UNHPC
Union Nationale Hospitalière Privée de Cancérologie
www.unhpc.org

La médecine personnalisée, la recherche, le pouvoir, l'argent, les métiers et les brevets...

Cette semaine, entre autres…

La chronique de l'UNHPC 13/16
Lundi 22 avril 2013

Recherche et médecine personnalisée

- Médecine personnalisée et cancer : une publication de l'IGR
- Les propositions du livre publié par l'IGR
- Brevatibilité du vivant

Mots types : Myriad Genetics - G. Vallancien - CISS - Patients - Baromètre - IRDES - Productivité - T2A - Génétique moléculaire - Recherche - Soins - Innovation - Financement - USA - Cour suprême
Auteur : G. Parmentier
Abonnement / désabonnement : unhpc-vd@wanadoo.fr

On a attendu longtemps, mais il semble que nous y sommes. Les réflexions et les propositions pour le nouveau Plan Cancer commencent à foisonner. Nous continuerons à signaler ici celles qui sont publiques. Ainsi cette semaine l'**IGR** a fait paraître un ouvrage important sur la notion de **médecine personnalisée**.(1) La focale privilégiée est celle du financement de l'innovation, mais, en fait, les sujets abordés vont beaucoup plus loin. Ils sont importants. Le livre l'est donc aussi. Les propositions développées sont nombreuses, mais il nous semble qu'elles sont trop consolidatrices du système mis en place depuis quelques années et de ses effets pervers, pas assez innovantes pour rejoindre l'objectif proclamé "*améliorer l'accès des malades à l'innovation thérapeutique*" ou pour développer les conditions organisationnelles nécessaires. Cela vaut débat et nous consacrerons donc la plus grande part de cette chronique à cet ouvrage.

Lundi dernier la Cour suprême des Etats-Unis se saisissait de l'affaire des brevets de **Myriad Genetics**. Voilà bien un sujet important. Et pourtant, cette fois-ci, personne ne semble s'en soucier en France. Il fallait donc s'y arrêter un peu.

Du coup la place nous manque pour évoquer d'autres éléments qui ont fait l'actualité. Citons parmi eux :

- Les réflexions de Guy Vallancien qui, sur son blog, continue à approfondir la question du rôle des médecins(2).
  "*De l'art médical nous évoluons jour après jour vers l'industrie des soins qui bouleverse le rôle et la place du médecin dans la société.* ***S'inscrire dans une chaîne de production sanitaire*** *devient un impératif qui génère la crainte de voir le rapport personnel au malade être gommé sur l'autel des normes et de la sécurité. […] Tant que la profession persistera dans le schéma traditionnel du médecin à tout faire, payé sur la base d'actes simples qui pour la plupart peuvent être réalisés par d'autres professionnels, aucune remise en perspective d'une médecine portant les fondamentaux de la pratique de demain ne germera.*"
- Le très intéressant "**Baromètre 2013 des droits des malades**" publié par le Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS).(3) "*Les relations des Français avec leurs médecins semblent toujours de qualité. Parmi les sources d'information testées, les sondés accordent prioritairement leur confiance en matière de*

santé au médecin traitant puis au médecin spécialiste". Utile rappel, si besoin était, que le fondement d'une bonne médecine, au-delà de la compétence et du professionnalisme nécessaires, reste le colloque singulier et le rapport de confiance entre le malade et son médecin.

- La première que constitue le document de travail publié par l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) : "**Activité, productivité et qualité des soins des hôpitaux avant et après la T2A**".[4] Il y a longtemps que nous regrettons ici le retard de la France en matière d'étude et de suivi de la productivité hospitalière. Comment ne pas se réjouir en conséquence de cette étude ?
  Les auteurs nous disent avoir "*calculé de manière systématique une série d'indicateurs classiques et proposé des indicateurs originaux de la production, de la productivité et de la qualité des soins fournis par les établissements de santé*." Un travail nécessaire, utile, sur lequel nous serons certainement amenés à revenir et qui ne devait pas passer inaperçu cette semaine…

Un livre important sur "Médecine personnalisée et cancer"

L'IGR[5] a fait paraître cette semaine un livre important. Il a pour titre "**Médecine personnalisée et cancer - organiser et financer l'accès à l'innovation**"[6].

Il est structuré en cinq parties :

I. Le contexte général du financement de l'innovation en cancérologie
II. La médecine personnalisée, un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer
III. L'accès aux médicaments innovants
IV. Le financement de l'innovation en médecine personnalisée
V. Propositions

Dès le début, dans la préface d'Alexander Eggermont[7] ou dans l'avant-propos de Gilles Vassal[8] on s'étonne de certaines affirmations un peu rapides et manquant de recul critique. Citons cette phrase par exemple : "*Grâce aux efforts structurés consentis, la priorité donnée à l'accès à l'innovation par le soutien à la recherche clinique et à la découverte de nouvelles thérapies s'est traduite dans les faits par une augmentation de 63 % du nombre de patients inclus dans des essais cliniques en cancérologie entre 2008 et 2011 (de 21.745 à 35.390 patients)*"[9]. On y présente comme un succès ce qui est en fait un échec du Plan Cancer : la majorité des patients étant dans les CH[10] et dans les cliniques, la décision de prendre les moyens nécessaires pour développer les inclusions dans les essais cliniques n'a, de façon délibérée, pratiquement pas été mise en œuvre et, en conséquence, à part dans quelques équipes remarquables, les taux des inclusions de patients pris en charge en CH ou en cliniques n'ont pas cru à la hauteur des espérances ou des objectifs du Plan Cancer.

