

## Enjeux éthiques de la recherche en médecine prédictive

Antoine Magnan, président du CNCR

Assemblée Nationale, 16 mai 2018

Merci Madame la Présidente. Mesdames et Messieurs les députés je m'appelle Antoine Magnan, je suis Professeur de pneumologie à l'Université de Nantes et j'interviens ici en tant que président du Comité National de Coordination de la Recherche, qui est l'instance nationale de représentation de la recherche des centres hospitaliers publics.

J'aborderai donc essentiellement les questions éthiques posées sur le terrain par la recherche sur le génome en ce qu'elle concerne la recherche en médecine prédictive, qui représente un des enjeux majeurs de santé publique à venir.

Quel est le contexte ? Jamais dans notre histoire l'espérance de vie n'a été aussi longue. Une conséquence de cette réalité est l'augmentation de la prévalence des cancers et des maladies chroniques dans les années qui viennent et par conséquent une augmentation exponentielle des dépenses de santé, que notre société ne pourra pas assumer sans un changement drastique des modèles de prise en charge.

Une **prévention** efficace de ces maladies serait probablement une réponse à ces enjeux historiques. C'est peut-être une révolution médicale sans précédent depuis le XVIIIème siècle qui est attendue : en se concentrant plus sur le bien être que sur la maladie, plus sur le sujet bien portant que sur le malade, il s'agit de renverser la médecine et l'idée même que l'on se fait du soin.

Cette nouvelle médecine est actuellement désignée sous plusieurs appellations plus ou moins synonymes et plus ou moins justes : médecine personnalisée, médecine systémique, médecine prédictive, médecine de précision, médecine génomique ou enfin médecine 4P pour prédictive, préventive, personnalisée et participative. Le terme de médecine renversée, qui considère le sujet bien portant et non plus seulement le sujet malade, rend compte de la rupture proposée.

Encore faut-il élaborer ces stratégies de prévention, ce qui est un premier niveau de recherche, puis démontrer leur efficacité, c'est-à-dire la réalité de leur pouvoir préventif, ce qui représente un deuxième niveau de recherche, et aussi démontrer que leur coût est acceptable, soit un troisième niveau de recherche.

Ainsi peut-on dire avec force que la médecine 4P ne verra le jour véritablement qu'avec le 5<sup>ème</sup> P de la Preuve de son intérêt médical et économique, et donc à l'issue d'un effort de **recherche** considérable.

De quoi s'agit-il concrètement ?

Un premier pan de la médecine renversée concerne les données de santé. La saisie structurée, systématisée et numérisée des données cliniques, biologiques, fonctionnelles ou d'imagerie, au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation, va permettre de disposer d'entrepôts de données bien plus fines et pertinentes que celles dont nous disposons déjà au sein du SNDS, le système national des données de santé, avec notamment le SNIIRAM le PMSI et les causes de décès. Il s'agit d'obtenir des cohortes en vie réelle, non biaisées, où les comorbidités sont présentes, construites au fil du suivi des patients... ou des personnes bien portantes.

Le deuxième pan concerne l'utilisation de l'information portée par les acides nucléiques. Le séquençage à très haut débit des acides nucléiques est devenu très peu cher et de plus en plus fiable. Il s'agit du séquençage du génome, bien entendu, mais aussi des produits du génome (transcriptome), et des modifications du génome au fil du temps. A partir du moment où l'espace-temps est introduit avec la possibilité de séquencer l'ARN messager des cellules sanguines ou de certains tissus à plusieurs dates (selon l'âge, selon l'évolution d'une maladie par exemples...), les données obtenues deviennent rapidement massives, mais leur intégration par rapport au temps devient possible, individu par individu.

Si on combine les données des cohortes en vie réelle avec les données du séquençage, ainsi que leur variation au fil du temps, on peut théoriquement obtenir des marqueurs prédictifs de maladies futures ou de l'évolution de maladies déjà présentes. Si à ces données on ajoute un troisième pan constitué des données de l'exposome (exposition aux polluants et

allergènes, alimentation, mais aussi habitudes de loisirs, sportives ou de consommation, données délivrées en permanence sur les réseaux sociaux, etc...), on parvient à une modélisation des maladies auxquelles on s'intéresse dans le temps et dans son environnement, mais aussi une modélisation de leurs interactions entre elles chez un même individu, et au maximum à une modélisation de l'individu lui-même dont on peut, grâce à l'intelligence artificielle, créer un avatar numérique.

On passe ainsi de l'analyse d'une population atteinte d'une même maladie (qui permet déjà de réaliser des prédictions et détecter des biomarqueurs) à l'analyse d'un sujet individualisé comparé à tous les autres : il n'y a alors plus de malade au sens nosologique de Claude Bernard, mais un ensemble de trajectoires individuelles. En regroupant des trajectoires semblables on retombe sur les maladies, mais les maladies fréquentes éclatent en de multiples maladies rares, induisant ainsi autant de prises en charge différentes.

