

LES NOUVEAUX PARADIGMES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE OU MÉDECINE DE PRÉCISION

Contributeurs

Michaël J. Ackerman
 Maria-Gabriela Anitei
 Lucie Aubert
 Nadia Belrhomari
 Anne Berger
 Bénédicte Bevière-Boyer
 Chantal Bouffard
 Yves Champey
 Tristan Cudennec
 Rodolphe Daire
 Mario Dicato
 Régén Drouen
 Jérôme Galon
 James Goldberg
 Hubert Javaux
 Christine Lagorce
 Gabrielle Lapointe
 Pauline Leroy
 Marie-France Mamzer
 Giovanna Marsico
 Patrice Marvanne
 Rachid Mendjeli
 Sophie Moulías
 Charlotte Naline
 Franck Pagès
 Gérard Parmentier
 Gérard Pelé
 Claude Rambaud
 Lisa Simpson
 Florian Scotté
 Viorel Scripcariu
 Henri-Corto Stoeklé
 Laurent Teillet
 Jean-Pierre Thierry
 Catherine Vergely
 Guillaume Vogt
 Guy Zeitoun
 Franck Zinzindohoué

ISBN 978-2-247-13980-4
7755576



9 782247 139804

Sous la direction de Christian Hervé et Michèle S. Jean

Cet ouvrage présente ce que les disciplines du droit, de la biologie, de la médecine et de la philosophie ont à dire conjointement sur la médecine personnalisée qui déjà intéresse, au-delà du cancer, toutes les maladies chroniques.

La médecine personnalisée expérimente dans le cadre du cancer, ou thérapies ciblées, ou encore médecine prédictive, voire médecine de précision ; toutes ces appellations sous-entendent un domaine qui s'ébauche tant au niveau de la recherche qu'à celui de la clinique. Ce domaine se constitue de pratiques, de normes qui s'élaborent et de règles qui établissent de véritables limites.

Ce volume rassemble ainsi les réflexions de tous les pionniers de ce domaine sous la coordination de Michèle Stanton-Jean du Centre de Recherche de Droit Public (CRDP) de l'Université de Montréal et de Christian Hervé de l'Université Sorbonne Paris Cité. Il entre dans le cadre du programme de recherches réalisé avec le projet CARPEM (Cancer Research for Personalized Medicine). Leurs expressions, ainsi exposées à la suite d'un séminaire qu'ils ont tous suivi consciencieusement, affirment ainsi une certaine idée, une éthique même de ces nouvelles pratiques non encore totalement réglementées.

42 €

www.editions-DALLOZ.fr

DALLOZ



DALLOZ

Éthique biomédicale et normes juridiques

LES NOUVEAUX PARADIGMES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE OU MÉDECINE DE PRÉCISION

ENJEUX JURIDIQUES, MÉDICAUX ET ÉTHIQUES

Sous la direction de
Christian Hervé et Michèle S. Jean

LES NOUVEAUX PARADIGMES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE OU MÉDECINE DE PRÉCISION

Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision

Enjeux juridiques, médicaux et éthiques

Ces actes sont issus du colloque qui s'est tenu le 6 décembre 2013,
à l'Université Paris Descartes, organisés par l'Institut international
de recherche en éthique biomédicale (IIREB)
lors de la 13^e journée scientifique de la Société française et francophone
d'éthique médicale (SFFEM).

Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision

Enjeux juridiques, médicaux et éthiques

Sous la direction de
Christian Hervé et Michèle Stanton-Jean

Avec les contributions de :

Michaël J. Ackerman	Giovanna Marsico
Maria-Gabriela Anitei	Patrice Marvanne
Lucie Aubert	Rachid Mendjeli
Nadia Belrhomari	Sophie Moulias
Anne Berger	Charlotte Naline
Bénédicte Bevière-Boyer	Franck Pagès
Chantal Bouffard	Gérard Parmentier
Yves Champey	Gérard Pelé
Tristan Cudennec	Claude Rambaud
Rodolphe Daire	Lisa Simpson
Mario Dicato	Florian Scotté
Régen Drouen	Viorel Scripcariu
Jérôme Galon	Henri-Corto Stoeklé
James Goldberg	Laurent Teillet
Hubert Javaux	Jean-Pierre Thierry
Christine Lagorce	Catherine Vergely
Gabrielle Lapointe	Guillaume Vogt
Pauline Leroy	Guy Zeitoun
Marie-France Mamzer	Franck Zinzindohoué

DALLOZ

2014



Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

DALLOZ

31-35 rue Froidevaux, 75685 Paris cedex 14

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, [tout comme le fait de la stocker ou de la transformer sur quelque support que ce soit,] par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

© ÉDITIONS DALLOZ – 2014
ISBN : 978-2-247-13980-4

Sommaire

- 1 Introduction. Réconcilier la médecine personnalisée, la santé publique et le bien commun est-il possible ?**
par Michèle Stanton-Jean, *PhD, chercheure invitée au Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal*
Présidente du Comité international de bioéthique de l'Unesco (2002-2005)

- 7 Parcours de soin du patient atteint de cancer : de l'ambulatoire à la médecine personnalisée**
par Florian Scotté, *Unité de soins oncologiques de support, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569, Université Paris Descartes, Département d'oncologie médicale, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris*
par Pauline Leroy, *Unité de soins oncologiques de support, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569, Université Paris Descartes*
par Marie-France Mamzer-Bruneel, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569, Université Paris Descartes*
par Christian Hervé, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569, co-responsable de l'Institut International de Recherche en Éthique Biomédicale*

- 25 Immunologie et médecine personnalisée en cancérologie : données actuelles et perspectives**
par Anne Berger, *co-premier auteur, Service de Chirurgie générale et digestive, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*

par Guy Zeitoun, *co-premier auteur, Service de Chirurgie générale et digestive, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*

par Franck Zinzindohoué, *Service de Chirurgie générale et digestive, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*

par Maria-Gabriela Anitei, *Département de Chirurgie, Université de médecine et pharmacie « Gr T Popa ». Département de Chirurgie oncologique, Institut régional d'oncologie, Iași, Roumanie*

par Viorel Scripcariu, *Département de Chirurgie, Université de médecine et pharmacie « Gr T Popa ». Département de Chirurgie oncologique, Institut régional d'oncologie, Iași, Roumanie*

par Christine Lagorce, *Laboratoire d'Anatomopathologie, Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France*

par Jérôme Galon, *INSERM UMRS1138 équipe 15 « Immunologie et cancérologie intégrative », Centre de recherche des Cordeliers, Paris, France*

par Franck Pagès, *correspondance, INSERM UMRS1138 équipe 15 « Immunologie et cancérologie intégrative », Centre de recherche des Cordeliers, Paris, France et Laboratoire d'Immunologie, plateforme d'immunomonitoring, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*

35 Nouveaux paradigmes, verrous et dangers futurs du point de vue éthique en cancérologie

par Gérard Parmentier, *secrétaire national de l'UNHPC*

69 Médecine personnalisée génomique et choix thérapeutiques médicamenteux. Bouleversements, perspectives

par Yves Champey, *Genopole, Évry, Essonne*

77 (R)évolution numérique et nouvelles méthodes pédagogiques

par Hubert Javaux, *directeur du service d'accompagnement pédagogique de l'Université Sorbonne Paris Cité*