Il faut pourtant aller plus loin. "*Les thérapeutiques moléculaires « ciblées » s'imposent comme une innovation majeure et une formidable source d'espoir en cancérologie.*"[11] Là est le thème central. Une multitude de propositions sont développées. Nous en reprenons la majorité ci-dessous. C'est l'intérêt majeur de ce livre. Ces propositions méritent d'être connues et discutées.

Ce livre nous semble hélas trop marqué par ses origines. Le risque pour nous est qu'il soit utilisé pour ce pour quoi il est sans doute fait : préparer le nouveau Plan Cancer. C'est un risque car si beaucoup de propositions sont intéressantes et si certaines sont novatrices et méritent d'être reprises et travaillées, au total, elles font système au profit de l'organisation coûteuse et inégalitaire en place. Le secteur libéral, comme d'ailleurs les hôpitaux généraux, n'existe pratiquement pas dans la réflexion des auteurs. On voit donc le risque : que ces propositions bien construites soient prises comme l'ensemble de référence sur les sujets abordés. Ainsi la politique ouvertement partisane de l'INCa[12] perdurerait lors du prochain Plan Cancer. Sous prétexte de progrès, d'innovation, de recherche, on continuerait à exclure à grands frais… La phraséologie sur les patients continuerait d'être aussi un voile jeté sur le maintien de privilèges et d'une culture de pouvoir et de captation de l'argent public au profit de quelques-uns.

Illustrons :

"*Afin d'encourager ces innovations aux bénéfices des malades dans une logique d'accès équitable et pérenne, il nous semble essentiel d'encourager des attitudes responsables et efficientes de la part de l'ensemble des acteurs*".[13] Très belle pétition de principe, mais hélas, nous l'avons dit, rien ou presque à propos de ceux qui prennent en charge et diagnostiquent la très grosse majorité des patients, l'ACP[14] libérale, les CH et les cliniques !

Cette absence frappe aussi dans ce genre d'affirmation, pourtant intéressante : "*La question qui se pose aujourd'hui est de savoir comment promouvoir un accès large et durable aux innovations en cancérologie, en respectant la dynamique des acteurs de cette innovation : les établissements de santé et leurs unités de recherche clinique et fondamentale, les entreprises de diagnostic et les laboratoires pharmaceutiques, les autorités de santé et les financeurs et enfin les patients et leurs associations.*"[15]

La connaissance de "la ville", comme on dit, est faible et les rares propositions qui sont faites sur ce secteur le sont donc aussi : "*Thérapies moléculaires ciblées disponibles en ville en prescription orale : le respect des protocoles et notamment ceux qui sous-tendent la réalisa-*

tion effective des tests dans le cadre du bon usage, mérite d'être renforcé. Ce qui suppose une mise à jour régulière des référentiels de bon usage (RBU) afin d'éviter des transferts de charges injustifiés de l'hôpital vers la ville."[16]

Parfois on a l'impression d'une relecture insuffisante car certains passages paraissent contradictoires ou trop confus. Prenons deux exemples où une proposition intéressante est amalgamée à une considération surprenante et un exemple de contradiction.

- "*Idéalement, la mise en place d'un forfait par pathologie permettrait d'encadrer le coût des thérapies innovantes et des combinaisons de traitement. D'un point de vue pratique toutefois, cette solution apparaît complexe à mettre en œuvre du fait de la multiplicité des acteurs engagés dans l'acte de soin et de la difficulté à déterminer la part revenant à chacun. De plus, un cadre trop contraignant pourrait constituer une limite à l'effort d'innovation ; argument évoqué par ailleurs par les industriels dont les centres de décision se situent majoritairement à l'étranger*".[17] Oui pour la complexité, mais pourquoi préjuger d'un cadre "*trop contraignant*" lorsqu'on met en place un forfait qui permet initiatives et innovations à la mesure de son étendue ? Que viennent faire les industriels ici ?…
- "*Il serait utile que des études prospectives envisagent une adaptation du modèle du roaming au financement du traitement et de l'innovation en cancérologie. Après tout, les opérateurs téléphoniques, initialement réticents à l'adoption de ce système, se sont adaptés à cette nouvelle logique du marché et les volumes de télécommunication se sont envolés.*"[18] L'idée de travailler ce que pourrait donner le modèle du roaming[19] dans le système de santé est très intéressante et certainement féconde, mais elle est énoncée au sein de réflexions sur la régulation et la terminer en s'appuyant sur "*l'envol des volumes*" paraît aussi surprenant que mal à propos… Ce serait même suffisant pour fermer la porte à toute réflexion de la part de nos Tutelles !
- "*Garantir le bien-fondé de la brevetabilité de ces tests diagnostiques par une sensibilité et une spécificité incontestables et ainsi d'éviter les écueils issus des brevets BRCA1/ BRCA2*".[20] Justement, nous le voyons encore cette semaine avec la saisine de la Cour suprême aux Etats-Unis, il y a débat. Nous y reviendrons ci-dessous. En France la lutte contre les brevets de Myriad Genetics est partie, entre autres, de Gustave Roussy dont les dirigeants, justement, contestaient le "*bien fondé*". Les choses auraient-elles évolué à ce point au sein des équipes de Gustave Roussy ? BRCA1/ BRCA2 de Myriad Genetics poserait problème mais pas la mutation JAK2 identifiée par Gustave Roussy ? Curieuse contradiction… Ou alors manque de recul par rapport à la culture hospitalière française qui condamne le "profit" mais s'accommode très bien du "surplus"[21] ?…

On le sait, l'anatomocytopathologie est devenue, après d'autres, le lieu central des luttes de pouvoir et de captation des marchés. Ces aspects n'apparaissent pas. L'analyse est donc biaisée. On est dans le monde clos des établissements privilégiés. Cela n'empêche pas de faire du bon travail et cela n'empêche pas de faire des propositions intelligentes, novatrices et utiles. Mais cela les limite aussi et cela ne corrige en rien les effets pervers et coûteux de la politique de structuration mise en place sur ces sujets depuis quelques années.