Dans cette vision maximaliste chaque individu est comparé à tous les autres, parmi lesquels certains lui ressemblent, dont l'évolution est connue et dont la trajectoire permet de prédire celle de ce propositus: c'est le fondement de la médecine de précision.

Est-ce que cela sera possible ? A ce stade, chacun oscille probablement entre un scepticisme absolu (« ça ne marchera jamais », « ce n'est pas possible », « nous n'aurons pas les moyens »), à une confiance béate en la science et la technique. La vérité est probablement quelque part entre les deux, et nous le saurons dans quelques années. Le plan France génomique 2025 apportera un certain nombre de réponses, c'est certain.

Avant de considérer que cette médecine renversée est bien le nouveau paradigme, avant de mettre en œuvre la médecine prédictive, c'est la recherche en médecine prédictive qui doit être conduite, en considérant les trois niveaux de recherche décrits précédemment : quels sont les marqueurs de prédiction pertinents ? Comment les modifier de façon efficace pour être préventif ? Quel est le modèle économique ?

Ainsi, avant une nouvelle médecine, c'est une nouvelle recherche clinique qui doit s'envisager.

Et dès lors, si mes données doivent être utilisées à des fins de recherche, le consentement éclairé est de mise, mais A QUOI EST-CE QUE JE CONSENS ?

Je consens à « Faire Cohorte ».

Cela veut dire qu'en même temps que je m'inscris dans un parcours de soins, ou, s'agissant de prévention, dans un parcours de santé, je m'inscris dans un parcours de recherche.

A la fois mes données vont être comparées à celles de tous les autres, ce qui me permettra (un jour) d'avoir des informations sur ce que je vais devenir et obtenir une prise en charge adaptée, et à la fois mes données vont grossir la cohorte à laquelle un sujet suivant qui me ressemble sera comparé : les actions de soins et de recherche se confondent puisque c'est la même action de recueil de données qui participe aux deux.

Mon action est alors à la fois individuelle (je me soigne) et collective (je participe à la recherche). Jusqu'à présent les deux actions de soins et de recherche étaient distinctes. Elles ne le peuvent plus.

Cela change profondément le sens du consentement éclairé et soulève plusieurs questions pour le législateur.

Où vont mes données ? A qui appartiennent-elles ? Qui les utilise ? Combien valent-elles ? Qui les paie ? A qui ? Comment les protéger ?

Quelle est la sécurité qui les entoure ? L'anonymisation est bien sur possible, mais si les données d'un individu sont porteuses d'une prédiction importante il faut que le volontaire puisse en être informé.

Une autre question est celle de la compétence du sujet participant demain à la recherche biomédicale : chacun est-il capable d'y participer ? Est-ce qu'une formation des patients (on parle « d'universités des patients ») ne serait pas nécessaire ? Et si seulement certains sujets « volontaires » « éclairés » participent à la recherche, n'est-ce pas biaiser les données, aux

dépens de celles qui proviendraient par exemple de milieux sociaux moins favorisés, induisant alors un creusement des inégalités ?

Une autre question est : Qui est le dépositaire du consentement ? Qui le recueille ? Jusqu'à présent c'est un médecin, investigateur. Mais la médecine prédictive déplace la relation soignant-soigné vers une relation prévenant-prévenu. Le métier de prévenant, qui n'est pas forcément un médecin ni un infirmier, reste à inventer. Ce prévenant pourrait-il recueillir le consentement ? Probablement mais dans un cadre législatif clair, par exemple pour que le prévenant ne soit pas un serveur internet.

Quant à la condition de « prévenu », elle ouvre le champ de questions éthiques nouvelles qui dépassent le périmètre de la recherche en allant sur les questions éthiques posées par la médecine personnalisée elle-même, mais où la recherche se retrouve : ai-je le droit de dire non à une action de prévention que l'on me « propose » ? Ai-je le droit de refuser de connaître mes facteurs de risques ? Est-ce que je peux dire non à ma participation à une recherche qui peut me faire connaître ces facteurs de risque ? A une recherche visant à démontrer l'efficacité de telle ou telle mesure préventive ? A l'inverse est ce que je peux exiger de connaître ces prédictions, par nature toutefois incertaines ?

Pardonnez-moi d'avoir probablement un peu dépassé le strict champ de la recherche en allant sur le soin, mais c'est probablement l'illustration de la consubstantialité du soin et de la recherche dans la médecine du XXIème siècle.

Je vous remercie.

## Références

1. Avis N 124 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit.
2. Ducournau P. et al. Tests génétiques en accès libre sur internet, Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. Médecine Science 2011, 27 : 95-102

3. Lettre de la FSSCR du 10 février 2018. Demande d'audition dans le cadre de la révision des lois de bioéthique. Conseil d'Administration de la FSSCR.
4. Delfraissy JF et Kahn A. Synthèse des échanges réalisés lors de l'atelier « Examens génétiques et médecine génomique » du CCNE dans le cadre des états généraux de la Bioéthique. Paris – 4 mai 2018