85 Une application universitaire à la faculté de médecine Paris Descartes : l'étude de cas « EM2R », de l'étudiant en médecine au médecin responsable

par Hubert Javaux

- 97 Éthique biomédicale et normes juridiques**
par Jean-Pierre Thierry, *médecin spécialisé en santé publique, consultant indépendant dans le domaine de la eSanté, chercheur attaché au laboratoire d'Éthique et de Médecine Légale du Pr Christian Hervé*
- 117 Libre disposition au public des tests génétiques et médecine personnalisée : éléments de discussion**
par Henri-Corto Stoeklé, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Université Paris Descartes*
par Guillaume Vogt, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Université Paris Descartes, Institut IMAGINE, INSERM U1163*
par Marie-France Mamzer-Bruneel, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades, assistance publique-Hôpitaux de Paris*
par Christian Hervé, *Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Université Paris Descartes*
- 129 Médecine personnalisée : de la délimitation entre le soin et la recherche**
par Bénédicte Bevière-Boyer, *maître de conférences-HDR à l'Université de Paris VIII, Membre de IODE (UMR CNRS n° 6262)*
- 141 Épigénétique et médecine personnalisée, la liberté de choix du patient**
par Nadia Belrhomari, *docteur en droit, membre associée du laboratoire Sources du droit, institutions et Europe (SDIE) de l'Université Paris Est, membre associée du laboratoire Droit médical et droit de la santé (EA1581) de l'Université Paris Lumières*
- 155 Médecine personnalisée et problèmes éthiques soulevés par le cancer en gériatrie**
par Tristan Cudennec, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin*
par Sophie Moulias, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin, Laboratoire d'éthique médicale, Université Paris Descartes*

par Charlotte Naline, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin*

par Rodolphe Daire, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin*

par Lucie Aubert, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin*

par Laurent Teillet, *Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin*

167 La requalification des données de soins en données de recherche : enjeux éthiques et blocages normatifs

par Marie-France Mamzer-Bruneel, par Christian Hervé

179 Une étude des conditions de recueil des consentements : quels enseignements ?

par Pauline Leroy, Marie-France Mamzer-Bruneel, Christian Hervé, Florian Scotté

185 La radiologie est-elle une enquête policière ou un art divinatoire ? La construction du regard dans le champ de l'imagerie médicale

par Rachid Mendjeli, *anthropologue, Laboratoire Éthique, Politique et Santé, EA4569, Paris V, Laboratoire d'anthropologie du Collège de France EHESS Paris*

201 La médecine prédictive ou personnalisée : prévoir les conséquences médicales, sociales et sociétales

par Patrice Marvanne, *membre du comité de patients de l'Institut Curie et membre du Siric Curie et Siric Carpem HEGP*

par Claude Rambaud, *présidente du CISS (Collectif interassociatif sur la santé)*

par Catherine Vergely, *secrétaire générale de l'UNAPECLE (Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie)*

211 L'engagement pour la vie grâce aux malades eux-mêmes : l'apport de l'expérience du sida

par Gérard Pelé, ancien fonctionnaire de santé publique à la Direction générale de la santé du ministère chargé de la Santé, membre fondateur et administrateur de l'association « Les Petits Bonheurs », membre de la Commission des relations avec les usagers et de la qualité de la prise en charge (CRUQPC) de l'hôpital de la Fondation Cognacq-Jay à Paris, membre du COREVIH Paris Île-de-France Centre

221 Des patients acteurs face aux défis du système de santé

par Giovanna Marsico, avocate, directeur de la plateforme Cancer Contribution

231 Les modèles explicatifs de la maladie et les enjeux éthiques ethnomédicaux dans le sillage d'une médecine personnalisée en émergence

par Chantal Bouffard, Gabrielle Lapointe et Régen Drouin

249 Person/alised Medicine : Fortifying CARPEM with Narrative Medicine Pour une approche ciblée sur la personne : CARPEM au regard de la médecine narrative

par Maria de Jesus Cabral, Marie-France Mamzer-Bruneel, Pauline Leroy, Florian Scotté et Christian Hervé

265 Considérations éthiques du paradigme « bench-to-bedside »

par Christian Hervé



Introduction.

Réconcilier la médecine personnalisée, la santé publique et le bien commun est-il possible ?

Michèle Stanton-Jean

*PhD, chercheure invitée, Centre de recherche en droit public,
Faculté de droit, Université de Montréal,
Présidente du Comité international de bioéthique de l'Unesco
(2002-2005)*

La médecine personnalisée ou prédictive, qui devrait nous donner un jour la possibilité de prescrire aux individus ou à des cohortes de patients le bon diagnostic et le bon médicament en fonction de leurs caractéristiques génétiques, fait rêver bien des gens. Déjà, à des coûts qui vont en diminuant, nous pouvons obtenir notre génome personnel. Déjà, les revues scientifiques rapportent des résultats probants spécialement en traitement du cancer. La ligne rouge entre la réalité et la science-fiction se rétrécit de plus en plus et nous pouvons espérer faire partie ou faisons déjà partie de cohortes de patients qui bénéficient des avancées technologiques et de la génétique. Cependant, ces nouvelles réalités posent des questions sociales, économiques et légales qu'il nous faut examiner attentivement afin d'être, comme il est dit en éthique, en mesure de profiter du meilleur et d'éviter le pire.

I. UNE ÉPOQUE INDIVIDUALISTE

À une époque où l'individualisme est roi et où les besoins collectifs reçoivent souvent peu d'attention alors que les écarts entre riches et pauvres s'accroissent malgré quelques effets positifs de la mondialisation, il est impératif d'examiner comment

les rapports entre la médecine personnalisée et le bien commun peuvent s'articuler afin que ces deux objectifs n'entrent pas en collision mais interagissent harmonieusement.

La *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* stipule que : « Le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité¹. »

Cette notion de patrimoine commun de l'humanité ne renvoie-t-elle pas à un partage des bienfaits scientifiques par tous, et ultimement au bien commun ? Comme le souligne Vincent Papin : « Quand le patrimoine est un "bien commun", il exprime toute la valeur identitaire qu'attribue son titulaire à un bien non marchand et penche plus du côté de l'être². »

La médecine personnalisée, qui risque d'être coûteuse et accessible à ceux seuls qui peuvent en assumer les frais, ne va-t-elle pas à l'encontre de cette idée de patrimoine commun ? D'autre part, dans une perspective de santé publique, les résultats des analyses génomiques pourraient permettre d'offrir les traitements à ceux qui présentent des profils adéquats et non à ceux pour qui ces traitements ne seraient pas utiles. Il serait ainsi possible d'économiser des budgets qui pourraient être affectés à d'autres cohortes de patients ou à d'autres services.

II. UNE VISION BASÉE SUR LE BIEN COMMUN

Pour élaborer des politiques de santé qui promeuvent de tels objectifs et qui évitent de créer une discrimination entre ceux qui peuvent payer et les autres, il faut avoir une vision à long terme axée sur l'intérêt général et le bien commun. Il est aisé de déclarer poursuivre une telle vision, mais comme le bien commun est souvent évoqué sans être défini, on peut se demander quels sont les valeurs et les principes à mettre en avant pour prétendre le poursuivre.