De ce point de vue on peut regretter que les auteurs de ce livre soient si peu critiques, qu'ils n'aient pas pu ou voulu prendre le recul nécessaire. Rien, par exemple, sur le gâchis financier des tumorothèques et sur l'absurdité de la congélation systématique. Rien sur leurs résultats désastreux puisque, au total, seule une très petite proportion des prélèvements est exploitable Rien sur l'interdiction du fait de l'INCa d'une plateforme de génétique moléculaire proposée par 115 pathologistes libéraux qui, à elle seule, représentait quelque 20 % du potentiel national et permettait de restructurer cette spécialité. Rien sur les conflits d'intérêts. Rien sur les détournements d'argent public sous prétexte de facturation des PHN[22]. Par contre les auteurs se plaignent de la pénurie de pathologistes alors qu'on sait que ce sont les différences faramineuses de productivité selon les statuts qui créent cette pénurie artificielle.

On le sait, ou on le pressent, les techniques dites "omiques" (génomique[23], protéomique, métabolique, transcriptomique, épigénomique…) vont bouleverser la médecine et ses métiers. Ces évolutions ne sont que très peu évoquées. C'est pourtant de notre capacité à les anticiper, à les organiser que dépend en large part notre capacité à maîtriser l'efficience de notre système. De ce point de vue si l'importance de l'arrivée de la bio-informatique et des biostatisticiens est bien soulignée, on regrette que la réflexion ne porte pas plus sur la question de savoir qui et comment se fera l'intégration de toutes ces données concernant le patient. C'est sans doute de nouveau la question du rôle des pathologistes qui est posée. Qui mieux qu'eux pourra produire les synthèses compréhensibles par tous et nécessaires à une bonne et efficiente prise en charge ? Attention à la réduction de la médecine personnalisée à la mode de la molécule pourvoyeuse de vérité absolue. Le pathologiste libéral comme hospitalier est en train de se faire déposséder de son diagnostic au profit du diagnostic dit "moléculaire", ce qui est un abus de langage car, aujourd'hui, dans la quasi-totalité des cas, les techniques moléculaires ne permettent aucun diagnostic, elles ne font que le compléter. Pour autant l'introduction de toutes ces techniques nouvelles, et en particulier les nouveaux "tests compagnons", dans la CCAM-ACP[24] est une priorité. Mais l'histoire de l'ACP est une histoire de poupées russes : macroscopie, histologie, cytologie, molécules, protéines, gènes… La complexité s'accroît mais tout s'emboîte à condition d'avoir un lieu, une capacité d'intégration. Comme l'écrivait récemment un pathologiste à son député : "*Le pathologiste, situé à l'interface entre la clinique, la radiologie et la biologie, est au centre du diagnostic et des décisions thérapeutiques. Dans le cadre du futur DCC*[25]*, une synthèse diagnostique semble indispensable pour éviter des données médicales éclatées entre de multiples intervenants. Il est souhaitable que se*

développe ainsi le concept de « pathologie intégrative »[26] *permettant un diagnostic cancérologique intégré (regroupant, dans un même compte rendu informatisé et transmissible et requettable, identifiant patient, éléments cliniques, étude macroscopique, histologique, immunohistochimique et aujourd'hui moléculaire).*" Ce sont, entre autres, ces perspectives qui manquent à ce livre. Organisation, articulation et évolution des métiers sont des questions centrales pour le développement de la médecine personnalisée, pour son articulation avec la recherche y compris quand elle est "translationnelle".

Mais répétons-le, ce livre demeure un livre important et le moment de sa sortie le rend encore plus important car il sera sans doute influent. Il faut donc le lire et le discuter. "*On ne fera pas l'économie d'une réflexion sur la place à donner à la médecine personnalisée dans notre société humaine, à commencer par le domaine de la cancérologie*."[27] Ce livre, malgré ses limites, y contribue. Même si la focale est un peu courte, "*le développement de la recherche translationnelle se présente donc comme une opportunité pour repenser le financement de la recherche en cancérologie*" et, au delà, d'une bonne part de l'organisation de la cancérologie.[28] A nous d'y contribuer, malgré le jeu des pouvoirs en place, afin que le système gagne en cohérence et en efficience.

Les propositions de ce livre

Compte tenu de l'importance potentielle de ce livre, nous avons essayé de formaliser les principales propositions qu'il contient. Ces extraits sont tous repris du chapitre V "Propositions" et de la Conclusion qui clôture l'ouvrage. Il nous a semblé utile de les présenter sous forme de liste afin de faciliter leur approche et de mieux susciter leur discussion.

