur ce passage de la recherche à la clinique des résultats obtenus à partir de données génomiques, notamment par les études GWAS. Pour cela, je replacerai

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique – *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

[1] Toutes les citations ont été traduites de l'anglais par l'auteur.

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s203

brièvement les études GWAS dans leur contexte scientifique. Deux exemples emblématiques permettront ensuite d'illustrer les limites de l'utilisation des résultats obtenus par GWAS pour la prédiction individuelle de risque (maladie de Crohn), et les difficultés rencontrées pour introduire le recours à l'information génétique dans les décisions thérapeutiques (warfarine).

Les études d'association sur tout le génome dans leur contexte scientifique

Au milieu des années 1970 émerge une communauté scientifique de généticiens spécialisés dans l'étude des maladies complexes, qui s'organise notamment autour du journal *Genetic Epidemiology* et de la Société internationale de génétique épidémiologique (*International Genetic Epidemiology Society*, IGES). « *Identifier la contribution de facteurs génétiques [si elle existe] au sein d'un mélange complexe de facteurs aboutissant au caractère d'intérêt* » [5] est l'ambition de cette discipline nouvelle énoncée par James Neel, dans son éditorial du premier numéro du journal en 1984. « *Le généticien épidémiologiste,* poursuivait-il*, est esclave du concept de causalité multifactorielle* ». En première page de ce même numéro fondateur, D.C. Rao précise que la discipline « *s'est constituée sur la base d'une interaction importante entre la génétique et l'épidémiologie. Elle diffère de l'épidémiologie parce qu'elle considère explicitement les facteurs génétiques et les ressemblances familiales ; elle diffère de la génétique des populations parce qu'elle se concentre sur les maladies ; elle diffère de la génétique médicale en s'intéressant à la dimension populationnelle* » [6]. L'empreinte de l'épidémiologie se retrouve, notamment, dans le concept central de facteur de risque génétique. Contrairement au facteur de risque épidémiologique classique, exogène et potentiellement actionnable, le facteur de risque génétique est endogène et non modifiable. Dans ce contexte de « causalité multifactorielle » énoncée par J. Neel, l'objectif affiché n'est pas la prévision individualisée de risque basée sur les seuls facteurs de risque génétique. L'identification de tels facteurs est proposée comme stratégie pour ouvrir de nouvelles pistes d'étude de la physiopathologie des maladies complexes, avec, à la clé, le développement de traitements plus efficaces comportant, peut-être, moins d'effets secondaires [7, 8].

Les méthodes de la génétique épidémiologique vont évoluer au cours des trente années suivantes, sous l'effet conjoint des évolutions technologiques et des résultats de recherche (y compris souvent l'absence de résultats), qui modifient les hypothèses théoriques jugées pertinentes au sein de la communauté scientifique. À la vague des analyses de ségrégation va succéder celle des analyses de liaison dites paramétriques (méthode des *lod scores*), bientôt remplacées par les analyses de liaison dites non paramétriques (méthode des paires de germains atteints) sur tout le génome. Ces dernières ont été largement dépassées ensuite par les études GWAS, en passe d'être elles-mêmes rattrapées par les approches basées sur le séquençage complet de l'exome et bientôt du génome entier. C'est donc dans une évolution des pratiques scientifiques, parfois moquée pour ses effets de mode, que s'inscrivent les études GWAS. Dans ce mouvement général, pour maximiser la puissance de détection des facteurs de risque génétique, les stratégies d'échantillonnage centrées sur les données familiales ont cédé peu à peu le pas aux très grands échantillons de cas et de témoins non apparentés. L'individu, désormais « débarrassé de sa famille », est devenu l'unité de base des études. En conséquence, les mesures individualisées de risques ont pu être perçues comme des résultats « scientifiquement validés », découlant mécaniquement de ces études, et la causalité multifactorielle être reléguée au rang des concepts scientifiques rendus obsolètes par les progrès technologiques.

Dans ce contexte, il n'est pas étonnant que les résultats obtenus par les études GWAS depuis 2005 puissent être tour à tour célébrés comme de véritables succès ou décriés comme de coûteux échecs. Tournant le dos à trois décennies de maigres récoltes avec les méthodes précédemment utilisées, les GWAS ont permis une belle moisson de facteurs de risque génétique identifiés et confirmés, pour un grand nombre de pathologies complexes. De nouvelles voies métaboliques ont ainsi été identifiées et des travaux de recherche lancés pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-tendant ces associations statistiques. Notons toutefois que la faiblesse quantitative de la plupart des effets génétiques identifiés complique considérablement la réalisation pratique de ces études et invite à la plus grande prudence quant aux futures retombées cliniques.

Les débats autour de l'héritabilité manquante [9] qui ont suivi cette moisson de publications ont toutefois éclairé d'une autre lumière ces mêmes résultats. L'héritabilité génétique est un concept complexe de génétique quantitative, qu'il n'est pas question de discuter en détail ici. Soulignons simplement que ce concept a été développé pour la sélection végétale et animale, et qu'il repose sur le degré de ressemblance entre apparentés. La validité de son utilisation en génétique humaine a été très largement remise en cause dans les années 1970 [10] et sa récente remise au goût du jour est certainement critiquable. Elle a néanmoins permis d'illustrer à quel point les résultats obtenus par GWAS étaient loin d'expliquer la part de ressemblance entre apparentés habituellement attribuée aux gènes et, par ricochet, de souligner l'inutilité des GWAS pour la prédiction individuelle de risque.

L'exemple de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, constitue une bonne illustration de ce problème [11]. La composante génétique de cette maladie, qui présente une récurrence familiale importante, ainsi

que des différences de taux de concordance entre paires de jumeaux monozygotes et dizygotes, est considérée aujourd'hui comme bien décrite. Depuis l'identification d'un premier gène impliqué dans la susceptibilité à la maladie par l'équipe de Jean-Pierre Hugot en 2001 [12], la liste n'a cessé de s'allonger. Une méta-analyse de résultats obtenus par GWAS [13] recense 71 facteurs de risque génétique différents dans tout le génome. Ces facteurs sont fréquents et leurs effets sont faibles ; les allèles à risque ont, pour la plupart, une fréquence supérieure à 10 %. L'*odds-ratio* (OR) maximum identifié est de 2,66, les autres OR variant de 1,05 à 1,37. Mais la capacité à prédire la maladie à partir de la seule information génétique est faible. L'effet cumulé des 71 variants identifiés explique moins de 25 % de la variance génétique totale de la maladie. Aucune prédiction solide n'est donc réalisable sur cette base.

Plusieurs éléments contribuent à expliquer cet état de fait. Les premiers ont à voir avec la méthodologie des GWAS à proprement parler. Les OR peuvent y être surestimés par manque de puissance des études. Par ailleurs, les SNP (*single nucleotide polymorphism*) utilisés ne sont souvent que des substituts aux variations d'ADN directement causales. Ils ne reflètent qu'imparfaitement l'effet de ces dernières sur la maladie. Mais, de façon plus générale, ces résultats soulignent la limite du modèle utilisé pour estimer et intégrer l'effet des différents SNP [14]. L'effet de chaque facteur génétique est ainsi estimé de façon indépendante de l'effet de tous les autres, sans tenir compte d'éventuelles interactions entre eux ou avec des facteurs de risque environnementaux. Le risque global est ensuite mesuré en additionnant tous ces petits effets jugés indépendants, sans intégrer d'effet environnemental. À cet égard, il est intéressant de noter que les principales conséquences cliniques proposées par les promoteurs de ces prédictions génétiques de risque consistent à encourager les individus à modifier leurs habitudes de vie. Il s'agit donc de jouer sur des facteurs de risque environnementaux, alors même que ces derniers ne sont pas inclus dans les modèles utilisés pour réaliser les prédictions de risque, ni marginalement, ni sous forme d'interaction avec les facteurs de risque génétiques.

La warfarine : figure emblématique de la pharmacogénétique

La pharmacogénétique constitue un autre domaine où le passage de la recherche à la clinique des résultats de la génomique, bien que prometteur, pose un certain nombre de questions. La figure emblématique de la warfarine en est une bonne illustration.

La warfarine est l'anticoagulant le plus utilisé pour prévenir les risques de thromboses et d'événements thrombo-emboliques. La définition de la dose thérapeutiquement efficace pour chaque patient est un exercice délicat car les variations interindividuelles de réponse au traitement sont grandes (les doses efficaces varient d'un facteur quatre entre individus) et peu prévisibles, et un surdosage augmente le risque de saignements graves. De nombreux facteurs, dont l'âge, le poids, la taille, le régime alimentaire ou la compliance au traitement, sont connus pour influencer le taux de molécule active dans le sang. En pratique, cette dose est atteinte en adaptant graduellement la posologie à partir d'une dose initiale.

Au début des années 2000, des variants génétiques ont été identifiés dans deux gènes associés au métabolisme du médicament (*VKORC1 [vitamin K epoxide reductase complex subunit 1]* et *CYP2C9* [*cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9*]) [15, 16], et les nombreuses GWAS publiées par la suite ont confirmé et précisé l'effet de ces deux gènes [17, 18]. À eux-seuls, les variants de *VKORC1* et *CYP2C9* expliquent près de 50 % des variations interindividuelles de doses efficaces.

Une série d'études observationnelles et de petits essais cliniques, publiés dans la foulée, ont suggéré que les tests génétiques ciblant ces deux gènes pouvaient apporter une information permettant de mieux adapter la dose initiale de warfarine aux patients. Sur cette base, en 2007, la FDA (*food and drug administration*) introduisait une référence aux tests pharmacogénétiques dans la notice du médicament, qu'elle mettait à jour en 2010 en précisant les doses initiales à prescrire en fonction des caractéristiques génétiques des patients. En 2008 pourtant, plusieurs sociétés savantes, dont le collège américain de génétique médicale [19], et quelques assurances santé [20], avaient considéré que les données cliniques disponibles n'étaient pas suffisamment convaincantes pour introduire de façon systématique le recours aux tests génétiques dans la pratique clinique, notamment au regard des coûts et des contraintes pratiques associés.

Pour trancher la controverse sur l'utilité clinique et évaluer l'apport de l'information génétique à la définition de la dose thérapeutique efficace, une série d'essais cliniques randomisés ont été financés par les autorités aux États-Unis et en Europe. Les résultats de trois essais ont été publiés en novembre 2013 dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*.

Le premier [21] est un essai américain randomisé en double aveugle qui porte sur 1 015 patients. Dans le premier groupe, la dose initiale de warfarine prescrite au patient est estimée à partir d'un algorithme intégrant des données démographiques et cliniques. Dans le second groupe, la dose initiale est déterminée par un algorithme basé sur les mêmes données démographiques et cliniques, auxquelles sont ajoutées les données génétiques. L'étude conclut qu'intégrer l'information génétique ne permet pas de mieux contrôler le dosage de warfarine au cours des quatre premières semaines de traitement. La seconde étude [22], portant sur 548 patients traités avec deux autres anticoagulants proches de la warfarine, l'acénocoumarol et le phenprocoumone, conclut également à l'absence d'amélioration du contrôle des doses au bout de 12 semaines de traitement, selon que la dose initiale est fixée par un algorithme intégrant des données

démographiques, cliniques et génétiques, ou uniquement des données démographiques et cliniques. Le troisième essai [23], portant sur 455 patients, ne teste pas exactement la même chose. Sont comparés dans cette étude, un groupe de patients pour lesquels la dose initiale de warfarine est estimée par un algorithme intégrant des données démographiques, cliniques et génétiques, et un groupe de patients traités selon la méthode standard en usage où la dose initiale de warfarine ne dépend que de l'âge du patient. Après douze semaines de traitement, les auteurs détectent un contrôle des doses significativement plus efficace lorsque la dose initiale est définie par l'algorithme, mais cette amélioration reste toutefois modeste. L'éditorial qui accompagne la publication de ces trois études [24] conclut ainsi que les tests pharmacogénétiques n'ont pas d'intérêt au regard des efforts et des coûts qu'ils engendrent, et que l'amélioration du traitement passera vraisemblablement par d'autres voies, plus centrées sur les conditions de la pratique clinique.

Conclusion

Maladie de Crohn et warfarine ne sont évidemment que des cas particuliers, quand bien même il s'agit de figures emblématiques, régulièrement mises en avant dans les débats. Mais ils illustrent bien un élément au cœur des difficultés du passage de la recherche à la clinique des données de génomique obtenues avec les GWAS. Les progrès technologiques récents ne sont pas les seuls facteurs expliquant le succès de ces travaux. Ces derniers ont été obtenus au prix d'une simplification des modèles causatifs des maladies ou des réponses aux médicaments étudiés. Si ce réductionnisme n'est pas un problème dans un contexte de recherche, par nature exploratoire, mis à l'épreuve de l'utilité clinique, il montre ses limites. ◊

SUMMARY

Genomics from bench to bedside: a change in perspective

While genomics is sometimes presented as an area of research where results can be rapidly translated into clinical practice, the facts are more ambiguous. To illustrate some of the pitfalls of translation, this article focuses on the applications of genome-wide association studies (GWAS) results. Following a brief scientific contextualization of GWAS, two emblematic examples are presented as illustrations. The case of Crohn's disease emphasizes the limits of GWAS results for individual risk prediction. The case of warfarin highlights the difficulties of demonstrating the clinical utility of genetic data in treatment decisions. The article outlines the simplification of disease causation that underlies the GWAS methodology. Whereas this reductionist approach is fruitful for exploratory research purposes, it shows its limits when applied to clinical conditions. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pennisi E. Breakthrough of the year. Human genetic variation. *Science* 2007 ; 318 : 1842-3.
2. Kaiser J. Breakthrough of the year. It's all about me. *Science* 2007 ; 318 : 1843.
3. *Open letter to the scientific community*. 23andMe, 2008, available at: www.23andme. com/for/scientists.
4. Collins FS. 2005 William Allan award address. No longer just looking under the lamppost. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 421-6.
5. Neel JV. Editorial. *Genet Epidemiol* 1984 ; 1 : 5-6.
6. Rao DC. Editorial comments. *Genet Epidemiol* 1984 ; 1 : 1-3.
7. Clerget-Darpoux F. La folle course au gène de la folie. *La Recherche* 1998 ; 311 : 44-7.
8. Feingold J. Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 927-33.
9. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009 ; 461 : 747-53.
10. Lewontin RC. Annotation: the analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Human Genet* 1974 ; 26 : 400-11.
11. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012 ; 380 : 1590-605.
12. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 ; 411 : 599-603.
13. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, *et al.* Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 1118-25.
14. *Quelle valeur accorder aux prédictions de risques pour les maladies multifactorielles ?* Société française de génétique humaine, 2010.
15. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of CYP2C9 and interindividual variability in anticoagulant response to warfarin. *Pharmacogenomics J* 2003 ; 3 : 202-14.
16. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, *et al.* A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005 ; 105 : 645-9.
17. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, *et al.* A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008 ; 112 : 1022-7.
18. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, *et al.* A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000433.
19. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, *et al.* Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 2008 ; 10 : 139-50.
20. Blue cross and blue shield of Kansas. *Genetic testing for warfarin dose*. BCBSK, 2010.
21. Kimmel SE, French B, Kasner SE, *et al.* A pharmacogenetic *versus* a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2283-93.
22. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, *et al.*A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl JMed* 2013 ; 369 : 2304-12.
23. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2294-303.
24. Furie B. Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists? *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2345-6.

TIRÉS À PART

C. Bourgain

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 18-22

Session 2
Échanges Nord-Sud et innovations biomédicales

Étude Millennia2015 « Femmes et eSanté 2010-2012 »

Réseaux et technologies innovantes

Véronique Inès Thouvenot[1], Kristie Holmes[2]

> L'étude Millennia2015 Femmes et eSanté 2010-2012 est conduite sous l'égide de Millennia2015 afin de constituer une plate-forme de renforcement des capacités des femmes en eSanté par la solidarité digitale et l'équité dans le genre. L'objectif est de stimuler plus de femmes à utiliser les technologies avancées dans le cadre de partenariats et de collaborations *leaders* dans ce domaine. Cet article décrit les réseaux innovants et les études associées qui ont émergés, WeTelemed et WeObservatory, dans lesquels les femmes sont impliquées dans des pays en développement, avec l'ambition d'atteindre les populations vivant dans des communautés isolées. <

[1]Fondation Millennia2025, Institut Destrée, 9, avenue Louis Huart, 5000 Namur, Wallonie, Belgique ; [2]University of Southern California, School of social work, MRF 226, Los Angeles, California, États-Unis.
thouvenot.veronique@millennia2025-foundation.org
kcholmes@usc.edu

Millennia2015, un réseau mondial unique de chercheurs bénévoles en recherche prospective

Millennia2015[1] est une initiative de l'Institut européen de recherche Jules Destrée, une organisation non gouvernementale (ONG) située à Namur (Belgique), en relation officielle avec l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, les sciences et la culture (UNESCO) sous statut de consultation, et sous statut consultatif spécial auprès du Conseil économique et social des Nations Unies (ECOSOC).