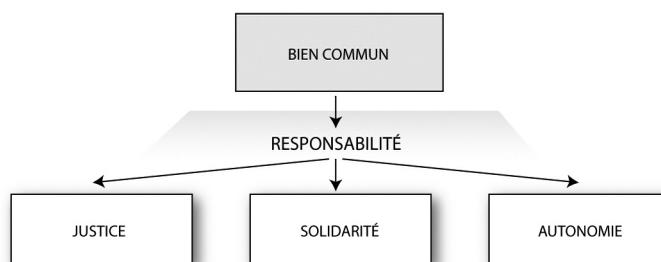
Le bien commun, qui a longtemps été considéré comme un concept désuet, refait surface à l'heure actuelle dans un contexte de mondialisation où l'on recherche de nouvelles approches au « vivre ensemble ». « Qui aurait cru que cette notion, bien inscrite dans le patrimoine théologique chrétien, mais longtemps délaissée, allait trouver de nouvelles lettres de noblesse pour penser la complexité des injustices possibles engendrées par ces mêmes systèmes de santé³ ? »

1. Unesco, adoptée en 1997. [En ligne] : <http://www.ohchr.org/FR/ProfessionalInterest/Pages/HumanGenomeAndHumanRights.aspx> (page consultée le 10 mai 2014).

2. V. Pupin, Thèse de doctorat en sciences politiques et stratégies patrimoniales, juillet 2008. [En ligne] : http://pastel.archives-ouvertes.fr/docs/00/50/11/27/PDF/These_Vincent_PUPIN.pdf (page consultée le 15 juin 2014).

3. E. Gaziaux et L. Lemoine, « Avant-propos », in P. Boitte *et al.*, *Revue d'éthique et de théologie morale* nov. 2006, hors-série n° 3, Paris, Cerf, 2006, p. 5.

Les recherches que nous avons menées sur les fondements du bien commun en explorant la littérature et en recherchant les valeurs et les principes auxquels se réfèrent ceux qui l'évoquent nous ont permis de dégager le cadre conceptuel suivant⁴ :



Une telle vision du bien commun qu'il faut bien différencier du bien public permet d'inscrire la médecine personnalisée dans une perspective qui prend en compte à la fois l'individu (autonomie), l'Autre (solidarité), l'équité (justice), le tout reposant sur le socle commun de la responsabilité. Elle lance aussi un appel à des approches concertées des scientifiques en sciences médicales, sociales, économiques et juridiques. Donc un appel à une vision qui s'éloigne de la fragmentation des savoirs et se rapproche de la transdisciplinarité.

Ceci suppose une pratique de la pensée complexe comprise comme processus d'interrelations entre les connaissances. Il faut en somme développer la solidarité entre les disciplines et développer des conduites éthiques, justes et responsables qui respectent l'autonomie de l'individu tout en recherchant le bien commun.

La vision que nous proposons du bien commun nous a été inspirée par les travaux du comité international de bioéthique de l'Unesco (CIB), comité qui réunit 36 scientifiques de disciplines et de pays différents. Ce comité, qui a élaboré la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, adoptée à la conférence générale de l'Unesco en 2005, a inscrit sa vision dans le cadre des principes suivants : Dignité humaine et droits de l'homme, Effets bénéfiques et effets nocifs, Autonomie et responsabilité individuelle, Consentement éclairé, Personnes incapables d'exprimer leur consentement, Respect de la vulnérabilité humaine et intégrité personnelle, Vie privée et confidentialité, Égalité, justice et équité, Non-discrimination et non-stigmatisation, Respect de la diversité culturelle et du pluralisme, Solidarité et coopération, Responsabilité sociale et santé, Partage des bienfaits, Protection des générations futures, Protection de l'environnement, de la biosphère et de la biodiversité.

4. M. Stanton-Jean, *La Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme : Une vision du bien commun dans un contexte mondial de pluralité et de diversité culturelle ?*, thèse de PhD en sciences humaines appliquées (option bioéthique), Université de Montréal, mai 2011, p. 76. [En ligne] : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/5181/Stanton-Jean_Michele_2011_these.pdf;jsessionid=2BAE5422E95C2DD9C4096B521A66419F?sequence=4, (Page consultée le 8 août 2014).

Ces principes, qui ont été précisés suite à des consultations très poussées dans plusieurs pays dont, entre autres, la Turquie, l'Iran, les Philippines, l'Amérique latine et la Lituanie, ont permis des discussions avec les chercheurs, les décideurs politiques et la société civile ainsi que tous les États membres de l'Unesco.

Ces consultations ont influencé la réflexion du CIB et lui ont permis de prendre conscience du fait que les valeurs d'autonomie et de bonheur personnel poursuivies par les sociétés occidentales ne sont pas nécessairement celles qui sont mises en avant dans plusieurs pays africains ou asiatiques où ce sont les valeurs collectives de la communauté et de la famille qui dominent.

Ces pays ont rappelé au CIB que les bienfaits des avancées scientifiques devaient être partagés par tous. D'où le principe 14 de la Déclaration : Responsabilité sociale et santé qui stipule que :

1. La promotion de la santé et du développement social au bénéfice de leurs peuples est un objectif fondamental des gouvernements que partagent tous les secteurs de la société.
2. Compte tenu du fait que la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques ou sa condition économique ou sociale, le progrès des sciences et des technologies devrait favoriser :
 - (a) l'accès à des soins de santé de qualité et aux médicaments essentiels, notamment dans l'intérêt de la santé des femmes et des enfants, car la santé est essentielle à la vie même et doit être considérée comme un bien social et humain ;
 - (b) l'accès à une alimentation et à une eau adéquates ;
 - (c) l'amélioration des conditions de vie et de l'environnement ;
 - (d) l'élimination de la marginalisation et de l'exclusion fondées sur quelque motif que ce soit ;
 - (e) la réduction de la pauvreté et de l'analphabétisme⁵.

L'article 15 sur le *partage des bienfaits* est aussi éclairant pour les applications de la médecine personnalisée dans une perspective de santé publique et de bien commun. Il stipule que : « Les bienfaits résultant de toute recherche scientifique et de ses applications devraient être partagés avec la société dans son ensemble ainsi qu'au sein de la communauté internationale, en particulier avec les pays en développement⁶. »

Donc la question est la suivante : comment peut-on, dans un monde où les savoirs sont encore souvent cloisonnés, développer des approches transdisciplinaires et faire en sorte que la médecine personnalisée contribue à la santé publique et donc au bien commun ? Une partie de la réponse se trouve dans l'obligation qui est faite aux chercheurs et aux cliniciens en médecine personnalisée ou encore

5. Unesco, 2005. [En ligne] : http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC & URL_SECTION=201.html (page consultée le 20 avr. 2014).

6. *Ibid.*

en nanomédecine de travailler ensemble. Physiciens, biologistes, biostatisticiens et médecins se doivent de collaborer afin de réunir l'ensemble des connaissances nécessaires aux développements scientifiques et cliniques de la médecine dite personnalisée. Et de plus en plus d'équipes intègrent des chercheurs et des praticiens en sciences sociales afin de permettre un dialogue respectueux des citoyens.

Les déclarations de l'Unesco ne sont pas bien sûr des instruments contraignants, mais elles contribuent à la formulation du droit positif. Elles sont adoptées à l'unanimité par les États membres qui s'engagent à les mettre en œuvre dans leurs pays respectifs en les reflétant dans leurs législations et politiques.

Dans cette optique, l'Unesco a facilité la mise en œuvre de la Déclaration dans plusieurs pays en les aidant à mettre sur pied des comités nationaux d'éthique qui pourront ensuite contribuer à la mise en place de comités d'éthique de la recherche.