I - Améliorer l'accès aux médicaments innovants

- Engager un travail d'amendement de la Classification internationale des maladies (actuellement **CIM-10** de l'OMS), afin de mieux prendre en compte le nouveau démembrement des cancers en fonction des biomarqueurs génétiques, au fur et à mesure de leur découverte. p. 131
- Concentrer les essais cliniques précoces (**phase I**) sur un nombre limité de centres experts (cinq ou six au niveau national). p. 132
- Favoriser un **engagement minimum** (supérieur à 50 % du temps professionnel) aux cliniciens participant à ces essais pour assurer un bon niveau de qualité des essais ainsi qu'un suivi efficace. p. 132
- Favoriser le recueil d'informations d'ordre oncogénétique à partir de tests biomarqueurs réalisés en dehors des centres de référence dans le cadre de larges **études post-AMM**, notamment conditionnelles. Le financement de ces études pourrait être mixte entre l'Assurance maladie et les industriels concernés, par exemple dans le cadre de contrats de partage de risque ou de paiement au résultat. p. 132
- Mettre en place des accords contractuels de **paiement au résultat** ou de partage s'appuyant sur des indicateurs cliniques d'efficacité (individuels ou populationnels, comme le nombre de mois de survie sans progression par exemple). p. 133
- Rendre obligatoires en primo-inscription les **analyses médico-économiques** de type coût-efficacité ou coût-utilité dans les dossiers médico-techniques et économiques d'évaluation d'une nouvelle thérapie ciblée contre le cancer (soumise à la Commission de la transparence et au CEPS). p. 133
- **Liste en sus** : une radiation au fil de l'eau des anticancéreux « génériqués » s'impose. […] L'aménagement des GHM pourrait être envisagé dans certains cas spécifiques pour éviter une modification inappropriée des pratiques. p. 134
- Encourager la recherche de **biomarqueurs rétrospectifs** pour les médicaments déjà enregistrés, afin d'en proposer une application nouvelle ou plus spécifique à certaines populations cibles. p. 135
- Développer la **valorisation des biobanques**, initiée dans le cadre de plateformes hospitalières de génétique moléculaire sur la base de partenariats avec les industriels du médicament et du diagnostic. Cette option pourrait en effet entraîner un financement par projet d'études rétrospectives pour l'identification et la validation de nouveaux biomarqueurs et permettrait d'optimiser le panier des molécules connues déjà tout à fait significatif. p. 135
- Ecarter les **situations trop captives** et les coopérations trop étroites avec un seul partenaire industriel où un médicament serait alors captif d'un seul test, afin de ne pas restreindre l'accès au test. p. 136
- Eviter désormais les situations dans lesquelles le médicament est remboursé alors que le **test** diagnostic associé n'est pas encore inscrit à la nomenclature ou sur la liste AHN ou encore, qu'un test diagnostic soit validé sans qu'un médicament ciblé y soit associé. p. 136
- Sortir du système actuel de *Value Based Pricing* (prix du médicament fixé sur la base de la valeur perçue/apportée par ce traitement) pour mieux tenir compte de la capacité à payer des systèmes d'assurance maladie (appelée *affordability*). Pour infléchir l'actuel modèle de *pricing* des industriels du médicament, il serait possible d'instaurer un **prix maximum acceptable** par année de survie supplémentaire, suffisant pour rémunérer l'innovation. p. 136
- Concevoir le financement de l'innovation sur les bases d'une réflexion prospective à partir du **modèle de roaming**. […] Ce modèle de concurrence encadrée nous semble transposable aux établissements accueillant des patients atteints de cancer. p. 136

II - Développer la connaissance et l'utilisation des biomarqueurs

- Envisager d'instaurer un **seuil** minimum annuel d'activité par catégorie de biomarqueur pour éviter l'épar-

pillement des tests et optimiser les coûts de traitement. p. 138

- Le mode de financement des plateformes doit évoluer. Nous proposons qu'aux **forfaits** unitaires par test soient substitués des tarifs dégressifs en fonction des volumes de tests réalisés p. 138
- Réfléchir à un mécanisme de **marge calculée**, afin de permettre un renouvellement rapide des actifs par des investissements dans des plateformes technologiques renouvelées. p. 139
- À moyen terme, les **plateformes** de génétique moléculaire pourraient devenir des centres experts dans le traitement de tests spécialisés pour diverses familles de pathologies et participer à des sujets de recherche s'étendant au-delà de la cancérologie. p. 139
- Pour faire face à une pénurie de **spécialistes** dans le domaine de la biologie moléculaire (analyse des tests génétiques, ouvrir la formation aux métiers de la biologie moléculaire à d'autres professionnels de santé. p. 139
- Sans perdre la souplesse pragmatique de la **liste hors nomenclature**, il conviendrait de formaliser davantage les critères d'inscription sur cette liste. p. 140
- Pour faciliter l'évaluation d'un nouveau test, il serait utile d'ouvrir la procédure de dépôt d'un dossier de demande de **création d'acte** aux industriels du diagnostic. p. 140
- Une **valorisation** plus importante des biobanques ou tumorothèques nous semble indispensable. p. 140
- Centraliser les **échantillons** au niveau régional. p. 141
- Créer un **standard de qualité** pour organiser la logistique de transport et de sécurité des échantillons. p. 141
- Alimenter le financement de la recherche sur les biomarqueurs à partir de la **valorisation des bases de données génomiques** des tumeurs des patients. […] Il s'agit de permettre à chaque structure de soins d'accéder à une tumorothèque géante, aux standards industriels, pour que chaque acteur en retire un progrès dans la connaissance des mécanismes tumoraux et des traitements. p. 141
- Promouvoir la **mutualisation entre biobanques et tumorothèques**, non seulement au niveau national mais également à l'échelle de la planète, afin de créer une base de données d'envergure mondiale. p. 142
- Garantir le bien-fondé de la **brevetabilité** de ces tests diagnostiques par une sensibilité et une spécificité incontestables et ainsi d'éviter les écueils issus des brevets BRCA1/ BRCA2. p. 142