Millennia2015 est un processus de recherche prospective qui a pour objectif d'agir pour l'égalité des genres, l'autonomisation des femmes et leur pleine participation aux décisions politiques, économiques et sociales, en complémentarité avec les hommes. Ce projet a pour but de construire des futurs plus justes et plus éthiques à l'horizon 2015 dans le cadre des objectifs du millénaire pour le développement 2015 (OMD)[2], et, au-delà, avec la Fondation Millennia2025[3]. Ce processus s'appuie sur la solidarité digitale à travers la création d'une communauté mondiale, et est organisé en trois étapes et conférences internationales : Liège 2008 « transfert d'informations », Paris UNESCO 2012 « base de connaissances », et New York 2017 « plate-forme d'intelligence ». La communauté Millennia2015 est en développement continu depuis 2008 et compte 3 827 membres actifs bénévoles et 10 299 contacts dans 140 pays en février 2014.

L'étude des résultats de l'étape « transfert d'informations » organisée à Liège en 2008 a permis d'identifier 37 domaines (appelés variables[4]) dans lesquels la participation des femmes reste limitée, et requiert le renforcement de leurs capacités à travers la solidarité digitale. Citons parmi ces domaines l'accès au savoir, les situations de conflits et

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique - *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

[1] www.millennia2015.org

[2] http://www.un.org/fr/millenniumgoals/

[3] http://www.millennia2015.org/fondation_millennia2025

[4] http://www.millennia2015.org/files/files/M15_Documents/Millennia2015_KP2010_37_variables_FR_2011_01_19.pdf

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s204

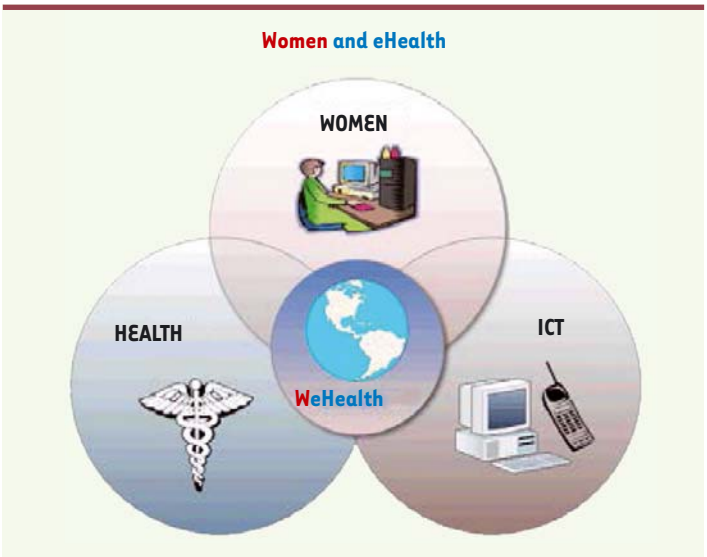


Figure 1. ***WeHealth, à l'intersection de trois thèmes : les femmes, la santé et les TIC.*** ICT : technologies de l'information et de la communication.

de guerres touchant les femmes, les religions et l'obscurantisme, la diversité culturelle et linguistique, l'éthique, la pauvreté, les discriminations, le travail féminin, la gouvernance ou la solidarité.

Afin de créer la « base de connaissances », un exercice de prospective comprenant huit questions principales et huit questions subsidiaires a été mis en ligne en juillet 2010 et ouvert à tous les membres du réseau[5]. Les réponses de ces membres constituent la « base de connaissances » de Millennia2015, un outil évolutif qui inclut toutes les ressources liées à l'exercice de prospective et aux 37 variables. Ces réponses ont permis de construire le plan d'action de Millennia2015 pour l'autonomisation des femmes, présenté par Irina Bokova, directrice générale de l'UNESCO, le 4 décembre 2012 lors de la conférence internationale Millennia2015 à Paris[6]. À ce jour, le portail compte 3 192 pages en quatre langues (français, anglais, espagnol et allemand) et constitue la base de la « plate-forme d'intelligence » de Millennia2015.

Parmi les 37 variables, la variable V08 s'intitule « Femmes et eSanté : la connaissance médicale en réseau au bénéfice de tous » et porte sur le renforcement des capacités des femmes à accéder et utiliser les technologies de l'information et de la communication (TIC) pour la santé.

WeHealth : un réseau innovant sur le thème « médecine personnalisée pour les femmes et eSanté »

Chaque variable peut bénéficier, sur la base du volontariat, d'apports et d'études complémentaires par la création de groupes internationaux de travail (GTI). Depuis août 2010, c'est le cas pour la variable V08[7]. Sous la coordination de Véronique Thouvenot, expert international en eSanté auprès des Nations Unies, et de Kristie Holmes, professeure associée à l'université de Los Angeles (États-Unis), leGTI « *Women and eHealth* » ou WeHealth[8] comprend 1 060 membres dans 70 pays en février 2014. Il a mené une étude globale afin de mieux connaître comment les femmes peuvent accéder et utiliser les TIC pour la santé et une médecine personnalisée. Cette étude a obtenu l'aval de l'*institutional review board* (IRB) de l'Union University (Tennessee, États-Unis, protocole 912 00589 approuvé le 21 septembre 2012[9]). Les témoignages et idées collectés au sein du groupe et lors de l'exercice de prospective ont permis d'élaborer des scénario set des plans d'actions concrets pour les communautés locales de Millennia2015[10], coordonnés au sein de la Fondation Millennia2025[11].

L'étude Millennia2015 Femmes et eSanté2010-2012

Encore peu étudié, le domaine concernant les femmes et la eSanté n'apparaît pas dans les publications récentes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1, 2] et de l'Union internationale des télécommunications (UIT) [3]. Pendant deux ans, le réseau WeHealth, composé de plus de 600 membres dans 65 pays, a contribué à la collecte des informations disponibles postérieures à 2005, sous forme d'articles, de rapports, de publications, de sites internet, de reportages et d'entretiens qui concernent trois domaines : les femmes, la santé et les technologies de l'information et de la communication (TIC).

Un guide de collecte des informations en trois langues (anglais, français, espagnol) est élaboré par le comité scientifique et mis à la disposition des membres ; il propose une liste de mots clés et de définitions pour les trois domaines mentionnés ci-dessus[12]. Un questionnaire de 10 questions en trois langues permet de mener des entretiens au niveau des communautés locales de femmes.

Les informations collectées représentent 2 137 alertes web, 152 rapports, articles ou publications (dont 99

[5] Direct link: www.millennia2015.org/KP2010_37_variables

[6] http://www.millennia2015.org/millennia2015_unesco_conference_2012

[7] www.millennia2015.org/Women_and_eHealth

[8] Femmes et eSanté se traduit en anglais par *Women and eHealth*, et le groupe international de travail a pour dénomination officielle WeHealth.

[9] http://www.millennia2015.org/files/files/WeHealth_Research/millennia2015_wehealth_research_protocol_kristie_holmes_2012_10_09.pdf

[10] www.millennia2015.org/organisation - Les communautés locales de Millennia2015 sont situées au Bangladesh, Benin, Djibouti, Goma-République démocratique du Congo, Guatemala, Inde, Côte d'Ivoire, Mauritanie, Île Maurice, Népal, Sénégal. Nigéria et Cameroun. Elles ont pour mission de renforcer les capacités des femmes à travers la solidarité digitale dans les communautés locales.

[11] www.millennia2015.org/fondation_millennia2025

[12] www.millennia2015.org/Women_and_eHealth

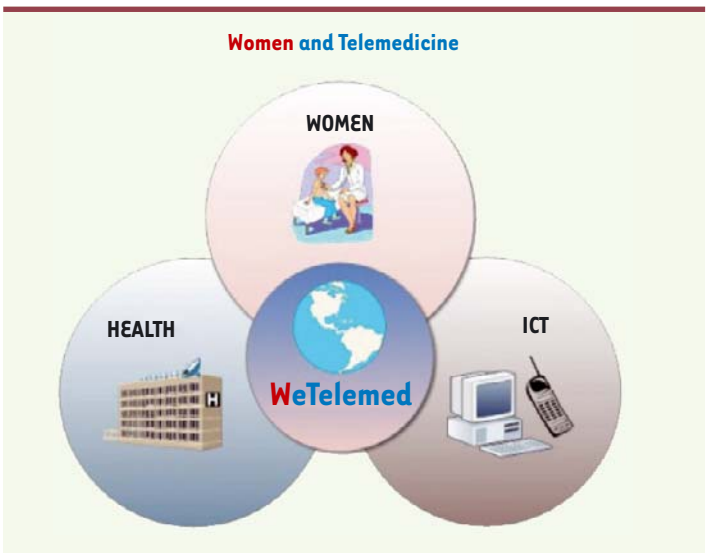


Figure 2. ***WeTelemed, à l'intersection de trois thèmes : les femmes, le soin médical et les TIC.*** ICT : Information and communications technology.

sélectionnés pour l'étude[13]), 36 sites internet, 97 entretiens et plus de 800 courriels envoyés par les membres. Leur analyse a abouti à l'élaboration de 14 points clés présentés à la conférence internationale MEDETEL à Luxembourg le 13 avril 2013[14] ; ces points énoncent les obstacles, les défis, les solutions et les nouvelles tendances pour l'accès des femmes aux TIC pour la santé[15]. Le manque d'infrastructures, d'accès à l'éducation et à l'information de santé, ainsi que le coût des équipements, constituent autant d'obstacles pour les femmes, en particulier dans les zones isolées ou dévastées par des désastres naturels ou des conflits. Des solutions locales existent pour produire de l'électricité et établir une connexion internet. Les tendances nouvelles incluent le haut débit, le *cloudcomputing*, et l'émergence de très jeunes développeurs d'applications en ligne souvent gratuites. Enfin, la télémédecine est citée comme un secteur dans lequel trop peu de femmes sont impliquées comme médecins spécialistes.

WeTelemed : le réseau global des femmes en télémédecine

Au vu des résultats de l'étude Femmes et eSanté, le réseau global des femmes en télémédecine a été créé. Il est constitué de membres volontaires qui souhaitent échanger des expériences et informations sur la télémédecine afin de renforcer leurs compétences et stimuler l'implication des femmes.

WeTelemed[16] se situe à l'intersection des trois domaines : les femmes, le soin médical, et les TIC.

Parmi les témoignages collectés pendant l'étude Femmes et eSanté, nombreux sont ceux qui expriment le manque de femmes dans ce secteur, surtout au niveau médical. Les femmes, comme patientes, apprécient les services rendus par la télémédecine dans le domaine d'une médecine personnalisée, sous la forme de diagnostics spécialisés par exemple, mais regrettent le nombre limité de femmes agissant comme professionnels de la santé dans ce domaine. C'est un frein particulièrement dans certaines spécialités : gynécologie, obstétrique et domaine de la reproduction, voire dermatologie, et ce, au Moyen-Orient, en Amérique centrale et latine, en Asie et en Afrique.

Le réseau WeTelemed permet de partager les expériences entre femmes sur la télémédecine. Par exemple, une jeune femme médecin neurologue, installée dans une clinique privée dans le sud du Japon, témoigne que bien que formée à la pratique de la télémédecine en neurochirurgie, elle ne peut pas procéder à des interventions directes sur les patients. Elle est reléguée à un rôle passif d'examen des clichés produits par les services d'imagerie médicale. Cela génère pour elle des frustrations importantes, et elle a récemment décidé de quitter cet établissement pour s'investir dans un projet local de soutien médical aux populations immigrées venues au Japon pour travailler dans le secteur industriel.

Un autre membre, en Argentine, nous informe qu'il existe un projet de développement d'un centre local en télé-oncologie soutenu par une université américaine, mais dont le rayon d'action reste tout à fait limité. Il lui semble évident que, dans un pays aussi grand, la télémédecine pourrait offrir un ensemble de services pour le contrôle des maladies à haute prévalence ou nécessitant des soins spécialisés.

Un troisième témoignage décrit les difficultés de diagnostic de la leishmaniose dans la région du Chiapas au Mexique. Cette zone, peu accessible, est habitée par plusieurs communautés isolées dont certains membres souffrent des atteintes de cette maladie sans pouvoir recevoir les traitements adéquats. Un réseau de télémédecine permettrait d'accélérer le diagnostic par des médecins spécialisés à distance et de former des personnels sanitaires sur place pour assurer le suivi des traitements. Les femmes médecins ont un rôle clé dans ce type de situation car elles sont à même de convaincre les populations indigènes d'accepter des traitements différents et complémentaires à leur médecine traditionnelle.

Au Guatemala, l'ONG TulaSalud, dans la région de l'Altaverapaz, forme des professionnels de la santé à la télémédecine ; le service central se trouve à l'hôpital

[13] http://www.millennia2015.org/files/files/WeHealth_Research/wehealth_list_of_references.pdf

[14] http://www.millennia2015.org/MedeTel_WeHealth

[15] http://www.millennia2015.org/files/files/WeHealth_Research/millennia2015_women_and_ehealth_resultats_et_plans_d_action_2012.pdf

[16] http://www.millennia2015.org/WeTelemed

de Coban[17]. Les objectifs comprennent la mise en œuvre du diagnostic médical à distance et l'amélioration de l'accès aux soins en termes d'équité et de genre pour les populations indigènes et rurales. De septembre à décembre 2010, 446 consultations ont été réalisées à distance, dont 307 pour des femmes, surtout en gynécologie-obstétrique (194 consultations). Des données désagrégées par genre seront disponibles fin 2014. Ce projet est en voie d'extension dans plusieurs régions du Guatemala.

Tous ces témoignages soulignent de façon récurrente le manque de femmes médecins formées à la télémédecine, surtout dans les domaines de la santé maternelle et infantile, de la gynécologie et de l'obstétrique. La collecte d'informations auprès des membres de WeTelemed, dont le nombre augmente tous les mois, continue et permettra d'affiner ces réflexions préliminaires. Le rapport d'activité 2012-2013 détaille les activités en cours et celles à venir en 2014-2015[18]. Des cours en ligne sont disponibles pour les membres, en français et espagnol.

Ce réseau très actif et innovant constitue une source permanente d'échanges sur des technologies innovantes, des formations en ligne et des solutions dans le but d'engager plus de femmes dans le domaine de la télémédecine.

Un réseau pour des technologies innovantes : l'Observatoire des femmes et de la eSanté, le WeObservatory

Comme WeTelemed, « l'Observatoire[19] » est la suite logique des résultats de l'étude Femmes et eSanté. Il est nécessaire de pouvoir rassembler des informations sur le sujet comme des projets, des cours en ligne ouverts à tous (MOOC, *massive open online course*) et des applications innovantes.

Depuis avril 2013, date de son lancement à Medetel, l'Observatoire rassemble des projets innovants[20]susceptibles d'offrir des solutions eSanté pour les femmes ainsi qu'une meilleure visibilité dans des conférences et publications internationales ; 30 MOOC[21]en anglais et huit cours en ligne en français sont ouverts à tous[22].

• L'étude Femmes et eSanté souligne le rôle des radios, qui, dans bien des cas, représentent le moyen privilégié qu'ont les femmes d'accéder aux informations de santé. Le projet « Radio Podcast » à Manille (Philippines), a pour objectif d'ouvrir le réseau des radios aux infirmières philippines travaillant dans le pays et à celles qui ont émigré. Cela leur permettra de continuer à échanger dans leur langue à propos de leurs expériences et d'améliorer leurs compétences. Par exemple, lors du passage du typhon Hayian qui a dévasté le pays récemment, des fonds d'urgence ont permis de délivrer des kits aux femmes enceintes. Une formation en ligne *via* les radios est en cours afin de permettre aux femmes enceintes d'être mieux préparées à affronter les désastres naturels qui surviennent à répétition dans ce pays. Ainsi, la radio constitue encore un outil de communication efficace et apprécié des femmes.

• VIH-TAVIE (VIH [virus de l'immunodéficience humaine] - traitement, assistance virtuelle infirmière et enseignement) est un autre projet innovant développé au centre hospitalier universitaire de Montréal (Canada). VIH-TAVIE est une application interactive Web, qui met en scène une infirmière virtuelle personnalisée et accessible à tout moment pour aider les patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) dans la gestion quotidienne de leur traitement antirétroviral. VIH-TAVIE offre quatre séances interactives *via* l'ordinateur (en français ou en anglais), d'une durée de 20 à 30 minutes chacune, animées par une infirmière virtuelle qui guide le patient dans un processus d'apprentissage d'habiletés d'autogestion de la prise des médicaments, d'habiletés motivationnelles, d'auto-observation, de résolution de problèmes, de régulation des émotions et d'habiletés sociales. Les recherches menées récemment montrent l'efficacité des vidéos dans l'adhésion au traitement et le suivi[23] ; des vidéos VIH-TAVIE-Femmes enrichiront l'application en proposant des adaptations spécifiques pour les femmes enceintes ou atteintes de cancer.