Mais cet appareillage ne peut être efficace que s'il reçoit l'appui des chercheurs de toutes les sciences. Pour ce faire, une collaboration entre éthiciens et chercheurs doit s'installer afin que le comité d'éthique ne soit pas vu comme un juge qui intervient du haut de son tribunal mais comme un allié dans le développement d'une recherche de qualité tant du point de vue scientifique que du point de vue éthique.

Dans sa revue de l'ouvrage de Donna Dickinson⁷, Jean Martin note que cette auteure « souhaite vivement que la biotechnologie soit mieux mise au service de l'intérêt général. Il faudrait pour cela, dit-elle, ressusciter l'idée du bien commun ». Dickinson oppose le *Me Medicine* au *We Medicine*. Mais ce *We Medicine*, selon Dickinson, a à faire face « à des obstacles politiques et économiques substantiels ».

III. LES BIOBANQUES ET LE BIEN COMMUN

Une autre question qui se doit d'être posée lorsqu'on parle de médecine personnalisée et de bien commun est celle du partage des données. La médecine personnalisée donne lieu comme plusieurs pratiques actuelles en génétique et en génomique à la constitution de banques de données géantes. Comme le souligne le CIB :

« Dans ce domaine en évolution rapide, les questions liées à l'éthique et aux droits humains sont intimement liées à la manière dont les biobanques sont implantées et englobent des sujets tels que : le droit à l'autodétermination (les procédures traditionnelles de consentement préalable en connaissance de cause ne sont pas applicables) ; le droit à la vie privée et à l'information personnelle, particulièrement concernant

7. J. Martin, « La médecine pour moi ou pour nous ? », revue du livre : *Me Medicine vs We Medicine-Reclaiming Biotechnology for the Common Good*, New York, Columbia University Press, 2013. [En ligne] : <http://www.reiso.org/spip.php?article3962> (page consultée le 18 mai 2014).

l'information génétique et les particularités génétiques des membres d'une même famille, de mêmes groupes et d'ethnies ; le droit d'avoir accès aux meilleurs soins disponibles ; le risque de discrimination et de stigmatisation d'individus et de groupes ethniques ; et le dilemme éthique que posent les découvertes fortuites⁸ ».

Très souvent, le consentement donné par les patients ne l'est que pour les recherches pour lesquelles on les recueille. On peut se demander si le bien commun ne lance pas ici un défi au consentement tel que nous le connaissons. Ne faudrait-il pas trouver des pratiques qui permettraient au nom du bien commun de donner un consentement plus large pour ceux qui le souhaiteraient ? Détruire toutes ces données engendre des coûts considérables et certains patients seraient prêts à permettre l'usage plus long de ces données. À ce sujet, dans un article publié en 2006, Bartha Maria Knoppers et Ruth Chadwick remarquaient que les découvertes en génétique s'accompagnaient d'un déplacement de l'emphase placée sur l'individu vers une tendance à réfléchir en termes de réciprocité, de mutualisation, de solidarité et de citoyenneté⁹.

Cette tension entre l'individuel et le collectif, entre la solidarité et le bien-être personnel est essentielle à la réflexion éthique. Si le bien commun s'y inscrit comme une avenue prometteuse conduisant au partage des bienfaits de la science entre tous les citoyens du monde, il sera possible de réconcilier médecine personnalisée et santé publique.

8. Unesco, CIB. [En ligne] : http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/sv0/news/international_bioethics_committee_warns_against_new_risks_of_discrimination_induced_by_scientific_progress/#.U6s1V0A0EdV (page consultée le 15 juin 2014).

9. B. M. Knoppers, R. Chadwick, « Human genetic research : Emerging trends in ethics. Focus », *The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry* 2006, IV (3), p. 416-422.

Parcours de soin du patient atteint de cancer : de l'ambulatoire à la médecine personnalisée

Florian Scotté

*Unité de soins oncologiques de support, Hôpital Européen
Georges-Pompidou, Paris, Laboratoire d'éthique médicale
et de médecine légale, EA 4569, Université Paris Descartes,
Département d'oncologie médicale, Hôpital Européen
Georges-Pompidou, Paris*

Pauline Leroy

*Unité de soins oncologiques de support, Hôpital Européen
Georges-Pompidou, Paris, Laboratoire d'éthique médicale
et de médecine légale, EA 4569, Université Paris Descartes*

Marie-France Mamzer-Bruneel

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569,
Université Paris Descartes*

Christian Hervé

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569,
co-responsable de l'Institut International de Recherche
en Éthique Biomédicale*

La médecine personnalisée, nommée également « médecine de précision », a été définie aux États-Unis d'Amérique comme un mode de médecine reposant sur les données génétiques, protéiques et d'environnement pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies¹. Dans le contexte de la cancérologie, il s'agit d'utiliser des informations sur la tumeur du patient afin de mieux comprendre ses mécanismes d'action pour dresser un plan de traitement, découvrir de nouvelles thérapeutiques et définir le pronostic. Ce nouveau regard, personnalisé, n'est pas sans rappeler le recul nécessaire sur l'essence de l'humain, la genèse de ses différences et particularités, mais également, à travers ses diversités, le risque de survenue de vulnérabilité. C'est ainsi qu'il peut être nécessaire de rappeler les propos de Primo Levi autour de la lutte pour la vie dans des conditions extrêmes [1] :

« Enfermez des milliers d'individus entre des barbelés, sans distinction d'âge, de condition, d'origine, de langue, de culture et de mœurs, et soumettez-les à un mode de vie uniforme, contrôlable [...] pour déterminer ce qu'il y a d'inné et ce qu'il y a d'acquis dans le comportement de l'homme confronté à la lutte pour la vie. »

L'information du malade quant à ses traitements reçus, au processus qui mène à ce choix, à ses toxicités, mais également aux moyens à mettre en œuvre pour améliorer les conditions de son accompagnement, est au cœur des réflexions à mener dans le cadre de cette personnalisation. Entendre pour comprendre permet de mieux appréhender le devenir et la survenue d'événements « indésirables », qu'ils proviennent du traitement ou de la maladie elle-même [2]. Annoncer, informer, comprendre sont à la base d'une nouvelle relation entre le soignant et le soigné, qui doit impérativement évoluer dans le contexte d'hyper technicité de la médecine moléculaire.

Au travers des mécanismes d'action des thérapeutiques modernes, de l'environnement des malades et de leurs proches, des différences d'accès aux soins et de tolérances aux traitements, il semble indispensable aujourd'hui de définir les nouveaux paradigmes de la prise en charge des patients atteints de maladie chronique. Le cancer en est un exemple de choix, de par ses caractéristiques létales, mais également au vu des développements sociétaux qu'il a générés.

L'expérience d'une institution est présentée ici, définie comme une des solutions à proposer comme parcours du patient, mais également pour montrer les différentes voies de recherche pour compléter l'effort de globalité de l'accompagnement, pour une meilleure personnalisation de la prise en charge.

Un premier travail a consisté en la mise en place d'une structuration de la prise en charge des patients ambulatoires dans le cadre de l'anticipation d'administration de leurs traitements spécifiques. Un second exercice a consisté en l'organisation de solutions intra-hospitalières pour accueillir les patients vivant une situation ne permettant pas leur maintien au domicile. Enfin, le travail de réflexion a évolué vers une recherche de solution pour favoriser les liens entre hôpital et ville, dans le but de fluidifier la prise en charge, améliorer la sécurité du patient à travers un meilleur suivi et valoriser les interventions des différents acteurs de la prise en charge.