III - Recherche translationnelle : financement et accès

- Clarifier la prise en charge des activités innovantes, situées à la **lisière entre recherche et soins**. Revoir la définition et les étapes de validation des thérapies moléculaires ciblées, en phase 0/phase I. p. 143
- Mettre en place un dispositif d'évaluation spécifique et préalable, afin de statuer sur les modalités de **financement** de ces activités. p. 143
- Passer d'un financement en mode projet à un **financement récurrent** des structures de recherche translationnelle permettrait ainsi de rendre plus durable et plus « continue » l'activité d'innovation en cancérologie. p. 144
- Développer le **cofinancement** récurrent et multiple par et avec les industries de santé. p. 144

Conclusion

- Prix du médicament
  - Il semble toutefois nécessaire de lier ces tarifs de remboursement à la mesure de l'efficacité en vie réelle de ces traitements, par des accords contractuels de paiement à la performance entre industriels du médicament et Comité économique des produits de santé. p. 146
- Evaluer
  - Pour ce faire, des choix clairs en termes d'évaluation médico-économique doivent être faits par la HAS et sa Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). p. 146
- Concentrer
  - De même, il convient donc de continuer à concentrer les moyens et les expertises tout en encourageant leur utilisation efficiente. C'est particulièrement vrai pour les plateformes de génétique moléculaire qui doivent « s'industrialiser » et standardiser leurs processus afin de devenir de véritables plateformes de service à même d'augmenter la qualité des résultats des tests diagnostiques, de diminuer les temps de rendu des examens tout en réduisant les coûts unitaires des analyses. p. 147
- Accélérer
  - Lever l'interdiction faite aux industriels du diagnostic de déposer des dossiers d'évaluation de technologies de santé innovantes auprès des commissions de la Haute Autorité de Santé p. 147
  - Contraindre réglementairement les délais des négociations tarifaires pour les technologies jugées les plus innovantes. p. 147
  - Rendre plus accessibles les médicaments innovants en reconfigurant les essais cliniques, en développant des ATU de cohorte et en organisant le recueil des informations clinico-biologiques liées aux biomarqueurs dans quelques centres de références. p. 147 et 148
- Réorganiser
  - Le modèle de financement de la recherche en cancérologie devrait s'orienter vers un système plus ouvert et intégratif, reposant sur l'interdisciplinarité et sur une conception renouvelée des partenariats publics-privés. p. 148
- Valoriser
  - Valoriser les tumorothèques et leur patrimoine, afin d'enrichir la connaissance du génome tumo-

ral. p. 149

- Clarifier
  - Clarification de la prise en charge des activités innovantes, en termes d'organisation, de tutelle et de financement. p. 149

Breveter le vivant ?

L'attentat de Boston et l'explosion de l'usine texane sont-ils la cause du silence de la presse française sur l'examen, lundi, par la Cour suprême des Etats Unis, du recours contre les arrêts concernant des brevets obtenus pas la société **Myriad Genetics** ?[29] Ces brevets donnent à Myriad Genetics le droit exclusif d'analyser le segment ADN contenant les deux gènes (BRCA1 et BRCA2) dont les mutations sont liées au cancer du sein et de l'ovaire. Elle est donc seule à avoir créé et à exploiter les tests de diagnostic qui en découlent. La question a déjà défrayé la chronique et nous en avions parlé ici même. Plusieurs équipes françaises s'étaient élevées contre ces brevets, en particulier en 2005, et ils ont pratiquement tous été révoqués en Europe.

Aux USA, l'affaire en cours a été portée devant la Cour suprême américaine après plusieurs décisions judiciaires. L'Union américaine pour les libertés civiles (ACLU)[30] s'était jointe à des malades et d'autres organisations en 2009 pour engager la procédure initiale contre Myriad Genetics. En 2010, un juge fédéral de New York avait invalidé sept brevets déposés par Myriad Genetics et protégeant les gènes BRCA1 et BRCA2. Le magistrat avait conclu en substance que ces brevets n'auraient pas dû être octroyés, puisqu'ils portaient sur "*des produits de la nature*" ne résultant pas d'une invention humaine. Une cour d'appel fédérale avait ensuite cassé ces jugements, mais la Cour suprême a rejeté les conclusions de la cour d'appel. Elle est donc en train de réexaminer le cas. On attend sa décision pour juin.

Rappelons qu'un brevet est "*un titre de propriété industrielle qui confère à son titulaire non pas un droit d'exploitation, mais un droit d'interdiction de l'exploitation par un tiers de l'invention brevetée, à partir d'une certaine date et pour une durée limitée (20 ans en général).*"[31]

Les arguments entendus sont devenus classiques.

Myriade souligne dans son argumentaire qu'il a fallu "*des années pour mettre au point le matériel et les méthodes protégés par le brevet. Ces brevets sont le produit de la créativité et l'ingéniosité humaine. Ils permettent de nouvelles et importantes applications pour la santé humaine qui n'étaient pas disponibles auparavant*".[32]

Pour Christopher Hanser, l'avocat de l'ACLU : "*Le système des brevets a été conçu pour encourager l'innovation, pas pour étouffer la recherche scientifique et le libre-échange des idées. Or, c'est bien ce que ces brevets font.*"[33] L'avocat insiste surtout sur le fait que découvrir un gène qui existe dans la nature ne peut s'assimiler à la création de quelque chose de nouveau. Découverte n'est pas invention.