• Les téléphones portables deviennent de véritables assistants de santé, offrant des applications aux professionnels de la santé comme iPansement[24]. Cette plate-forme multiservices est destinée aux professionnels de la santé et est entièrement dédiée au domaine plaies et cicatrisation ; l'accès se fait par de multiples supports (PC, tablettes, *smartphones*) et apporte une aide au diagnostic, du stade de la plaie au choix du dispositif de soin. Lancée il y a dix mois, l'application a été téléchargée plus de 18 000 fois et primée dernièrement par la revue Infirmier.com.

Dès avril 2014, l'Observatoire va proposer deux applications répondant aux besoins de multilinguisme des professionnels de la santé avec *Universal women* et *Universal nurses* en accès multi-supports (ordinateurs, tablettes, smartphones)[25].

[17] http://www.tulasalud.org/Programas/tele-medicina/niveles-de-atencion

[18] http://www.millennia2015.org/files/files/M15_Documents/Millennia2015_WeTelemed_Activity_report_2012_2013.pdf

[19] http://www.millennia2015.org/WeObservatory

[20] http://www.millennia2015.org/WeObs_Selected_Projects

[21] http://www.millennia2015.org/files/files/M2025_Documents/ehealth_selected_online_courses_2014.pdf

[22] http://www.millennia2015.org/files/files/M2025_Documents/moocs_en_fr.pdf

[23] http://www.trialsjournal.com/content/13/1/187

[24] www.quelpansement.fr

[25] http://universaldoctor.wordpress.com/2013/01/17/new-partnership-on-universalwomen-and-universalnurse-speaker/

Conclusion

L'étude Millennia2015 Femmes et eSanté a mis en exergue un ensemble de barrières, de solutions et de tendances émergentes dans le domaine de l'eSanté pour et par les femmes. Les réseaux WeHealth, WeTelemed et WeObservatoryde la fondation Millennia2025 constituent de véritables pépinières d'innovations, qui alimentent des projets et solutions technologiques innovantes répondant à des besoins encore peu étudiés pour une médecine personnalisée dans le domaine des femmes et de l'eSanté. ◊

SUMMARY

The Millennia2015 Women and eHealth Study 2010-2012: networks and innovative programs

The Women and eHealth Study 2010-2012 is conducted with the vision to constitute a Millennia2015 powerful demonstration of women empowerment in the arena of eHealth and telemedicine through digital solidarity and gender equity. The overall objective is to stimulate more women to use advanced technologies combined with innovative integrated collaborative leadership programs. The article describes the study and the subsequent networks WeTelemed and WeObservatory conducted by women in developing countries with the ambition to reach the populations living in isolated communities. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. World health organization. *Atlas - eHealth country profiles.* Global observatory for eHealth, volume 1, WHO, 2010.
2. World health organization. *Telemedicine - Opportunities and developments in member states.* Global observatory for eHealth series, volume 2, WHO, 2011.
3. International telecommunication union. *ICT for improving information and accountability for women's and children's health.* Report, ITU, 2013.

TIRÉS À PART

V.I. Thouvenot

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 23-6

Modèles mathématiques dynamiques pour la médecine personnalisée

Rodolphe Thiébaut, Mélanie Prague, Daniel Commenges

> Une des conditions nécessaires à la mise en œuvre d'une médecine personnalisée est l'obtention de prédictions individuelles de qualité. Outre l'obtention de mesures toujours plus nombreuses (données « -omiques »), la méthode d'analyse de données est également un élément potentiellement majeur. Nous présentons un exemple d'utilisation de modèles mathématiques dynamiques mécanistes utilisables pour l'adaptation des traitements antirétroviraux de patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. L'intérêt de ce type d'approche est de construire un modèle sur des connaissances biologiques de l'interaction entre les différents marqueurs et permettre ainsi, potentiellement, une puissance prédictive accrue. <

Inserm U897, INRIA SISTM (*statistics in systems biology and translational medicine*), université de Bordeaux, ISPED (institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement), CHU de Bordeaux, unité de soutien méthodologique à la recherche clinique et épidémiologique, Bordeaux, France ; institut de recherche vaccinale (Labex) UPEC, Créteil, France.
rodolphe.thiebaut@isped.u-bordeaux2.fr

La médecine personnalisée est un des objectifs actuels de la recherche médicale. Il s'agit de tenir compte des caractéristiques individuelles pour la prise en charge d'un patient. Nous présentons dans cet article un exemple d'apport de la modélisation mathématique dans ce domaine, en particulier dans le cadre de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Quelques conditions nécessaires pour une médecine personnalisée

La médecine personnalisée nécessite une bonne prédiction du devenir du patient, sachant l'intervention choisie et ses caractéristiques au moment de l'intervention. La qualité de la prédiction dépend au moins de deux éléments : la qualité des données et la qualité du modèle utilisé pour calculer ces prédictions.

Les données sont de plus en plus nombreuses [1] et suscitent d'ailleurs un enthousiasme récent pour la médecine personnalisée. Par exemple, les données génomiques – notamment l'existence ou non d'une mutation BRCA (*breast cancer*) - sont devenues une source d'information utile pour la prise en charge du cancer du sein. Cependant, comme discuté par de nombreux auteurs, les données génomiques ne permettent pas d'expliquer la totalité de la variabilité de l'incidence ou de la progression des pathologies [2]. La médecine personnalisée ne s'arrête pas à la médecine génomique, et les données biologiques et cliniques recueillies, tout aussi volumineuses, doivent également être prises en compte.
Les méthodes mathématiques et statistiques utilisées pour réaliser des prédictions sont nombreuses avec, notamment, des techniques d'apprentissage [3], des modèles descriptifs tels que les modèles de régression (modèles logistiques, modèles de survie, etc.), et des modèles dynamiques mécanistes. C'est ce dernier type de modèle que nous allons présenter brièvement dans cet article. Ces modèles sont basés sur des systèmes d'équations différentielles issues de la traduction mathématique de modèles biologiques.

Le contexte de l'infection par le VIH

L'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est un bon exemple pour la médecine personnalisée dans la mesure où les

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique – *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

caractéristiques individuelles influencent déjà un certain nombre d'adaptations de la prescription du traitement antirétroviral [4]. Depuis le milieu des années 1990, les patients infectés par le VIH bénéficient de traitements antirétroviraux hautement actifs, combinant de nombreuses molécules différentes, en général dans le cadre de multithérapies. Le choix du traitement est adapté en fonction de multiples critères [4].

Deux exemples reconnus de médecine personnalisée dans le domaine du VIH utilisent des informations génétiques. Le premier exemple se base sur une propriété du virus : le tropisme CCR5 (*C-C chemokine receptor type* 5). En effet, le VIH pénètre les cellules en utilisant le récepteur CD4 et un corécepteur qui peut être CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type* 4) ou CCR5. Or, depuis quelques années, un antirétroviral appelé le maraviroc est disponible ; il permet d'inhiber l'entrée du virus *via* le CCR5. Pour que le maraviroc soit efficace, il faut bien entendu que la majorité des virus circulant chez un patient aient un tropisme CCR5, c'est-à-dire utilisent ce corécepteur. Pour s'en assurer, le tropisme du virus est mesuré *via* des tests fonctionnels ou de séquençage [5] avant la prescription de cette molécule. Un autre exemple concerne une caractéristique génétique du patient : son groupe HLA (*human leucocyte antigens*). Les patients HLA-B*5701 ont un risque majoré d'hypersensibilité à un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse appelé abacavir. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 est donc préalable à toute prescription d'abacavir. Une autre part de la médecine personnalisée est la surveillance de la réponse au traitement et l'adaptation de ce traitement en fonction de la réponse. Des questions actuelles s'inscrivent dans cette problématique : comment éviter certaines classes thérapeutiques, comme les inhibiteurs de protéase par exemple ? Comment alléger le traitement en limitant les prises hebdomadaires [6] ? Les modèles dynamiques mécanistes sont particulièrement adaptés à ce type de questionnement.

Les modèles mathématiques dynamiques mécanistes

Nous entendons ici par modèles dynamiques mécanistes les modèles basés sur un système d'équations différentielles. Les modèles mécanistes sont très utilisés en pharmacocinétique/pharmacodynamique où ils sont appelés modèles compartimentaux car ils décrivent la diffusion des molécules à travers différents compartiments de l'organisme. Ils sont également utilisés en écologie, où l'on parle de modèles proies-prédateurs, et également pour la modélisation d'épidémies dans une population. Dans le cadre de l'infection par le VIH, ils ont rencontré un grand succès du fait de leur utilisation pour l'estimation de la demi-vie des cellules infectées et du virion ; ils ont permis de démontrer le *turnover* intense des cellules lymphocytaires et du virus [7]. Brièvement, il s'agit de partir d'un modèle biologique supposé connu et d'utiliser le mécanisme physiopathologique pour spécifier les équations mathématiques. Par exemple, il a été démontré que le VIH infecte essentiellement des cellules lymphocytaires T CD4⁺. Ces dernières, quand elles sont infectées, produisent du virion. Ce cycle est représenté schématiquement dans la *Figure 1*.

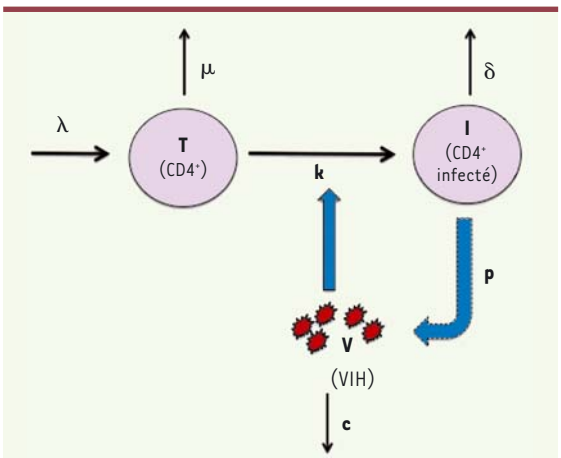


Figure 1. ***Modèle d'infection par le VIH.*** dT : variation du nombre ou de la concentration de lymphocytes T CD4⁺ ; dt : intervalle de temps ; λ : taux de production de cellules *de novo* ; μ : taux de mortalité des cellules ; T : nombre de cellules présentes ; I : nombre de cellules infectées ; V : nombre de virions circulants ; k : taux d'infection (infectivité) ; dV : variation du nombre de virions ; pI : nombre de virions produits ; p : taux de production par cellules ; c : clairance du virus.

Ce modèle peut alors être traduit sous forme d'équations mathématiques, comme suit :

$$\begin{cases} \dfrac{dT}{dt} = \lambda - \mu T - kVT \\ \dfrac{dI}{dt} = kVT - \delta I \\ \dfrac{dV}{dt} = pI - cV \end{cases}$$

Autrement dit, la variation du nombre ou de la concentration de lymphocytes T CD4⁺ (dT) pendant un petit intervalle de temps (dt) est fonction d'une constante (taux de production de cellules *de novo* λ), du taux de mortalité des cellules (μ) proportionnellement au nombre de cellules présentes (T), et du nombre de cellules infectées qui quittent ce « compartiment » pour rejoindre le compartiment des cellules infectées (I). Le nombre de cellules infectées est donc fonction du nombre de cellules cibles, du nombre de virions circulants (V) et du taux d'infection k aussi appelé infectivité. Ce terme quadratique dit d'action de masse est très important pour la compréhension de la dynamique du système et sera repris par la suite. La variation du nombre de virions (dV) par unité de temps dépend du nombre de virions produits (pI), p étant le taux de production par cellule, et de la clairance c du virus.

Le modèle peut ensuite être perfectionné en faisant dépendre certains paramètres d'autres variables. Par exemple, l'infectivité du virus peut dépendre de la dose

de traitement antirétroviral, de sa concentration *via* des fonctions pharmacologiques, ou encore de l'existence de mutations virales, voire même génétiques, de l'hôte. On peut aussi faire dépendre les paramètres d'effets individus-aléatoires ce qui permet, non seulement de prédire des valeurs individuelles (*via* les estimateurs bayésiens empiriques), mais aussi de quantifier la variabilité inter-individuelle d'un paramètre qui n'est pas expliquée par les variables mesurées (*via* la variance de l'effet aléatoire portant sur le paramètre considéré).
Le défi est ensuite d'estimer les paramètres de ce modèle avec des données. Il s'agit d'un exercice particulièrement difficile, aussi appelé problème inverse, surtout lorsque tous les composants ne sont pas mesurés et que les données sont déséquilibrées (données manquantes). Cette problématique concerne essentiellement le champ de la statistique. Une approche dite « fréquentiste » basée sur le maximum de vraisemblance, est possible, mais se heurte parfois à un problème de non-identifiabilité : il y a non-identifiabilité si des valeurs différentes des paramètres fournissent le même ajustement aux données. Dans ce cas, une approche bayésienne populationnelle, dans laquelle les paramètres sont estimés en une fois sur l'ensemble des patients de la population, et l'utilisation de connaissances *a priori* sur les valeurs des paramètres, peuvent être très efficaces [8].

Application dans l'infection par le VIH

Plusieurs applications de ce type d'approche ont été réalisées dans l'infection par le VIH avec, par exemple, l'intégration de données de résistance du virus [9] ou des données de pharmacogénétique [10]. Nous détaillons l'application de ce type d'approche dans l'essai ALBI ANRS 070 qui comparait trois stratégies de traitement antirétroviral basées sur une bithérapie d'analogues nucléosidiques : AZT (azidothymidine)+3TC (lamivudine), ddI (didanosine)+d4T (stavudine) pendant 24 semaines, et un groupe d'alternance traité par AZT+3TC pendant 12 semaines puis par ddI+d4T après 12 semaines. Le résultat publié de cet essai était une supériorité de l'association ddI+d4T en termes de niveau de lymphocytes T $CD4^+$ et de charge virale plasmatique du VIH atteints à 6 mois [11]. En fait, chez les patients des trois groupes, la charge virale diminuait initialement avec la même amplitude. Mais, après cette réponse initiale, on observait un rebond virologique dans le groupe AZT+3TC qui n'était pas expliqué par la survenue plus fréquente de résistances aux antirétroviraux [12]. Le sous-dosage de l'AZT, utilisé à la dose quotidienne de 500 mg au lieu des 600 mg usuels, était discuté [13].
Nous avons proposé un modèle dynamique mécanistique, présenté ailleurs [14], qui incluait l'effet des analogues nucléosidiques sur l'infectivité du virus. En effet, en bloquant la transcription inverse de l'ARN en ADN, ces molécules empêchent l'infection de la cellule. L'estimation faite avec les données des deux groupes, AZT+3TC *versus* ddI+d4T de l'essai ALBI ANRS 070, a permis d'estimer une différence statistiquement significative ($p < 0{,}0001$) d'efficacité entre les deux bithérapies (72 % *versus* 74 %) sur l'infectivité du virus. L'effet était suffisamment important (> 70 %) pour permettre une chute de la charge virale identique entre les deux groupes. Cependant, cette chute de charge virale était associée à une augmentation du nombre de cellules lymphocytaires T $CD4^+$, qui sont aussi des cibles du virus. Le blocage de l'infectivité était alors insuffisant dans le groupe AZT+3TC au regard de l'augmentation du nombre de cellules cibles, engendrant une augmentation du nombre de cellules infectées et, donc, de virus. Autrement dit, il y avait une reprise de l'épidémie chez l'hôte s'expliquant aussi par un taux de reproduction R0 supérieur à 1, ce qui n'était pas le cas pour le groupe traité par ddI+d4T.
Une fois obtenu un modèle permettant de bien représenter les données des deux groupes traités par AZT+3TC ou ddI+d4T, il est possible de prédire individuellement les trajectoires de réponse au traitement chez les patients du troisième groupe dit d'alternance. Statistiquement, il s'agit d'estimer les valeurs moyennes en population des paramètres avec celles des deux autres groupes. On utilise alors, pour chaque patient, les mesures de charge virale et de CD4 observées lors de la réponse au traitement dans la période initiale sous d4t+ddI pour le groupe alternance, pour inférer la valeur des paramètres individuels. Nous avons alors obtenu des prédictions individuelles pour la réponse lors de la deuxième période sous AZT+3TC tout à fait valides, et donc très proches des valeurs effectivement observées et non utilisées dans le modèle [15].
Le modèle a ensuite été enrichi pour intégrer les modifications de dose de traitement au cours du temps. Nous avons alors montré la qualité des prédictions de la mesure suivante tenant compte du traitement effectivement pris [15]. Ayant validé les qualités prédictives du modèle, des stratégies d'adaptation de traitement peuvent être proposées comme, par exemple, l'optimisation de la dose de traitement [15]. Ces stratégies ne sont encore qu'au stade de preuve de concept, car elles nécessitent un approfondissement de la compréhension et de la modélisation des mécanismes biologiques (comme, dans ce cas, l'apparition accélérée de mutations en cas de sous-dosage), ainsi que le développement d'un outil ergonomique pour le clinicien. Cependant, de telles méthodes constituent à long terme un axe d'évolution des pratiques cliniques.