1. <http://www.cancer.gov/dictionary?CdrID=561717>

I. PROGRAMME PROCHE : SÉCURISER L'ADMINISTRATION DES TRAITEMENTS

A. RATIONNEL

Les hôpitaux de jour (HDJ) accueillent l'immense majorité des patients atteints de cancer dans le cadre de leurs traitements spécifiques, la plupart des traitements de chimiothérapie étant dispensés en ambulatoire.

La fabrication des poches de chimiothérapie doit suivre un processus rigoureux et sécurisé afin d'éviter toute erreur dans l'administration des traitements. Le rôle complémentaire entre équipes pharmaceutique et médicale est incontournable et correspond à l'une des étapes dans l'organisation des soins de support au sein d'un établissement. L'intervention de chacun dans le maillage du processus de fabrication, d'acheminement et d'administration des produits est indispensable.

Le service médical assure la prescription des traitements en suivant les recommandations de bonne pratique, mais également au regard de la situation individuelle de chaque patient. La prescription faite est adressée par le biais d'un logiciel de chimiothérapie vers la pharmacie.

La pharmacie contrôle la prescription, assure la préparation sécurisée et contrôlée des poches de chimiothérapie suivie de leur dispensation dans les services. La préparation devant être centralisée, le service de pharmacie est donc en lien avec chaque prescripteur de chimiothérapie et en vérifie chaque ordonnance. La phase de contrôle doit être envisagée comme une aide et non une contrainte, dans le but unique d'éviter toute accumulation d'erreurs dans le processus. Le rôle du pharmacien se situe au centre de la procédure et doit opposer les guides de bon usage des traitements en lien avec les équipes médicales et en compréhension de chaque situation pathologique. Ce guide de bon usage des traitements anticancéreux a été publié dans le cadre de la circulaire de la DHOS de février 2005 sur la centralisation de préparation et le contrat de bon usage des chimiothérapies [3].

L'équipe soignante accueille le patient le jour de son traitement, vérifie les données cliniques et biologiques à l'arrivée du malade. Une fois acheminés, les traitements sont administrés aux patients avec les prescriptions d'annexes et l'éventuel recours à des acteurs de soins de support afin d'accompagner au mieux le patient.

Ce processus commun à tout département d'oncologie se déroule en général à l'arrivée du patient en hôpital de jour et impose une attente incompressible du patient avant l'administration du traitement. Ce temps d'attente est source d'anxiété, de nervosité, de tension pour le malade, mais également pour l'équipe soignante [4]. Afin de limiter le délai d'attente, d'assurer une sécurisation des fabrications des produits de chimiothérapie, de mieux dépister et anticiper la prise en charge de support, il a été proposé de contacter le patient avant sa venue en hospitalisation de jour. Au regard des limites matérielles fixées au sein de l'institution hospitalière, le soutien d'un centre d'appel a été retenu. La mise en place du

programme PROCHE (programme d'optimisation du circuit des chimiothérapies) consiste en la réflexion sur l'optimisation de la prise en charge des patients en hôpital de jour pour l'administration ambulatoire des chimiothérapies [5].

B. PRÉALABLE INSTITUTIONNEL ET LÉGAL

Cette organisation, les documents utilisés et le formulaire d'information et de consentement du patient ont été soumis à l'approbation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Le développement du programme a été mené en lien avec l'administration de l'HEGP (Hôpital européen Georges-Pompidou) et la direction générale de l'AP-HP (Assistance publique – Hôpitaux de Paris) a été informée. L'ensemble des données échangées entre les services concernés sur l'HEGP et le centre d'appel sont cryptées suivant le logiciel Apicrypt®. Une lettre d'information ainsi qu'une demande de consentement sont systématiquement adressées aux patients inclus dans le programme. Ce dernier est expliqué lors de l'annonce du traitement, par le médecin, puis par l'infirmière, et permet d'aborder les différentes interventions possibles des équipes transversales (dites de support) permettant de soulager les tolérances aux traitements. Ce temps d'annonce, qui reprend l'explication de la maladie et de ses traitements, est également un temps d'abord du parcours du malade et la possibilité de réfléchir sur le sens des phases de traitement.

C. ORGANISATION PROPOSÉE

L'idée de cette organisation est d'anticiper la venue du patient en hospitalisation de jour de chimiothérapie par le recueil, vingt-quatre heures à l'avance, d'un bilan le plus complet possible comprenant :

- la confirmation de sa venue et du rendez-vous en HDJ ;
- le recueil des données de tolérance clinique (Annexe recueil de données) ;
- la récupération des données biologiques.

Ce bilan clinique est effectué par téléphone, avant la venue du patient, par une infirmière basée au niveau d'une plateforme d'appel.

Cette infirmière a un rôle exclusif de recueil de données sans aucune intervention auprès du malade. En cas de nécessité ou d'alerte sur la situation du patient, elle prévient immédiatement le service d'oncologie par l'intermédiaire du pharmacien qui assure le lien entre les différents acteurs.

Elle récupère une fois par semaine le planning des traitements de l'HDJ qui lui est transmis sous forme de données cryptées et appelle les patients quarante-huit heures avant leur venue. Afin d'assurer un lien et une cohérence dans les appels, cette infirmière est présente, tous les quinze jours, une demi-journée au sein de

l'hôpital de jour de l'HEGP. Elle est ainsi au contact de l'équipe soignante, médicale et paramédicale, mais également physiquement avec les patients.

Un pharmacien assure un rôle de relais des informations entre les différents partenaires. Il est en contact direct avec l'infirmière de la plateforme d'appel en cas de souci concernant un malade. Il est également en contact avec l'équipe médicale lors des « OK chimio ». Il est ainsi présent lors des décisions de modifications de traitements, voire d'annulation, et peut en informer le service de pharmacie, assurant de fait une transparence et une sécurité maximale de ces changements.

La veille de la venue du patient pour sa chimiothérapie, le médecin d'hospitalisation de jour, le pharmacien et une infirmière d'HDJ évaluent ensemble le bilan complet :

- en l'absence de problème, la demande de fabrication de chimiothérapie est lancée ;
- en cas d'événement majeur, ou d'interrogation vis-à-vis du bilan, le patient est directement contacté afin d'analyser sa ou ses plaintes et organiser sa prise en charge, en lien éventuellement avec son équipe soignante au domicile (médecin traitant, infirmière libérale...) ;
- en fonction des résultats biologiques et des données de tolérance, le traitement de chimiothérapie est maintenu, adapté ou modifié et les prescriptions des traitements de support sont anticipées ;
- en cas de souffrance identifiée, l'équipe d'HDJ prend directement contact avec les différents acteurs de soins de support devant intervenir auprès du patient (équipe de lutte contre la douleur, équipe de diététique, de psycho-oncologie...) afin de permettre à chacun d'organiser sa prise en charge avant l'arrivée du malade.

À l'issue de ce bilan, le rendez-vous et la journée d'hospitalisation du patient sont confirmés et organisés. Chimiothérapie, traitements de support et équipe soignante (HDJ et support) attendent le patient afin de rendre son séjour le plus efficace et efficace possible.

Dans les situations de mauvaise tolérance ou d'anomalie clinique ou biologique importante, le rendez-vous est annulé et reporté, afin de permettre une prise en charge adaptée du patient avant la poursuite de son traitement. Le référent médical du malade est bien entendu informé de cette situation. L'organisation de ce programme est schématisée en **figure 1**.