Il faut noter que l'administration Obama semble opter pour cette approche. En effet, dans ses mémoires à la Cour, le Solicitor General (avocat du gouvernement) Donald Verrilli a dit que de l'ADN créé artificiellement peut être breveté, tandis que "*l'ADN génomique isolé, autrement dit non modifié, n'est pas brevetable.*"[34] C'est nouveau et important.

Le débat se déplace aussi sur un autre terrain, celui de savoir si la décision, quelle qu'elle soit, va modifier grand-chose. L'Association for Molecular Pathology[35], par exemple, cite une estimation selon laquelle "*environ 20 % du génome humain est breveté*" et affirme que "*la recherche scientifique a été retardée, limitée ou même arrêtée en raison de préoccupations dues aux brevets sur les gènes.*"[36] Mais le même article cite le professeur Christopher Holman qui conteste à la fois les chiffres et leur portée. De plus, les brevets de Myriad Genetics vont bientôt tomber dans le domaine public… Il semble pourtant que ce genre de discussion fasse plutôt diversion. Le sujet de la brevetabilité du vivant reste, en soi, un sujet fondamental.

Une fois de plus c'est la question de la brevetabilité du vivant qui est posée. On s'étonne que personne ne cherche à faire appel à l'expérience accumulée au cours des siècles sur deux autres sujets qui posent aussi une question d'accessibilité. Toutes les civilisations méditerranéennes ont toujours mis au point et appliqué un droit d'accès à l'eau. Les contrevenants, quels que soient leurs arguments ont toujours été condamnés très lourdement. Le droit d'accès à l'eau ne se discute pas, il est considéré comme un absolu. Il en est de même pour le végétal. L'expérience acquise ici est planétaire. Quelle que soit la société considérée on a toujours eu le droit de faire commerce des semences. Mais le fait d'interdire l'accès à ses semences à quelqu'un sous prétexte qu'il pourrait en faire un usage concurrent a toujours et partout été interdit et lourdement sanctionné. Interdire cet accès serait interdire de faire les croisements nécessaires au progrès génétique. A partir du bon croisement, il faut au minimum 12 ans pour faire un blé certifiable selon les fameux critères "DHS"[37]. Malgré les investissements faramineux que cela suppose, l'accessibilité au matériel génétique des concurrents n'a jamais freiné le progrès, au contraire, elle le nourrit.[38] Mettre en cause cette accessibilité était un tabou absolu jusqu'à ce que dans les années 80 on commence à pratiquer les manipulations génétiques.

Je me permets ici un souvenir personnel. Mes responsabilités de l'époque m'ont amené à participer alors au Congrès mondial des semenciers à San Francisco. Sous une bannière triomphante mais vraie ("*Nous nourrissons l'humanité !*") les officiels se succédaient pour la cérémonie d'ouverture. Le Ministre de l'agriculture du Président Reagan prononçait le discours d'accueil et de bienvenue. Il fit se succéder deux diapositives : l'une montrait un planisphère avec les pays qui souffraient de la faim ou avaient des problèmes avec leur agriculture. L'autre montrait un planisphère des pays qui ne bénéficiaient pas d'un régime démocratique. Faisant remarquer que les deux cartes se superposaient presque il fit un vi-

brant plaidoyer pour la brevetabilité du vivant. "*Si les semences sont brevetées, ces pays dépendront de nous et nous pourrons alors leur imposer la démocratie !*" Les Européens, outrés, ont été confirmés dans leur opposition. Tous les Européens, même les Anglais, souvent alignés sur les positions américaines et les Portugais souvent enclins à suivre les Anglais ! Le monde de l'agriculture se battait pour maintenir les enseignements de sa pratique millénaire, les droits nationaux et le droit international qu'il avait su bâtir.
Oui, on peut s'étonner que ces deux domaines d'expérience, ces deux longues traditions - l'accès à l'eau et l'accès au végétal - ne nous inspirent pas plus pour ce qui est de l'accessibilité au vivant - humain ! D'autres que nous ont une expérience, une culture des traditions, un droit qui pourrait non seulement nous inspirer, mais qui sait, nous motiver sur des questions qui sont fondamentales pour l'avenir.

Mais revenons à notre actualité immédiate. On ne peut préjuger de la décision de la Cour suprême. On peut même s'inquiéter de certains échos de ses délibérations. Comme le souligne par exemple le Washington Post : "*Même les juges normalement sûrs d'eux ont exprimé une certaine inquiétude en rappelant la complexité du droit des brevets et les mystères de la biochimie. Ils ont parlé des introns et des exons qui sont des composantes de gènes, mais ils ont passé plus de temps sur des exemples simples : celui des battes de baseball*[39]*, d'une hypothétique plante aux pouvoirs miraculeux, en Amazonie, celui de la recette de biscuits aux pépites de chocolat*."[40]

Il est vrai que la génétique est compliquée. Mais est-ce si choquant d'illustrer comme l'ont fait les deux avocats ? On est sur des fondamentaux. Les paysans n'étaient pas des généticiens et ils ont su trouver les consensus nécessaires à l'exercice de la recherche nécessaire à l'amélioration des plantes, condition du développement de l'humanité…

Il n'en demeure pas moins que, d'après les commentateurs, la décision de la Cour suprême est incertaine. Est-ce que la suppression du droit de breveter amènerait les sociétés de biotechnologie à abandonner ou à freiner leurs investissements dans la recherche ? C'est l'argument défendu par Myriad et par son PDG Peter Meldrum. Ou, au contraire, cela serait-il sources d'une accélération des découvertes du fait que cela permettrait à tout le monde de se mettre à étudier n'importe quelle partie du génome ? Le principe de prudence qui est un des piliers de la médecine devrait faire pencher dans le sens d'une non-brevetabilité. Une chose est sûre. Les USA dominent le monde, même si cette domination est maintenant contestée. La décision qui sera prise sera d'une grande influence pour tous les habitants de cette planète, pas seulement pour les femmes porteuses des mutations de BRCA1 ou BRCA2. Ce n'est pas être emphatique que de souligner qu'une bonne part de l'avenir de la médecine et donc de l'humanité se joue là. Le désintérêt de la presse française est incompréhensible. Le silence de nos instances médicales est sans doute coupable. L'opinion, les patients, sont laissés dans l'ignorance d'un sujet qui les concerne pourtant au premier chef.