Conclusion

Ce type d'approche, basée à la fois sur le développement de modèles dynamiques mécanistes et sur la méthode statistique, pourrait être particulièrement utile pour la mise en place d'une médecine personnalisée, notamment pour l'adaptation du traitement en fonction de la réponse initiale. La qualité des prédictions dépend de la pertinence du modèle qui, aujourd'hui, peut être

suffisamment complexifié étant donné la croissance récente de la quantité d'information mesurée. C'est la rencontre entre la biologie des systèmes et la pharmacodynamique [16]. ◊

SUMMARY

Mathematical dynamical models for personalized medicine

One of the necessary conditions to perform any personalized medicine is to obtain good individual predictions. In addition to the numerous markers available (omics data), the methods used to analyze the data are very important too. We are presenting an example of mathematical dynamical mechanistic model that could be used for adapting the antiretroviral treatment in patients infected by the human immunodeficiency virus. The interest of this type of approach is to build a model based on biological knowledge about the interaction between markers and therefore to allow for a better predictive power. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Thiébaut R, Hejblum B, Richert L. L'analyse des *Big Data* en recherche clinique. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2014 ; 62 : 1-4.
2. Chakravarti A. Genomics is not enough. *Science* 2011 ; 334 : 15.
3. Laan MJ van der, Polley EC, Hubbard AE. Super learner. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2007 ; 6 : 25.
4. Pavlos R, Phillips EJ. Individualization of antiretroviral therapy. *Pharmgenomics Pers Med* 2012 ; 5 : 1-17.
5. Raymond S, Delobel P, Izopet J. Phenotyping methods for determining HIV tropism and applications in clinical settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 ; 7 : 463-9.
6. Ananworanich J, Gayet Ageron A, Braz M. Le, *et al.* CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 459-65.
7. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, *et al.* HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996 ; 271 : 1582-6.
8. Drylewicz J, Commenges D, Thiébaut R, *et al.* Maximum a posteriori estimation in dynamical models of primary HIV infection. *Stat Commun Infect Dis* 2012 ; doi : 10.1515/1948-4690.1040.
9. Vergu E, Mallet A, Golmard JL. Available clinical markers of treatment outcome integrated in mathematical models to guide therapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 140-3.
10. Bertrand J, Treluyer JM, Panhard X, *et al*. Influence of pharmacogenetics on indinavir disposition and short-term response in HIV patients initiating HAART. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 : 667-78.
11. Molina JM, Chêne G, Ferchal F, *et al.* The ALBI trial: A randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 351-8.
12. Picard V, Angelini E, Maillard A, *et al.* Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 781-4.
13. Molina JM, Levy Y, Fournier I, *et al.* Interleukin-2 before antiretroviral therapy in patients with HIV infection: A randomized trial (ANRS 119). *J Infect Dis* 2009 ; 200 : 206-15.
14. Guedj J, Thiébaut R, Commenges D. Maximum likelihood estimation in dynamical models of HIV. *Biometrics* 2007 ; 63 : 1198-206.
15. Prague M, Commenges D, Drylewicz J, *et al.* Treatment monitoring of HIV-infected patients based on mechanistic models. *Biometrics* 2012 ; 68 : 902-11.
16. Iyengar R, Zhao S, Chung S-W, *et al.* Merging systems biology with pharmacodynamics. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 126ps7.

TIRÉS À PART

R. Thiébaut

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 27-31

Session 3

La médecine personnalisée : aggravatrice ou réductrice des inégalités de santé ?

> La médecine personnalisée a connu ces dernières années une popularité grandissante. Cependant, malgré cet engouement, certaines critiques juridiques, éthiques et sociales persistent. Ce manuscrit aborde les critiques suggérant que la médecine personnalisée propose un modèle de soins de santé élitiste qui risque d'exacerber les inégalités déjà existantes en matière d'accès aux soins de santé. Il sera démontré que l'adoption de certaines tendances récentes en matière de recherche et d'innovation biotechnologique pourrait permettre de surmonter cette critique, et faire de la médecine personnalisée un vecteur d'accès équitable à une meilleure santé pour les populations. <

Médecine personnalisée : équité et accès

Yann Joly, Bartha M. Knoppers

Centre de génomique et politique, université McGill, 740 avenue du Dr Penfield, Montréal, Québec H3A 0G1, Canada.
yann.joly@mcgill.ca
bartha.knoppers@mcgill.ca

La médecine personnalisée a connu ces dernières années une popularité grandissante auprès des principaux acteurs de la recherche médicale, grâce à son potentiel de rationaliser le processus de recherche et de développement biopharmaceutique, et de permettre aux médecins de prescrire la bonne dose du bon médicament au bon patient. La translation de la recherche en médecine personnalisée vers les soins de santé clinique est donc perçue comme une priorité [1, 2].

Cependant, à côté de cet engouement, certaines critiques juridiques, éthiques et sociales persistent. Parmi celles-ci, la problématique d'accès à la médecine personnalisée, dans un contexte où les ressources sont limitées, occupe une place prédominante. La médecine personnalisée permettra-t-elle de faire des « gains de santé » substantiels, et ces gains seront-ils répartis de façon équitable parmi les membres de la communauté internationale ? À l'échelle nationale, de quelle façon s'établiront les priorités entre les différents groupes de patients et les différentes pathologies ? Enfin, la médecine personnalisée ne risque-t-elle pas de proposer un modèle de santé réservé à une élite déterminée par des critères arbitraires, tels que la capacité financière personnelle, la « race » ou la « loterie génétique », exacerbant ainsi les disparités déjà existantes en matière d'accès aux soins ? Ce sont ces critiques importantes que nous souhaitons analyser dans cet article.

Accomplissements de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée est un concept hybride, impliquant l'utilisation de la pharmacogénomique et de plusieurs types de données médicales, pour permettre d'offrir de meilleurs soins de santé aux patients. Théoriquement, elle devrait permettre de développer des tests et des médicaments sécuritaires plus efficaces, et de passer du mode « traitement » au mode « prévention » en soins de santé [3, 4]. Un regard rapide sur la banque de données américaine PharmGkB permet d'appréhender les avancées de la médecine personnalisée à ce jour. Selon celle-ci, 32 médicaments autorisés par la *Food and drug administration* (FDA) aux États-Unis et/ou par l'Agence européenne des médicaments contiennent maintenant sur leur étiquette l'obligation d'être

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique - *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

utilisés avec un test génétique. Pour quatre autres, il s'agit plutôt d'une recommandation. Parmi ces médicaments « personnalisés », 61 % sont utilisés pour traiter différents types de cancer. Les médicaments restants sont développés pour des maladies variées incluant les maladies mentales, les maladies cardiaques, le Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) et les maladies dégénératives. Outre la forte prédominance du cancer dans cette liste de médicaments « personnalisés », on constate l'absence de médicaments visant les maladies « tropicales » et les maladies transmissibles, à l'exception du Sida. Dans le cas de 74 médicaments additionnels où le rôle des gènes est mentionné sur l'étiquette sans qu'un test ne soit indiqué, la prédominance du cancer est encore marquée, mais dans une moindre proportion (22 %) ; les troubles mentaux sont aussi bien représentés (14 %) ; seulement 5 % de ces médicaments représentent des traitements pour des maladies « tropicales » ou transmissibles [5].

Les médicaments développés spécifiquement pour que leur utilisation soit couplée à des tests génétiques sont actuellement parmi les plus dispendieux sur le marché. Trastuzumab (Herceptin), indiqué pour certains types de cancer du sein très avancés, se situe vers le milieu de l'échelle des médicaments personnalisés ; le coût est d'environ 50 000 dollars américains par année de traitement [6]. La médecine personnalisée peut aussi permettre d'ajuster la dose de médicament en fonction, par exemple, de l'effet de polymorphismes génétiques sur le métabolisme particulier des patients [7]. Dans cette hypothèse, le prix du médicament pourrait rester assez modeste. Cependant, malgré le succès de ce modèle avec certains médicaments, ceux qui sont répertoriés sur le site de PharmGkB appartiennent surtout à la catégorie des nouveaux médicaments biologiques. Le développement de modèles de prédiction du risque, qui permettent d'intégrer les données génomiques avec les autres données cliniques pour estimer la probabilité future qu'une maladie se manifeste, pourrait représenter une avancée intéressante pour la prévention [8]. Cependant, l'utilisation clinique de ces modèles reste actuellement limitée. On espère aussi utiliser la médecine personnalisée et la génomique pour pouvoir repositionner certains médicaments déjà approuvés pour de nouvelles pathologies et de nouveaux utilisateurs, permettant ainsi de faire des économies sur les coûts de développement et d'approbation du médicament [9]. Cette dernière utilisation de la médecine personnalisée est surtout poursuivie au niveau de la recherche fondamentale, et il reste à fournir des données probantes pour démontrer son intérêt clinique.

La formation des médecins dans le domaine de la médecine personnalisée est actuellement très limitée en dehors de certaines facultés de médecine privilégiées ou de centres de recherche associés à ces facultés [10] ; ceci risque de limiter fortement son développement à l'extérieur des grands centres urbains. Finalement, le transfert d'information sur la médecine personnalisée des scientifiques vers le grand public est difficile, promoteurs et médias contribuant à bâtir une image de cette science médicale basée sur des anecdotes plutôt que sur une description compréhensive et nuancée [11].

Ce constat rapide permet de mieux comprendre la critique faite envers la médecine personnalisée selon laquelle celle-ci est un élément de croissance économique promu par le courant politique néolibéral et les multinationales pharmaceutiques, plutôt qu'un nouveau paradigme révolutionnant la pratique médicale.

Stratification ethnique

Un des aspects les plus controversés de la médecine personnalisée est le recours à l'origine ethnique ou la « race » pour stratifier les participants en sous-groupes d'études, ou comme critère d'inclusion/exclusion dans les projets de recherche [12]. Souvent, la stratification ethnique est utilisée par souci d'économie de ressource et d'efficience. Par exemple, si des recherches préliminaires tendent à démontrer qu'un polymorphisme génétique associé aux effets indésirables d'un certain médicament est généralement présent chez les membres d'un groupe ethnique particulier, celui-ci sera exclu des études subséquentes. De cette façon, il ne sera pas nécessaire de génotyper tous les participants de cette recherche, et d'encourir les inconvénients de temps et d'argent associés à cette activité. On peut aussi penser qu'effectuer des recherches ou développer des tests et des médicaments en utilisant une population stratifiée en groupes ethniques, comme tout recours à une généralisation, pourrait s'avérer plus simple pour les chercheurs.

Une des principales critiques de toute médecine ethnique est que le concept de race n'a pas de fondement biologique, mais est plutôt une construction sociopolitique et culturelle de l'humain. En fait, la génétique, au-delà de la grande homogénéité du génome humain, a démontré des particularités génétiques interindividuelles et l'origine ancestrale distincte des groupes que l'on croyait appartenir à une même race [13]. De plus, utiliser l'origine ethnique d'un individu comme base de stratification ouvre la porte à des processus de triage arbitraires et aux erreurs de jugements [14]. Même lorsque l'association est faite sur une base scientifique, comme par exemple dans le cas du développement d'un cancer du sein chez des femmes d'origine juive ashkénaze, cela peut avoir un impact très stigmatisant sur les membres du groupe [15]. Le recours systématique à la stratification ethnique dans la pratique clinique de la médecine personnalisée, par exemple pour recommander certaines interventions ou prescrire certains traitements, justifierait les craintes en matière d'accès à la santé soulevées par les critiques. La commercialisation d'un médicament contre l'insuffisance cardiaque, le BiDil, autorisée par la FDA exclusivement pour des patients d'origine africaine-américaine a suscité une controverse en 2005 aux États-Unis.

La possibilité que des critères ethniques vagues ou ambigus adoptés par des scientifiques dans leurs recherches soient par la suite mal utilisés par l'industrie pharmaceutique, par les compagnies de marketing ou par des organisations racistes, préconise d'agir dans ce domaine avec la plus grande prudence [16].

La stratification est une étape nécessaire pour un processus de recherche et de développement efficace et économique dans le domaine de la médecine personnalisée [17]. Cependant, cette stratification ne devrait pas s'effectuer sur la base d'un critère pseudoscientifique comme la race. Aujourd'hui, il est possible d'effectuer des regroupements polygéniques de facteurs de risque pour les maladies communes. Cette stratification permet de mieux comprendre l'impact des interactions entre gènes et environnement sur la santé des individus [18]. Le nombre croissant de grandes banques de données génétiques ne collectant pas l'origine ethnique des participants et les rapides diminutions des coûts de génotypage (ce processus devenant également de plus en plus rapide) laissent espérer que la stratification ethnique devienne rapidement obsolète.

La médecine personnalisée : un vecteur de changement positif en santé ?

La médecine personnalisée éprouve actuellement des difficultés à se débarrasser de l'image d'une discipline dont les bénéfices cliniques ne touchent qu'une partie limitée de la population mondiale déterminée sur la base de critères superficiels. Le problème de « difficulté d'accès » ne se limite probablement pas à cette seule discipline, et une critique similaire pourrait être émise vis-à-vis d'autres domaines médicaux de pointe, comme par exemple la médecine régénérative ou les nanotechnologies. L'innovation a un prix et les grandes compagnies pharmaceutiques n'adopteront pas un nouveau modèle de développement des médicaments en l'absence de possibilité de faire un profit. Cependant, la médecine personnalisée a le potentiel de devenir un vecteur positif d'accès à une meilleure santé à l'échelle globale, même si elle n'y est pas encore parvenue. Elle n'y parviendra qu'à condition que les décideurs politiques et les scientifiques sachent se prévaloir de certaines tendances récentes.

• Un des phénomènes les plus positifs observés actuellement est la volonté d'un nombre croissant de scientifiques de collaborer au sein de grands consortiums de recherche internationaux, afin de maximiser l'utilisation des données de santé et d'accomplir des objectifs de recherche trop ambitieux pour des équipes nationales [19]. L'internationalisation de la recherche se veut un facteur important d'interaction entre chercheurs provenant d'un nombre grandissant de pays. Pour réaliser leurs objectifs de recherche, les membres de ces consortiums se doivent de s'entendre pour utiliser des outils et méthodes scientifiques standardisées, et des politiques de gouvernance qui soient compatibles. Grâce à cette collaboration, les pratiques et politiques individuelles deviennent mieux intégrées, et les connaissances scientifiques de chacun bénéficient de cette meilleure synergie. Les bases de données des grands consortiums étant généralement mises à la disposition de tous les chercheurs de la communauté scientifique internationale [20], même les pays ne participant pas activement au consortium peuvent bénéficier de ces recherches. Une amélioration restant à apporter au modèle serait une intégration plus systématique des équipes venant des pays les moins favorisés. Dans plusieurs cas, cela pourrait se faire à un coût modeste en formulant des conditions d'adhésion au consortium moins exigeantes pour les membres de ces pays, et en promouvant un meilleur transfert des connaissances et des capacités d'action vers ceux-ci. Les organismes de financement de la recherche auront également un rôle important à jouer pour promouvoir l'intégration des équipes provenant des pays moins fortunés, à l'instar du programme de financement « twinning » de la Commission européenne, visant à aider des institutions de recherche de pays à moindre revenus à se développer [21].

• Si le développement des technologies de l'information n'est pas étranger au phénomène d'accroissement des collaborations scientifiques à grande échelle, il est partie intégrante de l'approche par « externalisation ouverte ». Cette approche, largement inspirée du mouvement du logiciel libre et de l'*ethos* de science libre dans le domaine académique, consiste à externaliser des tâches à un groupe ou à une communauté de personnes par un appel ouvert aux contributeurs [22]. Par exemple, un projet de recherche en génomique sur une maladie orpheline pourrait faire appel à l'externalisation ouverte pour recruter des patients atteints de cette maladie, pour trouver des commanditaires prêts à financer la recherche ou pour déléguer certains aspects de celle-ci à des collaborateurs externes. L'externalisation ouverte est un modèle participatif où les personnes intéressées à contribuer au projet peuvent aussi se voir octroyer la possibilité d'influer, à différents niveaux, sur la direction future de la recherche [23]. Les avantages d'utiliser l'externalisation ouverte dans le domaine de la médecine personnalisée sont nombreux : recruter plus de participants et mieux connaître leurs attentes, réduire les coûts de production des tests et médicaments en distribuant de façon stratégique les différentes activités de recherche et de développement à des collaborateurs externes, avoir accès à un plus grand vivier d'investisseurs intéressés au projet, etc. Utilisée de façon judicieuse, l'externalisation ouverte pourrait donc réduire les coûts des projets de recherche, démocratiser les processus de gouvernance et encourager l'inclusion d'une grande diversité de collaborateurs [24]. L'externalisation ouverte pourrait aussi être utilisée pour susciter de nouveaux types de

partenariats public-privé donnant une plus grande priorité aux questions de justice distributive dans l'accès aux soins que les collaborations traditionnelles [22]. Tous ces facteurs auraient éventuellement des retombées positives en matière d'accès aux bénéfices de la médecine personnalisée.