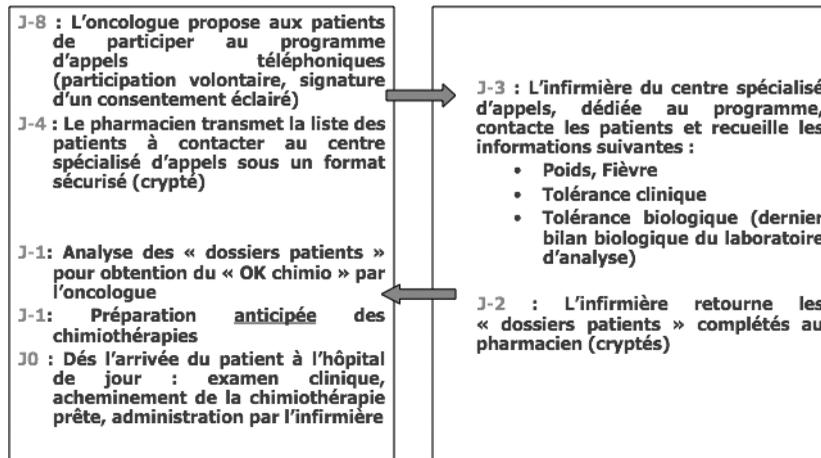


Figure 1 : Organisation du circuit de chimiothérapie

Plusieurs indicateurs ont été utilisés pour évaluer ce programme :

– **Des indicateurs de suivi**

L'objectif initial principal étant la réduction du délai d'attente du patient, le premier indicateur a été la durée moyenne de présence des patients.

– **Des indicateurs « patients »**

Le suivi des données de tolérance aux chimiothérapies a été un important indicateur de suivi de l'intérêt de ce programme. L'ensemble des données de toxicité a été coté sur l'échelle de toxicité du National Cancer Institute [6]. L'évolution de ces données rapportées à l'ensemble des patients est suivie. Les comparaisons statistiques ont été menées suivant deux tests statistiques (un test Z à deux bras et le test U Mann-Whitney).

Un indicateur de satisfaction, selon un questionnaire *ad hoc* ainsi qu'un suivi des taux d'annulation, d'anticipation et de report des chimiothérapies, a également été réalisé.

– **Des indicateurs « Hôpital de Jour »**

Ils sont établis en suivant la durée moyenne de présence des patients en HDJ (indicateur principal obtenu par évaluation de l'heure d'arrivée du patient, de l'arrivée du traitement, de l'heure de début d'administration et de l'heure de départ du patient), mais également selon des questionnaires *ad hoc* de satisfaction de l'équipe soignante (médecins, infirmiers, secrétaire hospitalière) et une évaluation suivie des taux d'occupation des postes de traitement en HDJ (nombre de patients par jour, par fauteuil ou lit, par équivalent temps plein médecin et paramédicaux).

– **Des indicateurs « pharmacie »**

Ils sont établis selon le taux de patients traités en amont (nombre de dossiers envoyés/nombre de patients à appeler), le taux de « OK chimio » obtenus en amont (nombre de « OK chimio » donnés en amont/nombre de patients prévus), le taux de

poches contrôlées (nombre de poches contrôlées/nombre de poches produites) mais également, avec un impact financier non négligeable, le taux de poches perdues.

– **Des indicateurs « établissement »**

Le nombre de séances réalisées, le nombre de nouveaux patients et l'indice d'évolution de l'activité de l'HDJ ont été suivis.

Toutes ces données colligées de manière dynamique ont été comparées à une phase d'initiation du programme, considérée comme la base de référence aux résultats obtenus, avant la mise en place du programme.

D. RÉSULTATS

Une première phase d'observation de septembre à décembre 2008, correspondant à la période de référence, a permis la comparaison du développement du programme.

L'accès précoce aux données cliniques et biologiques vingt-quatre heures avant la venue du patient a permis aux oncologues du service de confirmer ou retarder chaque session de chimiothérapie, mais également d'adapter les protocoles et de contacter les différentes équipes de soins de support. Cette procédure a aussi autorisé la préparation anticipée d'une majorité des produits de chimiothérapie la veille de l'arrivée du malade. Cinq cent treize patients ont servi de groupe contrôle entre juin et décembre 2008. Par la suite, les résultats obtenus correspondent aux données recueillies de janvier 2009 à février 2011 auprès des 1 037 patients inclus dans le programme et représentant 8 345 questionnaires complétés. L'objectif principal de réduction de la durée d'attente du patient hors temps de traitement en hôpital de jour a été obtenu. Cette durée correspond à la somme du temps d'attente entre l'arrivée du patient en hôpital de jour et le début des soins par l'infirmière (perfusion) avec le temps d'attente entre la pose de la perfusion et le démarrage de la chimiothérapie. Le temps passé avant démarrage du traitement a été réduit de 55 %, passant de 131 minutes lors de la phase contrôle à 52 minutes en février 2011 ($p < 0,0001$) (**Figure 2**).

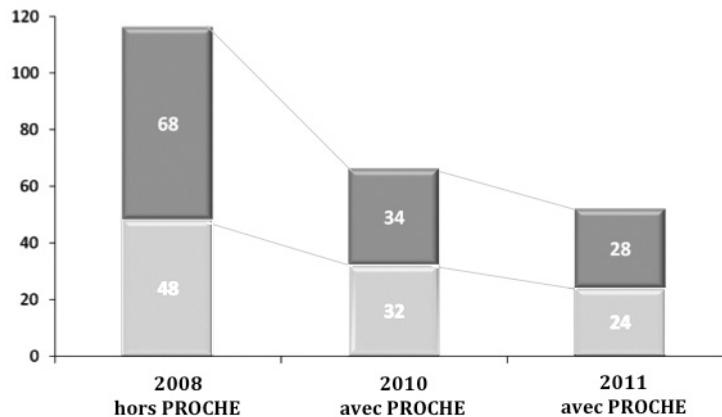


Figure 2 : Délai d'attente du patient avant début du traitement de chimiothérapie

En vert : temps d'attente (minutes) avant les soins infirmiers.

En gris : temps d'attente (minutes) entre le début des soins infirmiers et le démarrage de la chimiothérapie.

Le taux d'occupation des postes de traitement a été significativement augmenté, passant de 1,35 à 1,61 patient par lit et par jour ($p < 0,0001$; IC 95 %, 0,14-0,36). Le taux de poches de chimiothérapie jetées a également été diminué significativement, passant de 6 à 2 % ($p < 0,0001$; IC 95 %, 0,21-0,59).

L'analyse des 8 345 questionnaires collectés a montré que la plainte principale des patients était la fatigue (95,8 % des patients), suivie de la douleur (70,3 %), des neuropathies (62,5 %) et des nausées (54,5 %). L'immense majorité des toxicités ont été de grades 1 et 2 de sévérité selon l'échelle NCI-CTCAE. L'intervention anticipée et organisée des équipes de support a permis de réduire l'incidence de ces toxicités, notamment sur la fatigue et la douleur (**Figure 3**).

Une fois les informations concernant les plaintes des malades recueillies, l'analyse des données permet aux équipes soignantes d'anticiper la venue du malade en adaptant les traitements spécifiques (modification de dose, changement de produit), mais également de mieux accompagner ces souffrances. Les traitements de support tels qu'antiémétiques, facteurs de croissance ou antalgiques, par exemple, seront prescrits en anticipation, de même que les équipes transversales seront informées de la venue du malade et de sa situation clinique, afin de pouvoir organiser une prise en charge dans de bonnes conditions.