---

(1) Parmi les nombreuses productions récentes sur ce thème rappelons l'ouvrage PWC-HOPE : "*La médecine personnalisée peut être définie comme l'ensemble des produits et pratiques qui s'appuient sur la génomique et la protéomique (directement ou indirectement) et sur les nouvelles tendances tournées vers le bien-être et le patient acteur de sa santé pour développer des approches médicales personnalisées de la prévention jusqu'au soin.*
Si la médecine personnalisée est porteuse d'avancées majeures, son développement représente aujourd'hui un défi pour les systèmes de santé européens et pour l'ensemble du secteur de la santé. Cette nouvelle pratique conduit de nombreux acteurs dans le secteur de la santé - dont les établissements de santé - à s'interroger sur la meilleure façon de répondre à ce défi et de développer une nouvelle culture centrée sur le patient."
PWC (PricewaterhouseCoopers) et HOPE (European Hospital and Healthcare Federation) - La médecine personnalisée dans les établissements de santé européens - Octobre 2012 - 42 pages
Téléchargeable sur : http://www.pwc.fr/la-medecine-personnalisee-dans-les-etablissements-de-sante-europeens1.html

(2) Guy Vallancien - Quel rôle pour le médecin demain ? - Blog du 02 avril 2013
http://sante2020.blog.lemonde.fr/2013/04/02/quel-role-pour-le-medecin-demain/

(3) Baromètre des droits des malades - 6e vague - Rapport de résultats - 29 mars 2013 - Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS)
Cf. mail UNHPC 13/231 du 19 avril 2013

(4) Or Z. (Irdes), Bonastre J. (IGR, Institut Gustave Roussy), Journeau F. (IGR, Institut Gustave Roussy), Nestrigue C. (Irdes) - Activité, productivité et qualité des soins des hôpitaux avant et après la T2A - Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) - Document de travail n° 56 - 2013/04
Cf. mail UNHPC 13/219 du 16 avril 2013 ou www.irdes.fr/EspaceRecherche/.../DT56SoinsHospitaliersT2A.pdf

(5) IGR : Institut Gustave-Roussy

(6) Angelo Paci, Benjamin Bleton, Dominique Haggiag Mazeau, Aude d'Ussel Sous la direction d'Angelo Paci - *Médecine personnalisée et cancer - organiser et financer l'accès à l'innovation* - IGR press - Collection santé/recherche - 15 € Prix TTC France ISBN : 978-2-919439-02-7 - Téléchargeable sur : http://igrpress.fr/IgrPress/Accueil.html

(7) Directeur général de Gustave Roussy

(8) Directeur de la recherche clinique à Gustave Roussy

(9) p. 7

(10) CH : Centre hospitalier

(11) 4 de couverture

(12) INCa : Institut national du cancer

(13) p. 144

(14) ACP : Anatomie et cytologie pathologiques

(15) p. 144
(16) p. 135
(17) p. 136
(18) p. 138
(19) Selon Wikipedia : L'itinérance ou roaming (anglicisme), et le handover sont les deux caractéristiques fondamentales des normes de réseau mobile GSM, UMTS et LTE.
Tel qu'il est défini par les normes relatives aux GSM/ UMTS ou au CDMA (normes ETSI, 3GPP, 3GPP2) dans les réseaux mobiles, le roaming – ou itinérance en français – décrit la faculté de pouvoir appeler ou être appelé via le réseau radio d'un opérateur mobile autre que le sien.
Pour permettre aux abonnés d'un opérateur mobile de passer en toute transparence d'un réseau de communication sans fil à un autre, les deux opérateurs mobiles passent un accord à plusieurs niveaux :
- contractuel,
- commercial,
- financier,
- technique,
- etc.

Tous les opérateurs de téléphonie mobile passent des accords de ce type d'un pays à l'autre pour permettre à leurs clients d'être en continuité de service où qu'ils se trouvent. L'accord est souvent bilatéral pour permettre aux abonnés de chaque opérateur d'utiliser le réseau de l'autre opérateur, sauf pour certains opérateurs virtuels (les full-MVNO) qui ne disposent pas de réseau radio (antennes-relais) et ne peuvent donc pas signer de contrats de réciprocité. L'accord bilatéral est séparable en deux parties, inbound roaming et outbound roaming, qui n'ont pas nécessairement le même montant financier.
- Itinérance de clients étrangers (inbound roaming) : l'opérateur A accueille les abonnés de l'opérateur étranger B : l'opérateur A va facturer leur opérateur en fonction de leur utilisation (appels entrant et sortant) de son réseau (exemple pour un opérateur français : un abonné allemand visitant la France et utilisant son téléphone mobile).
- Itinérance depuis l'étranger (outbound roaming) : les abonnés de l'opérateur A sont accueillis par l'opérateur étranger B : l'opérateur A est facturé par l'opérateur B pour ses abonnés utilisant le réseau étranger (appels entrant et sortant), sur la base des justificatifs reçus de l'opérateur étranger (exemple pour un opérateur français : un abonné français qui utiliserait son téléphone mobile en Allemagne).