• Un des domaines de recherche impliquant la génomique encore trop peu exploré est celui des vaccins personnalisés. Dans la foulée de l'émergence de la génomique en santé publique, des chercheurs sont parvenus à créer de nouveaux vaccins et de nouvelles méthodes pour leur développement et leur administration [25]. Ces vaccins tiennent mieux compte des particularités génétiques des différents groupes de population et pourraient contribuer à réduire les effets secondaires associés à ces particularités [26]. Ils pourraient aussi permettre de protéger la population contre certaines maladies chroniques, comme les cancers ou les maladies cardiovasculaires [27]. Les vaccins personnalisés ont été identifiés par des experts consultés dans le cadre d'un exercice de recherche prospectif entrepris pour l'Organisation mondiale de la santé, comme une des dix utilisations des biotechnologies les plus prometteuses pour l'amélioration de la santé dans les pays du tiers-monde [28]. Cependant, les défenseurs des vaccins personnalisés devront anticiper à la fois les critiques du mouvement anti-vaccins et celles des tenants de l'exceptionnalisme génétique. La personnalisation d'un des plus grands flambeaux de la santé publique pourrait aussi être mal perçue par les défenseurs de l'approche traditionnelle « un pour tous » à la vaccination. Au-delà des enjeux de perception et d'image, il faudra également convaincre investisseurs et compagnies pharmaceutiques du potentiel commercial des vaccins personnalisés. Ce ne sera pas une entreprise facile, car le développement de vaccins est présentement en déclin dans la plupart des compagnies privées [29]. Le défi est donc considérable, mais le potentiel pour la promotion de la santé publique est énorme.

Les chercheurs, les agences gouvernementales et les compagnies privées ont du mal à faire un état des lieux précis au public concernant les recherches en médecine personnalisée et leur pertinence pour le domaine des soins [10, 30]. Entre les articles sur les bébés sur mesure, les annonces de clonage des Raéliens, les tests génétiques vendus directement aux consommateurs sur internet et les « incidents » de discrimination génétique rapportés dans les journaux, il est normal que le public ait une perception déformée de cette discipline. Les représentations faites à propos de la médecine personnalisée sont souvent disproportionnées, les défenseurs de cette discipline confondant l'action d'informer avec celle de promouvoir [31]. On conçoit encore trop souvent le public comme un récepteur passif d'informations, plutôt qu'un partenaire actif pouvant influer sur les développements scientifiques, éthiques et politiques. Ces comportements risquent de susciter des attentes irréalistes de la part de patients atteints de maladies graves, espérant être rapidement soignés. Le recours à des processus de transfert de connaissances moins promotionnels et plus interactifs, mettant à profit les développements des technologies de l'information, serait un moyen de favoriser de meilleurs échanges. Une telle approche participative permettrait une meilleure compréhension des questions d'accès et l'identification de nouvelles pistes de solution.

Conclusion

Les promesses d'efficacité, de sécurité et d'économies faites par les défenseurs de la médecine personnalisée suscitent actuellement beaucoup d'enthousiasme. Cependant, malgré l'engouement de certains pour cette discipline, des inquiétudes persistent quant au fait que la médecine personnalisée accroisse les disparités en matière d'accès aux soins de santé. Notre étude reconnaît l'existence de cette critique, mais affirme que la médecine personnalisée a le potentiel de dépasser cette problématique pour devenir un vecteur positif d'accès à une meilleure santé au niveau national et international. Pour ce faire, les principaux acteurs du domaine de la médecine personnalisée devront être prêts à capitaliser sur certaines tendances récentes en matière de recherche et d'innovation biotechnologique. L'adoption de ces tendances contribuerait à un mouvement vers une nouvelle philosophie de l'innovation médicale dans la recherche biomédicale et à l'intégration clinique d'une véritable « médecine de précision » [32]. ◊

SUMMARY

Personalized medicine: equity and access

Personalized medicine has seen a recent increase in popularity amongst medical researchers and policymakers. Nevertheless, there are persistent legal, ethical, and social questions that need to be explored, particularly related to the criticism that personalized medicine constitutes an elitist model of healthcare. Investigating this critique the current manuscript argues that personalized medicine has the potential to become a positive force for equitable access to better healthcare at a national and international level. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent reconnaître l'apport financier des Fonds de Recherche du Québec-Santé.

RÉFÉRENCES

1. *Regroupement en soins de santé personnalisés au Québec. Les soins de santé personnalisés : une opportunité unique d'innovation pour le Québec*. Montréal : Regroupement en soins de santé personnalisés au Québec, 2013.
2. Claeys A, Vialatte JS, Office parlementaire des choix scientifiques et techniques. *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, 2014, rapport accessible à www.senat.fr/rap/r13-306/r13-306.html.
3. Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2013 ; 62 : S11-4.

RÉFÉRENCES

4. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *Nat Biotechnol* 2012 ; 29 : 613-24.
5. *Drug Labels*. PharmGKB, 2014, disponible à www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do.
6. Hedden L, O'Reilly S, Lohrisch C, *et al*. Assessing the real-world cost-effectiveness of adjuvant Trastuzumab in HER-2/neu positive breast cancer. *Oncologist* 2012 ; 17 : 164-71.
7. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, *et al*. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates. Results from the MM-WES (Medco-Mayo warfarin effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 2804-12.
8. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, *et al*. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 1457-66.
9. Sanseau P, Agarwal P, Barnes MR, *et al*. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat Biotechnol* 2012 ; 30 : 317-20.
10. Lesko LJ, Johnson JA. Academia at the crossroads: education and training in pharmacogenomics. *Pers Med* 2012 ; 9 : 497-506.
11. Caulfield T, Condit C. Science and the sources of hype. *Public Health Genomics* 2012 ; 15 : 209-17.
12. Caulfield T, Fullerton S, Ali-Khan SE, *et al*. Race and ancestry in biomedical research: exploring the challenges. *Genome Med* 2009 ; 1 : 8.
13. Lee SSJ. Racializing drug design: Implications of pharmacogenomics for health disparities. *Am J Public Health* 2005 ; 95 : 2133-8.
14. Tayo BO, Teil M, Tong L, *et al*. Genetic background of patients from a university medical center in Manhattan: Implications for personalized medicine. *PLoS One* 2011 ; 6 : 5.
15. Mozersky J. *Risky genes: genetics, breast cancer and Jewish identity*. London : Routledge, 2012.
16. Rusert B, Royal CDM. Grassroots marketing in a global era: more lessons from BiDil. *J Law Med Ethics* 2011 ; 39 : 79-90.
17. Burke W, Burton H, Hall A, *et al*. Extending the reach of public health genomics: what should be the agenda for public health in an era of genome-based and personalized medicine ? *Genet Med* 2010 ; 12 : 785-91.
18. Knoppers BM. Genomics: from persons to population and back again. *Genome Res* 2013 ; 56 : 537-9.
19. Toronto international data release workshop authors. Pre-publication data sharing. *Nature* 2009 ; 461 : 168-70.
20. Joly Y, Dove ES, Knoppers BM, *et al*. Data sharing in the post-genomic world: the experience of the International cancer genome consortium (ICGC) data access compliance office (DACO). *PloS Comput Biol* 2012 ; 8 : 7.
21. European Commission H2020 (2014). H2020-TWINNING-2015. Retrieved October 03, 2014, from http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/6064-h2020-twinn-2015.html#tab1
22. Joly Y. Open source approaches in biotechnology: utopia revisited. *Maine Law Review,* 2007 ; 59 : 385-406.
23. Dove ES, Joly Y, Knoppers BM. Power to the people: a wiki-governance model for biobanks. *Genome Biol* 2012 ; 13 : 158.
24. Lambertson K, Terry S. Free the data. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014 ; 18 : 1-2.
25. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG. Vaccinomics and personalized vaccinology: Is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery? *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : 12.
26. Rappuoli A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. *Nature* 2011 ; 473 : 463-9.
27. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, *et al*. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 1081-91.
28. Daar AS, Thorsteinsdóttir H, Martin DK, *et al*. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 229-32.
29. Joly Y, McClellan KA, Knoppers BM. Personalized vaccines and public health genomics: anticipating and monitoring the ELSIs. *Pharmgenomics Pers Med* 2010 ; 8 : 4-6.
30. Caplan AL. Without an adequate ethical infrastructure, the road to personalized medicine will be rocky at best. *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 92 : 411-2.
31. Dickenson D. *Me medicine vs. We medicine reclaiming biotechnology for the common good*. New York : Columbia University Press, 2013.
32. National academy of sciences. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington : National Academy Press, 2011.

TIRÉS À PART

B.M. Knoppers

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 32-5

Perspective économique sur les traitements ciblés

Valérie Seror[1,2]

> Le développement des thérapies ciblées s'inscrit dans un contexte de crise de l'innovation pharmaceutique et de demande des patients pour plus d'implication dans les décisions de traitements. La perspective d'une médecine plus personnalisée pose cependant la question des bénéfices cliniques à attendre des thérapies ciblées au regard des moyens à mettre en œuvre. Les études coût-efficacité éclairent cette question, mais leurs conclusions sont soumises à l'interdépendance des cotations des tests et des prix des médicaments impliqués dans les stratégies évaluées. Les investigations sur le consentement sociétal à payer pour des gains en QALY (*quality adjusted life year*) pourraient contribuer à dénouer cette interdépendance et enrichir les conclusions des études coût-efficacité. <

[1]Inserm UMR912, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), 13006, Marseille, France ;
[2] Université Aix Marseille, UMRS912, IRD (Institut de recherche pour le développement), 13006, Marseille, France.
valerie.seror@inserm.fr

Alors que les évolutions sociales dans les pays développés se traduisent par un individualisme croissant [1], on observe dans le même temps une tendance forte à la mobilisation collective des patients [2]. C'est dans ce contexte particulier que s'inscrit le développement du champ dit de la « médecine personnalisée », au sein duquel les thérapies ciblées, résultant de l'utilisation de biomarqueurs ou de tests génomiques, occupent aujourd'hui une place majeure. La possibilité d'estimer la réponse des patients aux traitements à partir de caractéristiques individuelles (constitutionnelles) et/ou liées à la maladie (somatiques) est en effet souvent présentée comme préfigurant une nouvelle ère, celle d'une médecine davantage « sur mesure » (*tailored treatments* plutôt que *one size fits all*) [3]. Alors qu'un nombre croissant de biomarqueurs et tests génomiques sont désormais intégrés à la pratique clinique [4], les thérapies ciblées pourraient ainsi contribuer à satisfaire la demande des patients pour plus de transparence dans l'information médicale et pour plus d'implication dans la prise de décision médicale [5]. Mais les difficultés d'information des patients concernant leurs options thérapeutiques restent entières, la question de la décision éclairée du patient devenant même un véritable enjeu dans le contexte des thérapies ciblées [6].

Par ailleurs, le développement des thérapies ciblées est favorisé par le contexte de crise de l'innovation pharmaceutique, qui se traduit par des coûts de recherche et développement sans cesse croissants [7], peu de nouveaux médicaments commercialisés [8] et une inquiétude croissante quant aux toxicités des médicaments prescrits [9]. Alors qu'on pourrait considérer que les entreprises pharmaceutiques n'ont aucun intérêt à envisager une segmentation du marché de leurs médicaments, le développement des thérapies ciblées est cependant susceptible de retarder la commercialisation des médicaments sous forme de générique [10]. Ces constats pourraient expliquer, au moins pour partie, les investissements croissants de l'industrie pharmaceutique dans la recherche et le développement de biomarqueurs et de tests génomiques.

Parmi les biomarqueurs et tests génomiques dont la commercialisation a été approuvée par la FDA (*Food and drug administration*, États-Unis) ou l'EMA (*European medicines agency*), la plupart visent à améliorer les traitements des cancers (meilleurs rapports bénéfices/risques). La perspective d'une médecine plus stratifiée, avec des arbres de décisions plus complexes et optimisés pour la prise de décision médicale, pose cependant la question des coûts associés. Dans un contexte d'inquiétude croissante à propos des dépenses de santé [11], prescrire

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique – *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s207

certains traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier le plus pourrait participer à la réduction des dépenses de santé, mais les coûts d'identification de ces patients par biomarqueurs ou tests génomiques sont potentiellement substantiels [12-14]. En d'autres termes, la question se pose des bénéfices cliniques à attendre des thérapies ciblées au regard des moyens à mettre en œuvre pour identifier les patients susceptibles d'y répondre.

Les surcoûts des tests sont-ils compensés par un meilleur rapport coût-efficacité des traitements ciblés ?

Cette question est cruciale du point de vue de l'Assurance maladie, pivot des systèmes de santé des pays développés. Le besoin de disposer d'études coût-efficacité est pointé dans la littérature internationale, ces études permettant aux assurances maladies (publiques ou privées) de disposer d'éléments chiffrés quant à l'impact économique attendu des innovations thérapeutiques, sur lesquels fonder leurs décisions de prise en charge et de remboursement [15, 16]. Concernant la question de la compensation des coûts des tests (biomarqueurs ou tests génomiques) par l'amélioration du rapport coût-efficacité des traitements, les travaux publiés donnent une réponse positive pour certaines formes de cancer colorectal [17], de cancer du poumon [18] ou de cancer du sein [19]. Mais ces conclusions ne sont vraisemblablement pas vérifiées pour n'importe quelle valeur monétaire des tests et des traitements ciblés par ces tests.

Pour illustrer cette question de la relation entre cotations des tests et prix des médicaments ciblés par ces tests, et les enjeux qu'elle soulève, on peut s'appuyer sur une étude récente [13] visant à évaluer l'apport d'un test génomique pour guider la décision médicale de chimiothérapie administrée à des patientes ayant certains types de cancer du sein (avec envahissement ganglionnaire mais sans métastases, soit environ 30 % des cancers du sein). Cette étude coût-efficacité, menée à partir de données rétrospectives, s'appuyait, d'une part sur les données de l'essai clinique PACS01 comparant des résultats cliniques résultant d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines (six cycles de FEC100) ou à base d'anthracyclines et de taxanes (trois cycles de FEC100 suivis de trois cycles de docetaxel) [20] et, d'autre part, sur le génotypage de tumeurs de patientes incluses dans cet essai clinique PACS01 [21]. Cette étude coût-efficace avait pour objectif de comparer la prise en charge standard des patientes (chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes) à une stratégie innovante impliquant un test génomique. Selon le résultat du test génomique, une chimiothérapie sans taxane était supposée être administrée aux patientes identifiées comme étant de « bon pronostic », alors qu'une chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes était supposée être administrée aux patientes de « mauvais pronostic ».

Sur le plan de l'efficacité de la stratégie innovante comparée à celle de la stratégie standard de chimiothérapie, il ressortait de l'étude clinique [21] que les patientes de « bon pronostic » (environ 80 % d'entre elles) ont un taux de survie sans rechute à cinq ans qui n'est pas modifié par le fait d'avoir reçu, ou non, des taxanes dans leur chimiothérapie. Ce résultat suggère que les patientes de « bon pronostic » ne bénéficient pas de l'adjonction de taxanes dans leur chimiothérapie, alors qu'elles en subissent les toxicités [22]. En revanche, le taux de survie à cinq ans était plus élevé chez les patientes de « mauvais pronostic » qui avaient eu une chimiothérapie avec taxanes (69,2 % *versus* 60,9 %), suggérant un bénéfice significatif de l'adjonction de taxanes pour ces patientes. Ces résultats illustrent la complémentarité entre le test génomique et les anthracyclines qu'il cible, dans la mesure où l'utilisation conjointe du test et du traitement ciblé génère un plus grand bénéfice clinique que leur utilisation séparée.

Sur le plan des coûts, l'évaluation des deux stratégies (standard et innovante) avait consisté en la valorisation monétaire des données individuelles de consommations hospitalières de soins collectées dans le cadre de l'essai clinique PACS01 [23]. La mise en regard des coûts des stratégies à l'efficacité attendue *(Figure 1)* illustre l'interdépendance de la cotation du test génomique et des prix des médicaments utilisés dans les traitements. Au moment de la réalisation de l'étude, le docetaxel (taxane la plus couramment utilisée) n'était pas encore un médicament générique, le test génomique représentait une option coût-efficace à condition que le coût de l'analyse génomique reste inférieur à 2 090 €. En supposant une baisse de 30 % du prix du docetaxel, ce qui correspond aux baisses de prix généralement observées lors du passage aux génériques), le test génomique demeurait une option coût-efficace pour un coût de l'analyse génomique inférieur à 1 139 €. On peut noter que ces valeurs seuil de cotation du test sont cohérentes avec les cotations d'autres tests génomiques utilisés pour la prise en charge du cancer du sein (plus de 3 000 € pour les tests Oncotype and Mammaprint). Mais, plus fondamentalement, on observe non seulement une complémentarité clinique du test et du traitement ciblé, mais également que le caractère coût-efficace de la stratégie innovante résulte de l'interdépendance des prix du test et des médicaments impliqués dans les stratégies évaluées.

Quels enjeux pour l'Assurance maladie ?