L'information sur les toxicités et les moyens d'y remédier peut alors favoriser un meilleur échange avec le malade et ses proches, aider à sa responsabilisation vis-à-vis du suivi de son traitement, mais également amener une discussion plus au fond, autour de souffrances « masquées » (sociales, spirituelles, relationnelles...).

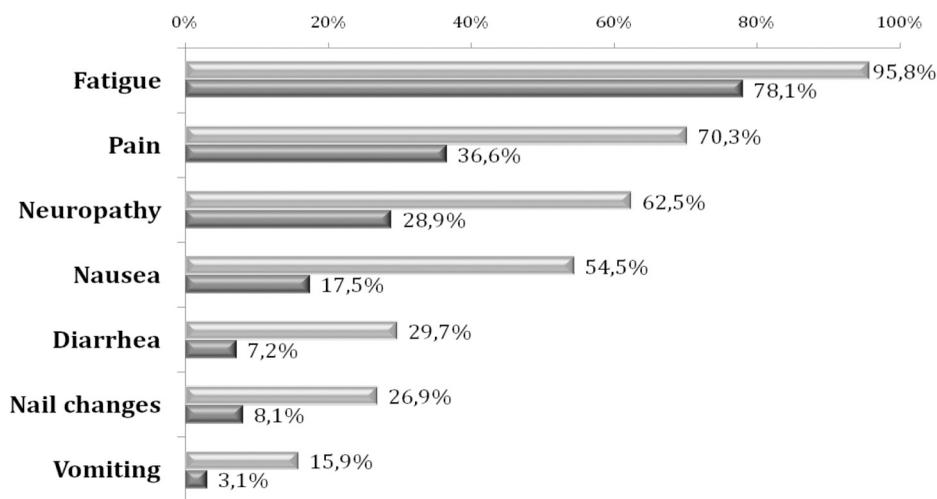


Figure 3 : Recueil des toxicités

En vert, en pourcentage de patients (n = 1 037).

En gris, en pourcentage de questionnaires (n = 8 345).

C'est ainsi que la plupart des souffrances des patients suivis sont soulagées, telles que la fatigue ou la douleur (**Figure 4**).

Concernant les indicateurs de satisfaction, malgré des fluctuations correspondant aux aléas du service, tous les résultats ont été (heureusement) positifs (**Figure 5**) :

- satisfaction de l'organisation passant de 55 % à 100 % ;
- satisfaction du séjour en hospitalisation de jour passant de 64 % à 100 % ;
- satisfaction face au temps d'écoute de l'équipe infirmière passant de 68 % à 100 % ;
- satisfaction face au temps d'attente durant la séance, passant de 18 % à 100 %.

La satisfaction du personnel soignant a également été très satisfaisante, évaluée à 100 % quels que soient les corps de métiers dès la mise en place du programme.

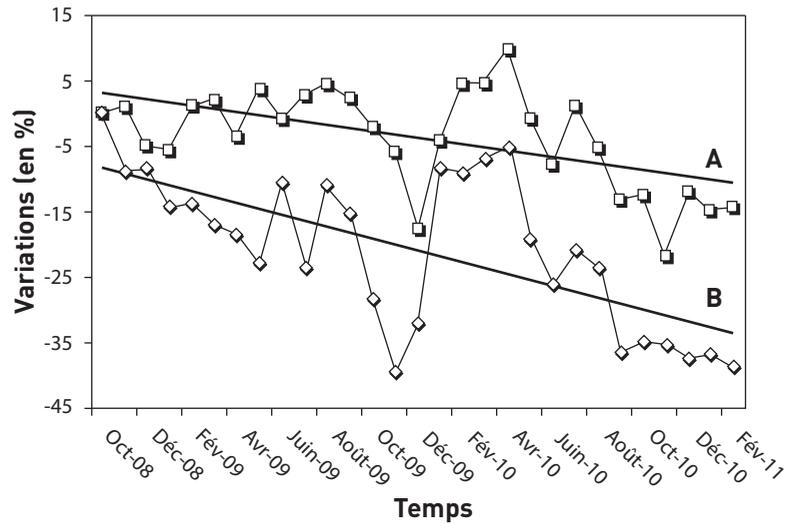


Figure 4 : Évolution de l'incidence de la douleur et de la fatigue depuis le début du programme

A = Fatigue ($p = 0,003$), B = Douleur ($p = 0,0001$)

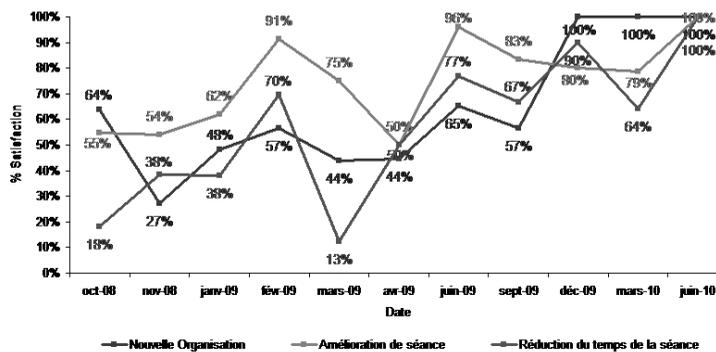


Figure 5 : Indice de satisfaction des patients

Ces questionnaires de satisfaction ont suivi un questionnement simple de retour positif ou non face à l'organisation mise en place, sans réel questionnement validé autour de la qualité de vie... L'interrogatoire *ad hoc* réalisé auprès des patients a essentiellement eu pour objectif de recueillir leur sentiment (positif ou non) par rapport à certains items tels que le temps de l'écoute passé auprès d'eux par les infirmières, ou encore la qualité de l'écoute et la disponibilité. Ce programme a donc permis d'anticiper les arrivées de l'ensemble des patients suivis en ambulatoire en hospitalisation de jour d'oncologie médicale à l'HEGP et ainsi de réduire les délais d'attente du traitement dont on sait qu'ils sont délétères en

termes de qualité de vie. Cette anticipation a également servi à l'organisation des interventions des équipes de support, permettant ainsi de réduire l'incidence des toxicités enregistrées, et de réduire également l'incidence des sévérités de grade 3 et 4 (suivant les CTC-NCI) qui deviennent des grades 1 et 2.

Les chimiothérapies ont pu également être mieux contrôlées sur le plan analytique à la pharmacie, et le temps d'occupation des préparateurs optimisé. Ce programme a donc permis une véritable complémentarité entre les équipes, notamment avec les équipes pharmaceutiques et de support.

Les déplacements inutiles ont été évités pour les patients, les séances étant annulées à l'avance.

Les places ainsi libérées ont favorisé également l'augmentation de la rotation des malades, permettant d'accueillir plus de patients en attente de traitements de chimiothérapie.

Ce programme rentre dans le cadre du développement de la télémédecine, dont les financements sont actuellement en cours de débat.

La gestion des malades présentée ici correspond à une prise en charge collégiale hospitalière du patient en cours de traitement par chimiothérapie. Les données transmises à l'équipe d'hospitalisation de jour (médecin, pharmacien, infirmière) aident à l'encadrement du traitement et de ses complications. Le médecin traitant du patient ne fait pas partie du circuit de décision de chimiothérapie présenté, toutefois, il est contacté directement par l'équipe médicale d'hospitalisation de jour en cas de problème repéré sur le questionnaire, car il reste l'interlocuteur privilégié au domicile du malade.