Cf. : http://fr.wikipedia.org/wiki/Roaming
(20) p. 143
(21) Il y a quelques années, les économistes de l'Est n'avaient pas le droit de travailler sur le "profit", supposé ne pas exister en économie centralisée et administrée. Ils développèrent alors la notion de "surplus" dans laquelle ils mettaient les prélèvements opérés par les administrations d'Etat, les dépenses inutiles, les rentes de monopole et les écarts de productivité par rapport à ce que d'autres économies ou firmes pouvaient obtenir dans les mêmes conditions. Ils suggéraient qu'avec une réorganisation du système ce surplus pourrait être utilisé de façon plus rationnelle par la société que par les firmes qui le captaient sous forme d'emplois peu productifs et de privilèges inutiles.
(22) PHN : Anatomo-cyto-pathologie hors nomenclature
(23) Sur la génomique, sujet central du livre de l'IGR, parmi les ouvrages récents que nous avons diffusé, soulignons les deux ouvrages de l'IOM - Institute of medicine of the National Academies (USA)
- *The Economics of Genomic Medicine: Workshop Summary* - Cf. mail UNHPC 13/177 : du 26 mars 2013
- *The Science and Applications of Microbial Genomics: Workshop Summary* - Cf. mail UNHPC 13/232 du 20 avril 2013

(24) CCAM : Classification commune des actes médicaux - ACP : Anatomie et cytologie pathologiques
(25) DCC : Dossier communiquant de cancérologie
(26) Le mot "pathologie" doit bien sûr être pris ici au sens d'anatomo-cyto-pathologie… intégrative. C'est le pathologiste qui a un rôle d'intégrateur.
(27) p. 149
(28) p. 148
(29) Sources :
- Aurélie Haroche - *Est-ce gênant de breveter l'ADN humain ?* JIM - Journal international de médecine - Publié le 16/04/2013
- Stéphanie Trouillard - *Peut-on breveter l'ADN humain ?* - AFP - France 24 - 17 avril 2013
- *USA : la légitimité des brevets sur l'ADN humain devant la Cour Suprême* - AFP - Romandie.com - 3 avril 2013 06h49 - http://www.romandie.com
- *Human genome: US Supreme Court hears patents case* - BBC News 15 April, 2013 - http://www.bbc.co.uk/news/world-us-canada-22157410
- Robert Barnes - *Supreme Court considers gene patents* - The Washington Post - April 15, 2013 - http://articles.washingtonpost.com/2013-04-15/politics/38556681_1_myriad-s-castanias-patent-protection
- Nina Totenberg - *Supreme Court Asks: Can Human Genes Be Patented?* - NPR - April 15, 2013 3:00 AM - http://www.npr.org/blogs/health/2013/04/15/177035299/supreme-court-asks-can-human-genes-be-patented
- Margaret Steele - *Human Gene Patent Case Goes to Supreme Court* - HealthDay - April 15, 2013 - http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=169191
- Ronald Bailey - *Patients, Patents, and the Supreme Court - Does allowing companies to patent human genes mean more medical progress, or less?* - April 19, 2013 - http://reason.com/archives/2013/04/19/patients-patents-and-the-supreme-court

(30) ACLU: American civil liberties union - http://www.aclu.org/
(31) Cf. : http://fr.wikipedia.org/wiki/Brevet
(32) *Human genome: US Supreme Court hears patents case* - BBC News 15 April, 2013
(33) "*The patent system was designed to encourage innovation, not stifle scientific research and the free exchange of ideas, which is what these patents do.*"
BBC news - *Human genome: US Supreme Court hears patents case* - 5 April 2013
(34) "*In court papers, Solicitor General Donald Verrilli said artificially created DNA can be patented, while "isolated but otherwise unmodified genomic DNA is not patent-eligible.*"
Margaret Steele - *Human Gene Patent Case Goes to Supreme Court* - April 15, 2013
(35) AMP : Association for molecular pathology - http://www.amp.org/
(36) Ronald Bailey - *Does allowing companies to patent human genes mean more medical progress, or less?* - Reason.com April 19, 2013
(37) DHS : distinction, l'homogénéité, la stabilité. Pour la certification d'une variété, ces critères sont complétés de ceux de la valeur agronomique et technologique (VAT) de la semence.

(38) Au contraire, dans le cas de Myriad Genetics selon Karuna Jagger, directeur général de Breast Cancer Action : "*Cela signifie qu'aucun autre chercheur ou médecin ne peut développer un test, un traitement supplémentaire ou effectuer des recherches sur ces gènes.*"
"*What that means is that no other researcher or doctor can develop an additional test, therapy or conduct research on these genes*" Karuna Jagger, executive director of Breast Cancer Action, told the AP.
Margaret Steele - *Human Gene Patent Case Goes to Supreme Court* - April 15, 2013

(39) "*A baseball bat doesn't exist until it's isolated from a tree*" Castanias said. "*But that's still the product of human invention, to decide where to begin the bat and where to end the bat.*" The Washington Post - April 15, 2013. M Castanias est l'avocat de Myriad

(40) "*Even the normally confident justices expressed some trepidation as they considered the complexities of patent law and the mysteries of biochemistry. They talked about the introns and exons that are parts of genes, but spent more time on simpler illustrations: baseball bats, a hypothetical plant in the Amazon with miraculous powers, the recipe for chocolate-chip cookies*."
Robert Barnes - *Supreme Court considers gene patents* - The Washington Post - April 15, 2013