Les assurances maladie sont confrontées à des arbitrages entre faciliter l'adoption des innovations thérapeutiques et maintenir leurs capacités de financement des biens et services de santé offerts à leurs adhérents [24, 25]. Dans le contexte actuel d'attention croissante portée aux dépenses de santé, l'introduction de biomarqueurs et de tests génomiques dans la pratique clinique pose avec force la question de l'impact à attendre sur les comptes de l'Assurance maladie,

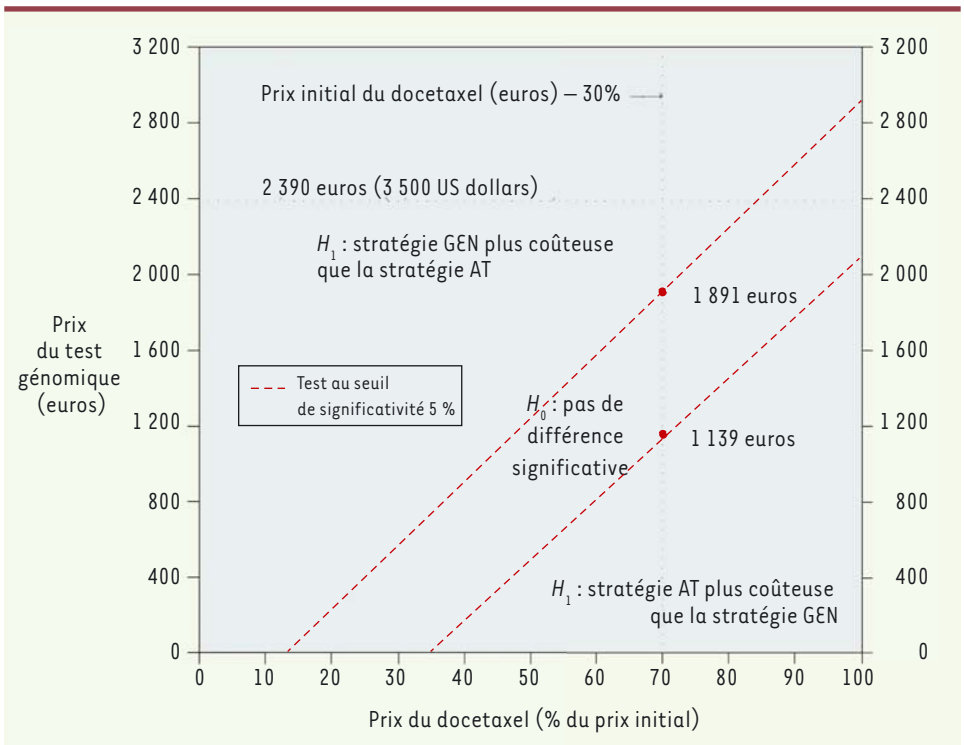


Figure 1. ***Résultat de l'analyse coût-efficacité sur la comparaison de la prise en charge standard versus innovante (test génomique) du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire sans métastase.*** Dans cet exemple, le niveau de significativité est fixé à 5 %. La valeur 100 % correspond au prix initial du docetaxel. Par exemple, 70 % correspond à une diminution de 30 % du prix initial. L'analyse a également été effectuée pour des niveaux de significativité de 10 % et 1 %. (extrait de [13]).

question que les études coût-efficacité peuvent éclairer. En France comme dans les autres pays européens ou aux États-Unis, la cotation des tests est principalement fondée sur leur coût de réalisation technique, alors que la fixation des prix des médicaments tient compte de leur utilité clinique et de l'état de santé des patients [12].

Fonder les décisions de cotation des tests sur leur apport à l'utilité clinique des traitements en plus de leurs coûts de réalisation permettrait d'assurer une plus grande cohérence des procédures de fixation des prix et des cotations [12, 26], mais complexifierait la démarche de cotations des tests, particulièrement dans le cas des traitements ciblés [27]. Dans le contexte de l'étude dont les résultats ont été présentés précédemment, où l'usage du test génomique permet de réduire la toxicité de la chimiothérapie administrée aux patientes identifiées comme étant de « bon pronostic », une cotation intégrant les gains en qualité de vie induits par le test poserait la question de leur valorisation monétaire. Cette question est complexe et fait actuellement l'objet d'investigations méthodologiques sur le consentement sociétal à payer pour des gains en qualité de vie [28, 29]. Mais, fonder les cotations des tests sur leurs coûts de réalisation n'élude pas véritablement cette question puisque, dans ce cas, la rémunération des gains en qualité de vie peut être, de fait, captée par l'assurance maladie ou attribuée au médicament ciblé par le test (dans le cas d'une négociation ou renégociation du prix du médicament ciblé par le test).

Conclusion

Le développement des biomarqueurs et des tests génomiques pourrait permettre de prescrire certains traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, afin d'éviter des traitements inutiles, coûteux et toxiques. À cet égard, il a été montré que l'ensemble des médicaments prescrits pourraient s'avérer inefficaces chez plus de 40 % des patients traités, ce qui suggère la possibilité de gains importants en efficience dans la prise en charge des patients [30].

Concernant la toxicité des traitements, l'impact à long terme des traitements des cancers constitue actuellement un enjeu important du fait des avancées thérapeutiques qui permettent aujourd'hui de considérer la plupart des cancers comme des maladies chroniques. Ainsi, en France, l'étude des effets à long terme des traitements des cancers du sein est actuellement en cours avec la constitution de la cohorte CANTO (*cancer toxicities*, investigateur-coordinateur Fabrice André).

Sur un plan économique, cibler les traitements sur les patients susceptibles d'en bénéficier le plus pourrait freiner l'escalade thérapeutique et les coûts associés, notamment dans la prise en charge des cancers. Mais, pour étayer les décisions de prise en charge et de fixation des prix/cotations par l'Assurance maladie, les essais cliniques des thérapies ciblées devraient systématiquement intégrer un recueil de données permettant l'estimation des coûts induits par les innovations thérapeutiques, de même qu'un recueil de données de qualité de vie et de perception des effets secondaires des traitements par les patients. Enfin, la complémentarité des tests et des médicaments qu'ils ciblent pointent la

nécessité d'une évaluation du service médical rendu par les tests et les médicaments ciblés, qui devrait être conduite de façon coordonnée et non pas disjointe. À cet égard, on peut noter que des barrières organisationnelles à l'évaluation conjointe des services médicaux rendus par les tests et les médicaments sont observées tant en France que dans le reste de l'Europe ou en Amérique du Nord [12]. ◊

SUMMARY

An economic perspective on targeted treatments

In the current context of crisis in the field of drug research and patients' increasing demand for greater involvement in the decision-making about their treatment, the possibility of a more personal tailored approach to medicine is emerging. This raises questions about the clinical benefits of targeted therapeutic approaches versus the cost of determining which patients are likely to benefit the most, and protecting the others from the toxicity of inappropriate treatments. Although cost-effectiveness studies shed light on this issue, the conclusions to which they point tend to be obscured by interdependence between the pricing of these tests and the cost of the treatments involved. Investigating the societal willingness-to-pay for gains in QALY (*quality adjusted life year*) should help to disentangle this interdependence and clarify the conclusions of cost-effectiveness studies. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Hofstede G, Hofstede GJ, Minkov M. *Cultures and organizations*. New York: McGraw-Hill, 1997.
2. Holzer B. Political consumerism between individual choice and collective action: social movements, role mobilization and signalling. *Int J Cons Stud* 2006 ; 30: 405-15.
3. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 : 807-16.
4. Hoggatt J. Personalized medicine -trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther* 2011 ; 15 : 53-5.
5. Coulter A. Paternalism or partnership? Patients have grown up-and there's no going back. *Br Med J* 1999 ; 319 : 719-20.
6. Seror V, Marino P, Bertucci F, *et al.* Breast cancer patients' views on the use of genomic testing to guide decisions about their postoperative chemotherapy. *Public Health Genomics* 2013 ; 16 : 110-7.
7. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003 ; 22 : 151-85.
8. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 711-5.
9. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and drug administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1752-9.
10. Blair ED, Stratton EK, Kaufmann M. The economic value of companion diagnostics and stratified medicines. *Expert Rev Mol Diagn* 2012 ; 12 : 791-4.
11. Marino P, Bertucci F, Goncalvez A, Seror V. Tests diagnostiques et thérapies ciblées en cancérologie : enjeux économiques. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 19-23.
12. Fugel HJ, Nuijten M, Postma M. Stratified medicine and reimbursement issues. *Front Pharmacol* 2012 ; 3 : 181.
13. Marino P, Siani C, Bertucci F, *et al.* 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* 2011 ; 129 : 401-9.
14. Davis JC, Furstenthal L, Desai AA, *et al.* The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov* 2009 ; 8 : 279-86.
15. Trosman JR, Van Bebber SL, Phillips KA. Health technology assessment and private payers' coverage of personalized medicine. *J Oncol Pract* 2011 ; 7 : s18s-24.
16. Deverka PA. Pharmacogenomics, evidence, and the role of payers. *Public Health Genomics* 2009 ; 12 : 149-57.
17. Frank M, Mittendorf T. Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013 ; 31 : 215-28.
18. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 1100-6.
19. Retel VP, Joore MA, Drukker CA, *et al.* Prospective cost-effectiveness analysis of genomic profiling in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3773-9.
20. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, *et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 5664-71.
21. Bertucci F, Borie N, Roche H, *et al.* Gene expression profile predicts outcome after anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 127 : 363-73.
22. Ladislav S. Toxicities of taxanes. *J Cancer Res Ther* 2013 ; 9 : 161.
23. Marino P, Siani C, Roche H, *et al.* Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1448-54.
24. Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, *et al.* Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 2010 ; 9 : 277-91.
25. Schreyogg J, Baumler M, Busse R. Balancing adoption and affordability of medical devices in Europe. *Health Policy* 2009 ; 92 : 218-24.
26. Meckley LM, Neumann PJ. Personalized medicine: factors influencing reimbursement. *Health Policy* 2010 ; 94 : 91-100.
27. Seror V, Elasri K, Avenel E. Premières applications de la pharmacogénomique en oncologie - stratégies industrielles et enjeux de régulation publique. *Revue d'Économie Industrielle* 2007 ; 120 : 235-52.
28. Bobinac A, van Exel J, Rutten FF, Brouwer WB. The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk. *Pharmacoeconomics* 2014 ; 32 : 75-86.
29. Robinson A, Gyrd-Hansen D, Bacon P, *et al.* Estimating a WTP-based value of a QALY: the chained approach. *Soc Sci Med* 2013 ; 92 : 92-104.
30. Aspinall MG, Hamermesh RG. Realizing the promise of personalized medicine. *Harv Bus Rev* 2007 ; 85 : 108-17, 165.

TIRÉS À PART

V. Seror

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 36-40

Médecine personnalisée, médecine privatisée ?

Enjeux juridiques et de santé publique

Emmanuelle Rial-Sebbag

> La médecine personnalisée est en plein essor. Elle tend à proposer une prise en charge médicale « sur mesure » pour des groupes de patients, voire des patients uniques, mais également à identifier des groupes à risques, permettant de mettre en place des stratégies de santé publique. Dans ce contexte, des phénomènes de radicalisation se font jour, conduisant à une médecine non plus personnalisée mais privatisée, pouvant entraîner une certaine captation de la ressource publique. Si la « privatisation » de la médecine ne se limite pas à produire des effets négatifs, reste que plusieurs écueils potentiellement déstabilisants pour les patients se font jour. D'une part, des éléments objectifs d'ajustement des prérequis scientifiques émergent des pratiques de la médecine personnalisée (essais cliniques, politiques de santé publique), ce qui bouleverse la relation médecins/patients ; d'autre part, de nouveaux risques émergent pour les patients concomitamment à leur demande de maîtrise de leur propre santé, sans que ces risques ne soient ni clairement identifiés, ni effectivement communiqués. Que les pratiques liées à la médecine privatisée se développent au sein du système de santé ou en dehors, les pouvoirs publics auront à prendre en compte ces nouvelles dimensions dans leur régulation. <

UMR 1027 Inserm,
Université de Toulouse
Paul Sabatier, Toulouse,
France.
emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr

S'il est un malaise qui devrait être dissipé pour les juristes, et probablement pour d'autres, c'est bien celui de la définition de la médecine personnalisée. On comprend bien que la médecine personnalisée a quelque chose à voir avec la prise en charge « sur mesure » des patients (un patient ou un groupe de patients), en fonction des caractéristiques de leur profil biologique personnel (incluant leur profil génétique). De ces caractéristiques, peut-on en déduire que la médecine personnalisée est une nouvelle pratique nécessitant un encadrement particulier [1] ? En effet, pour le droit, la caractérisation d'un objet nouveau est déterminante pour en envisager la régulation. En d'autres mots, avant de proposer un nouvel encadrement pour une pratique, cette dernière doit démontrer, d'une part, son caractère innovant (cette pratique est-elle totalement nouvelle ?) et, d'autre part, l'impossibilité de réglementer cette nouvelle pratique par les instruments du droit déjà existants. Des chercheurs ont tenté de répondre à la question de la définition de la médecine personnalisée, notamment dans le champ des sciences humaines et sociales ; nous nous rallierons à leurs propositions pour les besoins de notre étude. La médecine personnalisée vise à améliorer la stratification et le déroulé des soins de santé, en utilisant des informations et des biomarqueurs biologiques de la maladie sur les plans moléculaire, génétique, protéomique et métabolomique [2]. Ainsi, elle tend à identifier des groupes de patients, voire des individus (par exemple dans le cas de thérapies cellulaires pour la médecine régénérative), afin de leur délivrer une prise en charge, notamment médicamenteuse, correspondant à leur profil biologique tout en minimisant les risques d'effets secondaires. Cette approche personnalisée, donc individuelle, doit être complétée par les bénéfices que pourraient prodiguer les résultats de ces études en termes de santé publique, puisque l'identification de groupes à

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique – *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

m/s hors série n° 2, vol. 30, novembre 2014
DOI : 10.1051/medsci/201430s208

risque devrait conduire, à terme, à la possible mise en œuvre de stratégies de prévention. Pour autant, l'application individuelle et celle de santé publique ne soulèvent pas les mêmes enjeux juridiques et éthiques.

Sans appeler fermement à l'établissement de nouvelles règles, un certain nombre d'institutions internationales [3-5] et nationales [6-8] se sont penchées sur les enjeux de gouvernance posés par la médecine personnalisée en soulignant, notamment, le caractère sensible des données traitées pour les besoins de ces études et leur nécessaire protection [9]. Il nous sera permis de remarquer à ce propos que la médecine personnalisée soulève un paradoxe de principe puisque, pour permettre une individualisation des thérapies, il est nécessaire de recourir à un grand nombre d'échantillons et de données associées. Le collectif servant alors l'individu, la protection des données personnelles de santé, les risques pour la confidentialité engendrés par la création de grandes bases de données et/ou leur rapprochement, ainsi que la communication des informations incidentes aux participants, sont autant de questions qui devront être résolues rapidement [9].

La médecine personnalisée tend, dans ce contexte, à permettre la meilleure prise en charge d'un groupe de patients au sein du système de santé, tout en évitant deux écueils principaux : ne pas conduire à des phénomènes de discrimination ou de stigmatisation, et s'inscrire dans l'égalité d'accès aux soins [10]. Or, sur ce dernier point, la question doit être posée de la capacité à pousser la médecine personnalisée dans ses derniers retranchements et, notamment, celui de l'appropriation privée. Dans la mouvance de la maîtrise personnalisée de la santé, on peut finalement s'interroger sur les effets produits par cette idée d'une médecine personnalisée en ce qu'elle pourrait conduire à des phénomènes de radicalisation, entraînant des phénomènes de captation de la ressource publique En effet, parler de médecine personnalisée pourrait conduire à une privatisation de la médecine, une médecine pour soi, une médecine totalement maîtrisée par les individus. La privatisation dont il s'agit ici ne sous-entend pas obligatoirement la production d'effets négatifs, mais revient simplement à s'interroger sur les conséquences d'une offre privée de médecine personnalisée, ainsi que sur la demande des personnes privées qui pourraient y revendiquer un certain accès.

L'offre « privatisée » de la médecine personnalisée

La contribution du secteur privé à l'offre de médecine personnalisée est essentielle. Les laboratoires pharmaceutiques l'envisagent comme une stratégie à court terme de prise en charge des patients [11] (notamment dans le domaine du cancer), permettant par la même d'optimiser l'accès du médicament (et de son test compagnon) au marché.

Les effets positifs

La participation du secteur privé est essentielle au développement de la connaissance dans le champ de la médecine personnalisée, grâce à la mise en œuvre de partenariats public/privé et de méthodologies innovantes pour le développement de futurs médicaments et tests compagnons [1]. La nécessité de sortir du modèle du *blockbuster* n'a pas été considérée comme un frein, bien au contraire, les laboratoires s'employant désormais à déployer ce modèle à large échelle dans le futur[1] « *dans la perspective d'un essor de la prescription des tests compagnons et des thérapies ciblées onéreuses et dans le contexte de maîtrise de la croissance des dépenses de santé* » [11]. Bien que cette nouvelle orientation doive être accompagnée sur le plan structurel (relations avec les autorités de santé, relation entre les laboratoires) [1], les pouvoirs publics soutiennent fortement les partenariats public/privé qui s'inscrivent dans le développement de médicaments au sein de notre système de santé. Ces coopérations, déjà présentes dans le champ du médicament classique, tendront à se renforcer dans le futur du fait du besoin de l'accès aux données qui sont principalement détenues par le secteur public de la santé. En effet, les patients à partir desquels seront collectées les données cliniques, biologiques, voire d'imagerie, se trouvent principalement dans le secteur hospitalier. Ces données, recueillies essentiellement à l'occasion des soins prodigués aux individus, pourront, si les conditions juridiques sont remplies [12], être réutilisées pour permettre la stratification des patients à inclure dans les études financées, notamment par les laboratoires pharmaceutiques. Ces développements nécessiteront la mise en œuvre de partenariats équilibrés entre les secteurs publics et privés, et devront être pensés afin de permettre une juste rétribution des deux secteurs, tout en optimisant la trajectoire de mise sur le marché.

Les effets négatifs

Le possible développement d'une offre en dehors du système de santé peut être considéré comme constituant le risque principal d'une offre privatisée. En effet, deux pratiques sont d'ores et déjà offertes à la marge du circuit public traditionnel : les tests génétiques proposés sur internet et les thérapies cellulaires non éprouvées. Dans le premier cas, les tests génétiques sont directement proposés au consommateur [13], la plupart du temps sans avis médical, ni conseil génétique, *via* un site internet. Cette offre s'est largement développée aux États-Unis, mais également en Europe [14]. Elle permet de recueillir, moyennant finance, des informations génétiques (non validées) servant de base

[1] Rappelons que le premier médicament/test compagnon considéré comme relevant de la démarche de la médecine personnalisée est l'Herceptin®/Herceptest (1998 aux États-Unis et 1999 en Europe) pour le cancer du sein-HER2 (*human epidermal growth factor receptor* 2) développé par les laboratoires Roche.

à une prédiction de risques de développer une maladie à composante génétique. Dans le second cas, des techniques (notamment des thérapies cellulaires) sont développées empiriquement par des chercheurs/médecins et proposées directement aux patients potentiels[2], la plupart du temps *via* des sites web. C'est le cas, par exemple, des offres privées concernant la conservation du sang de cordon pour une utilisation autologue ou encore pour la conservation à titre privé de cellules IPS (*induced pluripotent stem cell*)[3]. Dans ces deux cas, l'absence de garantie de la fiabilité et de l'utilité des techniques engendre un accroissement des risques pour les personnes/patients. Ces derniers ont l'impression d'avoir recours à des techniques de pointe tout en ignorant qu'elles ne sont pas validées et que les risques pour la santé n'ont pas été correctement évalués. Les individus s'exposent alors, volontairement et moyennant finance, au mieux à une technique inefficace, au pire à des effets secondaires ou complications graves (dans le cas des thérapies cellulaires non éprouvées) ou à des changements radicaux de style de vie (tests génétiques en accès libres). De plus, cette situation entraîne, au-delà des seuls risques individuels, des risques élevés pour la santé publique dès lors que cette pratique se développe en dehors des systèmes de santé traditionnels. Le risque dont il s'agit ici est celui du développement d'une médecine à deux vitesses, dans laquelle le système de santé serait perçu comme proposant des soins « classiques », alors que les soins innovants seraient prodigués à l'extérieur, par des fournisseurs privés. En outre, c'est bien pour répondre à une demande croissante de maîtrise des individus sur leur propre santé [14] que ces pratiques s'organisent, tout en creusant des inégalités de santé, puisque seuls ceux disposant des moyens financiers nécessaires pourraient recourir à ces pratiques qui restent à la charge des individus.

La demande privatisée

Les nouvelles revendications

Les relations qui se nouent dans le champ de la santé s'analysent aujourd'hui bien plus comme un partenariat revendiqué par les patients que comme une relation paternaliste [15]. Toutefois, on peut remarquer que ce mouvement « contractuel » est aujourd'hui entrain de déplacer son centre de gravité vers les patients. Supposant à l'origine une égalité dans « le contrat de soins », la relation médecin/patient tendrait dorénavant à rompre cet équilibre en faveur d'une totale maîtrise par le patient. Dans ce contexte, la demande de contrôle des patients sur les décisions concernant leur santé est croissante et peut s'analyser comme l'expression pleine et entière de leur autonomie. Ce faisant, il devient légitime pour l'ensemble de la population de pouvoir bénéficier des dernières technologies et innovations disponibles, au nom d'un probable « droit à l'innovation » [16]. Si les innovations, telles que celles que propose la médecine personnalisée, ne sont pas, ou pas encore, accessibles dans nos systèmes de santé, les individus se sentent alors en capacité (lorsque leurs moyens financiers le permettent !) d'y accéder directement ou du moins d'en revendiquer l'accès.

Liberté individuelle et santé publique

Cet accès direct peut s'entendre comme l'expression de la liberté individuelle. Chacun a la capacité d'exprimer cette liberté à partir du moment où elle ne crée pas de dommage pour autrui. Une deuxième limite peut être posée à la liberté individuelle quand son exercice peut porter atteinte à l'ordre public et, notamment, à la santé publique (ce que l'on nomme l'argument dit « de santé publique »). Ainsi, la santé publique joue un rôle restrictif dans l'exercice des droits individuels, permettant de doter les pouvoirs publics de pouvoirs coercitifs à l'échelle de la santé individuelle, d'exercer des pouvoirs de police sanitaire ou d'interdire des pratiques portant atteinte à l'ordre sanitaire [17]. Ainsi, il revient aux pouvoirs publics d'arbitrer entre la disponibilité de techniques et produits innovants et leur mise à disposition pour le plus grand nombre dans le système de santé. Rappelons que l'État est le garant d'un niveau élevé de santé, ainsi que de la qualité et de la sécurité des soins et des produits de santé (code de la santé publique, article L. 1441-1). En outre, il revient aux pouvoirs publics, au nom de la santé publique, de garantir un égal accès à l'innovation. Il faut toutefois admettre que les thérapies personnalisées remettent en question un certain nombre de cadres préexistants, que ce soit en matière scientifique ou en matière économique. En effet, le marché représenté par la médecine personnalisée est spécifique [11] et nécessite dès lors que les industriels et les académiques adaptent leurs stratégies de développement face à ce marché d'un genre nouveau. Sur le plan scientifique, plusieurs questions se posent : tout d'abord, concernant la ressource, cette dernière peut, dans certains cas, être limitée, posant dès lors la question de son éventuelle « privatisation »[4] [18] ; deuxièmement, la démonstration de l'efficacité de la médecine personnalisée implique un nouveau *design* d'études, et donc d'essais cliniques, reposant sur une médecine essentiellement basée sur les données. Les enjeux de protection des participants à la recherche reposent donc moins sur la protection de l'intégrité physique des participants que sur la

[2] Un exemple de description de ces activités peut être trouvé à http://blogs.nature.com/theniche/2009/07/hungary_detains_four_for_illeg.html, Monya Baker Hungary detains four for illegal stem-cell treatments in private clinic, 29 Jul 2009.

[3] Une partie de ces enjeux sera explorée dans le cadre du projet européen EUcelLEX (FP7*program, grant agreement number* 601806), https://www.eucellex.eu/, PI E. Rial-Sebbag.

[4] Cette question est notamment posée par l'offre privée de conservation du sang de cordon. Dans ce cas, la quantité de sang disponible généralement pour une greffe est limitée et, *de facto*, sa conservation à titre privé (interdite en France, mais autorisée légalement dans de nombreux pays européens) soustrait cette ressource du circuit de la transplantation pour la réserver à une utilisation autologue ultérieure.

protection de leur vie privée. Des moyens appropriés pour assurer la confidentialité des données, leur bon usage et un juste retour vers les participants, sont autant de préalables nécessaires à la création de grandes bases de données, seuls outils permettant de mettre en œuvre les méthodologies développées pour la médecine personnalisée [9]. Cependant, quels que soient le degré d'innovation et les aménagements administratifs nécessaires, le niveau des obligations à la charge de l'État n'est pas à remettre en question, il se doit de garantir l'égalité d'accès aux soins.

Conclusion

La médecine personnalisée peut être considérée comme une innovation médicale des années à venir en ce qu'elle proposera une prise en charge sur mesure aux patients. À ce jour, il est légitime que le plus grand nombre revendiquent d'y avoir accès, cette possibilité relevant à titre principal de la mission de santé publique attribuée à l'État. Ces revendications devront toutefois rester dans les limites du système de santé sous peine de voir se développer des pratiques parallèles pouvant porter atteinte à l'égalité d'accès aux soins, et créant également des conséquences négatives pour les individus eux-mêmes. En effet, la possibilité d'acquérir de nouveaux droits, comme le droit à l'innovation, s'accompagne la plupart du temps de nouvelles obligations. Maîtriser sa santé pourrait parfaitement s'accompagner d'un transfert de responsabilité, faisant ainsi reposer sur les patients eux-mêmes les devoirs auparavant dévolus au corps médical. En outre, la maîtrise privatisée de la santé comporte la création de nouveaux risques pour les patients puisque la plupart des actes se font sans respecter les règles de sécurité offertes par le droit, notamment en matière de droits des patients et de respect des règles des essais cliniques. Les pratiques se développant dans le cadre du système de santé ne nécessitent pas de régulation particulière, mais de simples ajustements administratifs et réglementaires. En revanche, les pratiques se développant en dehors du système de santé devront probablement faire l'objet d'un encadrement rigoureux par les pouvoirs publics. L'argument dit de santé publique pourrait alors être mobilisé et, à minima, les pouvoirs publics se trouveraient débiteurs d'une obligation d'information de la population à propos des risques engendrés par ces pratiques[5]. Cet argument pourrait être également le socle de dispositions juridiques contraignantes interdisant leur développement afin d'en maîtriser les risques pour la santé publique. Ces actions ne devront pas mettre en péril l'innovation, y compris celle développée par le secteur privée. C'est là un difficile équilibre qui devra être trouvé par les pouvoirs publics au regard du développement de la médecine personnalisée. Dans le même sens, l'accès du plus grand nombre aux innovations produites par la médecine personnalisée est un principe fondamental devant respecter l'équité. Cet accès équitable aux soins est d'ailleurs un des principes garanti par la Convention d'Oviedo dans son article 3 qui stipule « *Les Parties prennent, compte tenu des besoins de santé et des ressources disponibles, les mesures appropriées en vue d'assurer, dans leur sphère de juridiction, un accès équitable à des soins de santé de qualité appropriée* »[6]. Il reviendra donc à l'État et aux structures de recherche privées de trouver les moyens de rendre cette égalité d'accès effective, permettant de s'assurer que le progrès puisse être partagé par tous. Les règles de droit et les standards de qualité sont des remparts contre les discriminations et, ainsi, contrairement aux idées reçues, plus le champ est régulé, plus il garantit cette équité. ◊

SUMMARY

Personalized medicine, privatized medicine? Legal and public health stakes

Personalized medicine is booming. It tends to provide a medical management "tailored" for groups of patients, or for one unique patient, but also to identify risk groups to develop public health strategies. In this context, some radicalization phenomenon can emerge, leading to not only personalized medicine but also privatized medicine, which can lead to a capture of the medical public resource. If the "privatization" of medicine is not limited to producing adverse effects, several potentially destabilizing phenomena for patients still remain. First, some objective factors, like the adjustment of scientific prerequisites, are emerging from personalized medicine practices (clinical trial, public health policy) and are interfering with the medical doctor/patient relationship. Another risk emerges for patients concomitantly to their demand for controlling their own health, in terms of patients' security although these risks are not clearly identified and not effectively communicated. These practices, related to a privatized medicine, develop within the healthcare system but also outside, and the government and legislators will have to take into account these new dimensions in drafting their future regulations and policies. ◊

REMERCIEMENTS

Une partie des résultats présentés ont été financés par le European union seventh framework program (EUCelLEX, n° 601806).

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

[5] Cette option a été choisie concernant les tests génétiques en accès libre pour lesquels la loi exige que l'Agence de la biomédecine réalise une information générale de la population, voir code de la santé publique article L 1418-1 al.9.

[6] Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, Conseil de l'Europe, 1997.

RÉFÉRENCES

1. Taboulet F, Juillard-Condat B. *Médecine personnalisée et produits de santé.* Documents de travail. Paris : Librairie du Sénat, 2014 (sous presse).
2. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, *et al*. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 2013 ; 14 :55.
3. Commission staff working document. *Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine*. SWD, 2013, n° 436, accessible à http://ec.europa.eu/health/files/latest_news/2013-10_personalised_medicine_en.pdf.
4. FDA. *Paving the way for personalized medicine, FDA's role in a new era of medical product development*. FDA, 2013, accessible à http://www. fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/ucm372421.pdf.
5. European alliance for personalised medicine. *Innovation and patient access to personalised medicine*. European alliance for personalised medicine, 2013, accessible à http://euapm.eu/wp-content/uploads/2012/07/EAPM-REPORT-on-Innovation-and-Patient-Access-to-Personalised-Medicine. pdf.
6. Claeys A, Vialatte JS, Office parlementaire des choix scientifiques et techniques. *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, 2014, rapport accessible à http://www. senat. fr/rap/r13-306/r13-306.html.
7. Académie des sciences et Académie nationale de médecine. *Génome personnel et exercice de la médecine.* Colloque, 12 novembre 2013.
8. Inserm. Dossier médecine personnalisée. *Magazine Sciences et Santé*, mai 2013.
9. Rial-Sebbag E. *La gestion des données de santé dans le cadre de la médecine personnalisée*. Documents de travail. PARIS : Librairie du Sénat (sous presse).
10. Ruth Chadwick. Ethical issues in personalized medicine. *Drug Discov Today Ther Strat* 2013 ; doi : 10.1016/j.ddstr.2013.05.001.
11. Marty R, Roze S, Groupe de travail biomarqueurs du LEEM. *Valorisation et modélisation médico-économique du couple Test diagnostique compagnon et thérapie ciblée. Contribution à la réflexion méthodologique*. Rapport, HEVA, LEEM, 2013, disponible à http://www. leem.org/sites/default/files/Reflexions-%20methodologiques-%20MedicoEco-Octobre-2013_0.pdf.
12. Riou C, Fresson J, Serre JL, *et al.*Recommendations guide to good practices to ensure privacy protection in secondary use of medical records. *Rev Epidemiol Sante Publ*2014 ; 62 : 207-14.
13. Anastasova V, Rial-Sebbag E. Les tests génétiques en accès libre: quelle protection pour le consommateur européen ? *Revue Droit Sanitaire et Social* 2012 ; 5 : 817-27.
14. Ducournau P, Gourraud P-A, Rial-Sebbag E, *et al*. Tests génétiques en accès libre sur Internet. Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 95-102.
15. José Miola. *Medical ethics and medical law: a symbiotic relationship*. Oxford : Hart, 2007.
16. Rial-Sebbag E, Chassang G, Taboulet F. Quelle gouvernance pour les droits des patients en Europe ? *Revue des Affaires Européennes* 2001 ; 3 : 549-61.
17. NoivilleC, Bellivier F. Santé publique et nouveaux rôles du médecin en France. *McGill Health Law Publication/Publication en Droit de la Santé de McGill* 2007 : 45-52.
18. Bioy X, Rial-Sebbag E. Les ressources biologiques devant le Conseil constitutionnel. *Constitutions* 2012 : 474-9.

TIRÉS À PART

E. Rial-Sebbag

médecine/sciences 2014 ; 30 (hors série n° 2) : 41-3

Tests génétiques, prévention et marchés d'assurance santé

David Bardey[1], Philippe De Donder[2]

[1]Universidad de Los Andes, Calle 19A n° 1-37 Este - Bloque W - Piso 9, Bogotá, Colombie ;
[2]Toulouse school of economics (TSE), CNRS-Gremaq (groupe de recherche en économie mathématique et quantitative), Institut d'économie industrielle (IDEI),
MF 102, 21, allée de Brienne, 31000 Toulouse, France.
d.bardey@uniandes.edu.co
philippe.dedonder@tse-fr.eu

> Compte tenu de l'objet de ce numéro spécial de *médecine/sciences* dédié à la médecine personnalisée, il semble inutile que deux économistes tentent de résumer ou de commenter d'un point de vue médical les progrès et les innovations qui ont caractérisé la recherche dans le domaine de la génétique au cours de ces deux dernières décennies. Nous allons plutôt nous concentrer sur les implications des progrès de la recherche en génétique sur les marchés d'assurance santé, leur fonctionnement et les degrés de couverture qu'ils proposent aux individus selon les réglementations en vigueur. Plus précisément, nous aborderons le thème central de la valeur de l'information dans une première section tandis que, dans une seconde section, nous étudierons comment les différents effets qui composent cette valeur de l'information se déclinent selon les réglementations en vigueur sur les marchés d'assurance santé. <

Tests génétiques et valeur de l'information

Afin de comprendre les conséquences économiques que peut engendrer la disponibilité des tests génétiques, nous devons rappeler dans un premier temps le débat autour de la valeur de l'information.

D'une façon générale, les économistes appréhendent de manière négative tout mécanisme qui permet de révéler de l'information, lorsque ce mécanisme implique de passer d'une situation « moyenne » à une situation qui nous expose à la réalisation d'un risque. En effet, l'hypothèse traditionnelle qui est généralement formulée par les économistes est que les individus font preuve d'aversion vis-à-vis du risque. Par conséquent, ils préfèrent toujours se trouver dans une situation certaine, c'est-à-dire, dans le cas du risque santé, être considérés comme un « risque moyen », plutôt que d'être confrontés à une loterie qui leur donnerait la même espérance mathématique de revenus, mais qui les exposerait, selon le résultat de cette loterie, à des situations différenciées. Ce résultat, énoncé pour la première fois par J. Hirshleifer [1], s'est ensuite socialisé au sein de la communauté des économistes à travers l'expression « *le bonheur derrière le voile de l'ignorance* ». L'idée sous-jacente à ce résultat est très intuitive : quand la magnitude d'un risque est fixe et que la connaissance plus précise de ce risque expose au risque d'être discriminé par leur assureur santé, les individus préfèrent avoir une connaissance moins précise de leur risque afin d'éviter d'être traité comme un risque élevé (dans le cas où le test révèle une prédisposition à la contraction de certaines maladies).

Évidemment, ce résultat, bien que basé sur une construction théorique très intéressante, laisse de côté certains aspects qui pourraient le vider quelque peu de sa substance.

D'un point de vue théorique et comportemental, il est important de souligner qu'il existe des coûts et des bénéfices psychologiques à recevoir une information relative au risque santé, ainsi qu'à sa possible évolution. Cet aspect a été traité récemment au sein de la théorie économique de la décision, par l'introduction du concept de l'aversion vis-à-vis de l'ambiguïté. Cette notion ne se focalise pas tant sur le risque lui-même que sur l'incertitude relative à la distribution de ce risque. En d'autres termes, selon ce degré d'aversion à l'ambiguïté, les individus diffèrent quant à la façon avec laquelle leur bien-être sera affecté par une information plus précise, comme celle que véhiculent les tests génétiques. Plus simplement, certains individus souhaitent en

Ce texte fait partie du numéro hors série n° 2/2014 de *médecine/sciences* (*m/s* hs2 novembre 2014, vol. 30,) relatant les interventions faites lors du 2e colloque de l'ITMO Santé publique - *Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales : enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux* (5 décembre 2013).

savoir plus sur leur risque santé, auquel cas un test génétique leur permet d'accroître leur bien-être, tandis que d'autres sont effectivement plus heureux derrière le voile de l'ignorance.

L'autre aspect qui peut venir remettre en cause le résultat de J. Hirshleifer est à trouver du côté de la médecine personnalisée et des stratégies de prévention que peuvent entreprendre les individus, lorsqu'ils disposent d'une information plus précise quant à leur niveau de risque. En effet, une plus grande connaissance de leur risque santé permet aux individus qui le souhaitent de modifier leurs comportements, lesquels, à leur tour, peuvent altérer leur risque santé. De nombreuses maladies sont effectivement la résultante d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique des individus et leur environnement, lequel inclut les comportements de ces derniers. Cette interaction est parfaitement résumée par ce proverbe cher aux généticiens : « *les gènes arment le pistolet, l'environnement appuie sur la détente* » [2]. Le premier scénario est celui des individus qui, grâce à la réalisation d'un test génétique, apprennent qu'ils sont caractérisés par un risque plus élevé (que la moyenne) de contracter une maladie donnée. Ils peuvent alors entreprendre tout une batterie d'actions préventives afin de diminuer la probabilité d'occurrence de cette maladie (prévention primaire) ou d'en atténuer ses conséquences (prévention secondaire). Le second scénario répond à la situation inverse, lorsque le test génétique révèle aux individus qu'ils n'ont qu'une très faible probabilité de contracter une maladie et que, par conséquent, il peut être inutile d'entreprendre certains comportements de prévention spécifiques à cette maladie, et qui de surcroît peuvent s'avérer coûteux. Dans ces deux scénarios, l'information transmise aux individus par le test génétique permet de modifier leur risque santé, peut déboucher sur un accroissement de leur bien-être qui vient contrecarrer l'effet négatif du « *bonheur derrière le voile de l'ignorance* » de J. Hirshleifer. Quel effet l'emporte dépend évidemment des spécificités des technologies de prévention, plus précisément des coûts associés à la prévention, mais aussi de son efficacité pour réduire les risques de certaines maladies [3].

Différentes régulations sur les marchés d'assurance santé

Outre la discrimination des risques rendue possible par les tests génétiques, les recherches en économie prennent également en considération les problèmes d'asymétrie d'information(s) qui peuvent surgir. De façon très simple, des personnes qui disposent des résultats d'un test génétique peuvent être incitées à les cacher afin de ne pas s'exposer à la reclassification de leur risque, qui se traduirait par une augmentation de leur prime d'assurance santé. En d'autres termes, les tests génétiques peuvent exacerber les problèmes d'anti-sélection déjà présents au sein des marchés d'assurance santé, qu'il s'agisse de couverture de base non obligatoire ou de couverture complémentaire/supplémentaire[1].

Les régulations des marchés d'assurance santé actuellement en vigueur dans divers pays diffèrent selon qu'elles cherchent davantage à éviter l'accentuation des problèmes d'anti-sélection dont peuvent pâtir les assureurs santé, ou plutôt lorsqu'elles ont pour but d'atténuer, voire d'éliminer, la discrimination des risques auxquels font face les assurés. Dans cet ordre d'idée, la régulation qui s'intitule « *laissez-faire* » et qui s'applique, de façon non exhaustive, au Canada, en Australie, en Chine, au Japon, en Corée du Sud, au Portugal et en Russie, permet aux assureurs santé d'exiger de la part de leurs assurés qu'ils réalisent un test génétique et qu'ils communiquent les résultats de ce test. Une telle régulation permet évidemment d'éliminer totalement les phénomènes d'anti-sélection, mais le risque de discrimination auquel sont exposés les assurés s'en trouve alors à son paroxysme. D'une façon un peu moins brutale, la régulation intitulée en anglais « *disclosure duty* » (obligation de révélation) empêche les assureurs d'exiger la réalisation d'un test génétique, mais oblige les assurés qui ont réalisé ce test à en partager les résultats avec leur assureur santé[2]. Cette régulation permet alors d'éliminer le risque d'anti-sélection, mais avec toutefois un risque de discrimination un peu plus faible, dans le sens où les assurés peuvent l'éviter en renonçant au test génétique.

Une troisième régulation, intitulée en anglais « *consent law* » (règle du consentement) diffère des précédentes en ce que les assurés ont le choix de faire un test et peuvent garder de façon privative les résultats de ce test. Néanmoins, ils ont également la possibilité de communiquer les résultats de ce test à leurs assureurs qui sont alors autorisés à en tenir compte dans leur tarification[3]. Une telle régulation protège donc les assurés des conséquences négatives du risque de discrimination, puisqu'ils peuvent être discriminés seulement lorsque cela tourne à leur avantage. En revanche, cela expose les assureurs à des problèmes d'anti-sélection, puisque les assurés peuvent choisir leur contrat d'assurance santé sur la base d'une information très précise fournie par leur test génétique, et dont l'assureur ne bénéficie pas.

Enfin, il existe une régulation plus restrictive au niveau de l'utilisation des tests génétiques, en anglais « *strict prohibition* ». Par rapport à la réglementation précédente, les assureurs ne peuvent en aucun cas prendre en compte l'information des tests génétiques, même si elle est fournie de façon volontaire par les assurés[4]. Le

[1] Pour certaines maladies, ce problème d'anti-sélection associé à la présence des tests génétiques peut être surestimé [4].

[2] Cette régulation est en vigueur au Royaume-Uni, en Allemagne, ainsi qu'en Nouvelle Zélande.

[3] Les Pays-Bas ainsi que la Suisse disposent d'un tel cadre législatif.

[4] C'est notamment la réglementation qui régit les marchés d'assurance santé en France, en Belgique, en Autriche, en Italie, en Israël et en Norvège.

risque de discrimination est alors totalement neutralisé, mais les phénomènes d'anti-sélection peuvent venir entacher le bon fonctionnement des marchés d'assurance santé.

Conclusion

Il n'est pas aisé de déterminer *a priori* quelle est la régulation la plus appropriée de l'information véhiculée par les tests génétiques. Dans deux articles récents [5, 6], il est révélé à partir d'un cadre d'analyse raisonnable que la régulation de type « *disclosure duty* » peut dominer les autres régulations mentionnées. Néanmoins, il est important d'être en mesure de corroborer dans des cadres d'hypothèses plus souples ce résultat, afin d'en garantir sa robustesse.

Par ailleurs, il est important de souligner qu'en dépit de la tension évidente entre les phénomènes d'anti-sélection qui peuvent émerger et/ou se renforcer sur les marchés d'assurance santé, et l'inefficacité que génère la discrimination des risques, il ne faut pas interpréter les deux premières régulations mentionnées au cours de cet article comme un parti pris en faveur des assureurs et, à l'inverse, les deux dernières comme une protection des assurés qui irait à l'encontre des intérêts des assureurs. Les tests génétiques réduisent indéniablement la taille du voile d'ignorance qui sépare assurés et assureurs [7]. Néanmoins, il convient de rappeler que les phénomènes d'anti-sélection qui peuvent émerger ou s'accentuer de par la présence des tests génétiques se répercutent *in fine* sur les assurés. ◊

SUMMARY

Genetic testing, prevention and health care insurance markets

Since this special issue of *medecine/sciences* is devoted to personalized medicine, it seems unnecessary for two economists to summarize or discuss, from a medical perspective, recent advances in genetic research. We rather focus on the consequences of improved genetic testing on the health insurance market, on how this market may be affected and on the degree of coverage offered to consumers according to the regulations implemented. More precisely, we first study the value of the information conveyed by genetic tests and we then decompose this value into several components according to the regulations implemented in various health insurance markets. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Hirshleifer J. The private and social value of information and the reward to incentive activity. *Am Econ Rev* 1971 ; 61 : 561-74.
2. Collins F. *The language of life: DNA and the revolution in personalized medicine*. New York : Harpers Collins Publishers, 2010.
3. Bardey D, De Donder P. Genetic testing with primary prevention and moral hazard. *J Health Econ*2013 ; 32 : 768-79.
4. Hoy M, Orsi F, Eisinger F, Moatti JP. The impact of genetic testing on health care insurance. *Geneva Papers on Risk and Insurance* 2003 ; 28 : 203-21.
5. Barigozzi F, Henriet D. Genetic information: comparing alternative regulatory approaches when prevention matter. *J Public Econ Theory* 2011 ; 13 : 23-46.
6. Crainich D. *Self-insurance with genetic testing tools*. Working paper. LEM, 2013.
7. Geoffard PY. Assurance maladie : la gestion du risque long. *Rev Econ Polit* 2000 ; 110 : 457-82.

TIRÉS À PART

D. Bardey

Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois → avec les articles de référence de m/s
Chaque jour → sur www.medecinesciences.org

edp-kiosk NOUVEAU SERVICE

Lisez votre magazine où et quand vous voulez que ce soit sur votre PC ou sur votre tablette

- Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.
- Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.

Vous voulez en savoir plus ?
Rendez-vous sur le site internet

www.medecinesciences.org

OUI, je m'abonne aux 10 numéros/an de *m/s*

Nom/Prénom : .....

Société : .....

Adresse : .....

.....

CP : ..... Ville : .....

Email (obligatoire) : .....

❍ Je joins mon chèque de règlement (Libeller votre chèque à l'ordre d'EDP Sciences)

❍ Je règle par CB (paiement en ligne sécurisé sur site cf. section « abonnements »)

❍ Je souhaite recevoir une facture

Abonnement		France	UE	Reste du monde
Particuliers (prix TTC)	P + E	❍ 230 €	❍ 312 €	❍ 312 €
	E	❍ 137 €	❍ 137 €	❍ 135 €
Institutions (prix HT)	P + E	❍ 528 €	❍ 644 €	❍ 668 €
	E	sur devis		
Étudiants*	P + E	❍ 122 €	❍ 172 €	❍ 194 €
	E	❍ 81 €	❍ 81 €	❍ 79 €
Enseignants*	P + E	❍ 152 €	❍ 262 €	❍ 282 €
	E	❍ 108 €	❍ 108 €	❍ 107 €

HS2/14

P + E : Papier et Électronique
E : Électronique

* joindre un justificatif

une publication du groupe edp sciences

À retourner à : **EDP Sciences - Service abonnement**
17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtaboeuf - 91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : +33 (0)1 69 18 75 75 - Fax : +33 (0)1 69 86 07 65 - abonnements@edpsciences.org

m/s médecine/sciences
NOVEMBRE 2014

2e Colloque de l'ITMO Santé publique

Médecine « personnalisée » et innovations biomédicales

Enjeux de santé publique, économiques, éthiques et sociaux

Portail Epidémiologie France
Health Databases

UN PORTAIL COLLABORATIF EN ÉPIDÉMIOLOGIE

- **Un projet porté par l'Institut Thématique Multi-Organismes Santé Publique (ITMO Santé Publique) d'AVIESAN (Alliance pour les sciences de la VIE et la SANTÉ)**
- **Un catalogue qui décrit les principales bases de données personnelles en santé en France**
- **Un accès unifié à des informations actualisées en langue française et anglaise**
- **Un site web simple d'utilisation et performant**

NOUVEAUTÉ : ONGLET ESPACE DE MUTUALISATION AUTOUR DES COHORTES

aviesan **ITMO Santé publique**

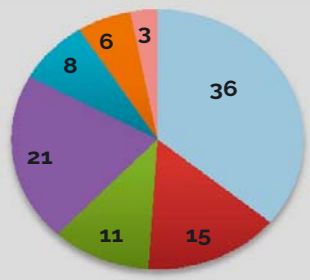
POURQUOI UN PORTAIL ?

- Pour favoriser la mise à disposition d'informations et la transparence des données de santé auprès des professionnels de santé et du grand public
- Pour optimiser le repérage thématique des données et des compétences existantes et améliorer la visibilité de l'expertise française dans ce domaine, au niveau national et international
- Pour contribuer à la coopération entre équipes, favoriser les partenariats et stimuler la génération de nouveaux projets de recherche
- Pour renforcer la qualité de la recherche

CONTENU DU PORTAIL

627 bases de données en ligne sur le portail*

Répartition en %

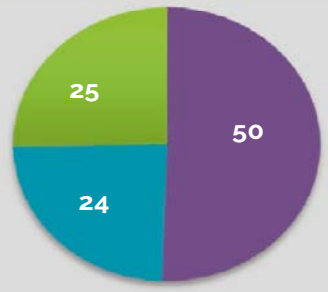


- Cohortes
- Etudes longitudinales (hors cohortes)
- Enquêtes cas-témoins
- Etudes transversales non répétées (hors enquêtes cas-témoins)
- Etudes transversales répétées (hors enquêtes cas-témoins)
- Registres de morbidité
- Bases médico-administratives pertinentes pour la santé

*Juillet 2014

Type de financement des bases de données recensées*

Répartition en %



- Public
- Privé
- Mixte

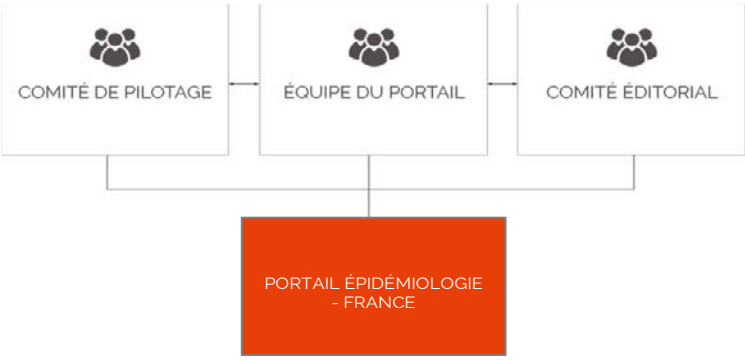
PARTENAIRES

Sous l'égide du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), le portail « Épidémiologie–France » est né d'une collaboration entre :

- **AVIESAN** dont l'**Inserm** qui est l'opérateur du projet
- Le **Ministère de l'économie** (Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services)
- Le **Ministère de la Santé** (Direction Générale de la Santé)
- Le **Leem** (Les entreprises du médicament)

GOUVERNANCE

- Comité de Pilotage paritaire public/privé (supervision du projet)
- Comité Éditorial (qualité de la publication)
- Equipe du portail (réalisation du projet)



http://epidemiologie-France.aviesan.fr