La transmission Apicrypt® développée par les médecins généralistes dans le département des Hauts-de-Seine (92) n'est utilisée, dans ce programme, que pour les données biologiques. Il est toutefois envisageable de faire intervenir d'autres transmissions de données, notamment cliniques, du médecin traitant, dans la poursuite des développements des circuits de gestion à distance des patients.

Forts de la réalisation de ce programme, plusieurs contextes à risque d'écueil ont été mis en évidence :

- le risque de complication immédiate ou imminente de la situation du patient et de ses proches ;
- l'importance du renforcement des liens avec les équipes au domicile du patient dans le cadre du suivi de ce dernier, mais également dans le cadre des traitements oraux, dispensés exclusivement au domicile, sans suivi hospitalier particulier.

Unité fonctionnelle de soins de support oncologiques

C'est ainsi qu'une unité fonctionnelle de soins de support oncologiques a été créée, afin de pouvoir prendre en charge de manière anticipée les patients à risque de complication, ou en situation de vulnérabilité face aux toxicités de leurs traitements ou d'encadrement de prise en charge. L'un des objectifs, au-delà de l'amélioration de

la qualité d'accompagnement des malades, a été de limiter la nécessité de recourir aux situations (et hospitalisations) d'urgence.

L'hospitalisation, dont le contexte et l'objectif sont expliqués au patient, permet également de prendre un temps nécessaire d'information sur son parcours, la place des traitements et des toxicités, mais également les orientations prises pour son accompagnement.

Cette unité ouverte en décembre 2010 a accueilli à ce jour 594 patients, de tout type de tumeur solide, et a permis de développer un réel mode de prise en charge pluridisciplinaire et pluriprofessionnel. L'équipe, constituée normalement d'aides-soignants, d'infirmiers (accompagnés d'un cadre) et de médecins, s'est renforcée d'une relation continue de diététiciens et orthophonistes, de spécialistes de la lutte contre la douleur ou d'accompagnement en situation palliative, d'une équipe de psycho-oncologie et de kinésithérapeutes, ainsi que des acteurs du service social.

Grâce à cette unité et à la mobilisation des différents acteurs, plus de 60 % des patients pris en charge au sein de ce service ont été admis directement depuis leur domicile, et la même proportion a pu retourner au domicile également, limitant de fait les passages aux urgences et les hospitalisations au long cours.

E. LE LIEN AVEC LA VILLE

Les soins oncologiques de support ont été définis en France dans le cadre de la circulaire de la DHOS du 22 février 2005 [3].

Cette définition est la suivante : « L'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a. » La circulaire rappelle que la mise en place et l'organisation des soins oncologiques de support répondent à une démarche d'accréditation des établissements prenant en charge les patients atteints de cancer : « Cette dimension est intégrée dans les *projets de service et d'établissement* ainsi que dans le *projet médical de territoire* et devra s'appuyer sur les acteurs, institutions et dispositifs existants. »

De fait, il convient de mettre en place un lien regroupant les différents acteurs des soins, qu'ils soient en ville ou à l'hôpital. Il convient également de replacer le patient au centre du dispositif de soins en lui permettant de retrouver une certaine autonomie par rapport à l'accès aux informations mais également dans le cadre de son suivi et de son accompagnement [7].

Les différents plans cancer ont mis l'accent, dans la mesure 18, sur la nécessité de poursuivre cet effort de lien avec la ville et notamment au travers de la communication et des échanges avec les acteurs des soins au domicile, dont le médecin traitant [8,9]. La qualité d'accompagnement des patients atteints de cancer est développée par la démarche des soins de support à toute phase de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à la phase après cancer ou en lien avec les équipes prenant en charge le patient en fin de vie. Cette vision de prise en charge répond à la notion

de démarche palliative et d'accompagnement global, comme le rappelle la Société française d'accompagnement palliatif dans sa définition :

« Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution » [10].

L'organisation des soins en ville fait pourtant défaut, et une étude publiée en 2012 relate l'impact d'une organisation spécifique des soins de support en établissement sur ce suivi spécifique en ville [11]. En effet, il ressort de cette étude qu'une coordination spécifique pour la gestion des soins de support au domicile existe dans 40,3 % des établissements, notamment dans les centres Unicancer, 69,2 % d'entre eux ayant une telle coordination. Cette organisation au domicile est également une spécificité des établissements publics par rapport au privé (44,5 % vs 19,6 %, $p < 0,01$). La présence d'une structure de coordination des soins de support dans l'établissement est également un facteur favorable à l'organisation de l'aval au domicile par rapport à l'absence de structure (53,1 % vs 25,8 %, $p < 0,01$), ainsi que l'existence d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (54,3 % vs 31,3 %, $p < 0,01$). Les auteurs de cet observatoire national français sur la mise en place et l'organisation des soins de support sur le territoire national ont noté l'absence de mise en valeur ou d'identification spécifiques des acteurs au domicile (médecin traitant, pharmacien, infirmières...).

On retrouve bien la nécessité d'établir ce lien entre institution et lieu de vie du patient.

Afin de compléter le maillage de prise en charge ainsi constitué en intra-hospitalier, il devenait alors incontournable de poursuivre l'effort vers le principal lieu de vie du patient : son domicile. En ce sens, un lien avec les différents acteurs du soin extra-hospitaliers est devenu indispensable à la cohérence du projet d'accompagnement global et donc à une personnalisation complète du parcours de soin.

Deux programmes de recherche sont ainsi actuellement développés dans le sens d'une majoration (ou création) du partenariat entre équipes intra- et extra-hospitalières, tout en maintenant le patient au centre du réseau de soins (**Figure 6**).

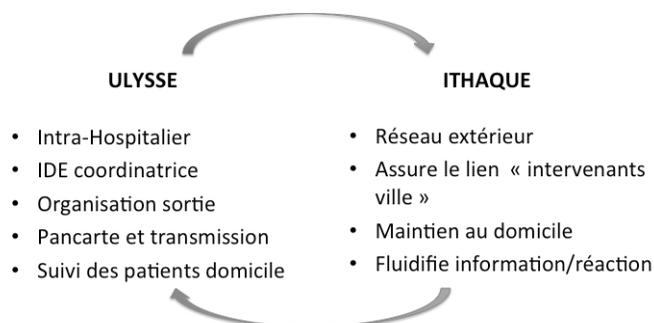


Figure 6 : Le lien ville/hôpital

- Le programme ULYSSE, de développement intra-hospitalier, se base sur la création d'un poste d'infirmière coordinatrice facilitant le circuit de l'information entre hôpital et ville, ainsi que le suivi à distance des patients.
- Le programme ITHAQUE, quant à lui, est le temps de réalisation de l'accompagnement au domicile du patient, en lien étroit avec un réseau de soins, afin de permettre d'assurer le maintien du patient chez lui et d'aider à la sécurité du malade, de ses proches mais également des différents acteurs de l'accompagnement.

Le programme ULYSSE vise à permettre le recueil périodique et l'analyse des données de qualité de vie, toxicité, état général et satisfaction concernant les patients accueillis dans l'unité de soins de support de l'HEGP.

Ce recueil s'effectue d'une part au cours de l'hospitalisation du patient dans l'unité de soins de support et d'autre part au domicile du patient après sa sortie. Il est envisagé également de pouvoir inclure dans le programme les patients à risque présentés au cours de la RCP de soins de support.

La base de cette démarche, consentie par le patient et son équipe soignante (notamment au domicile), repose sur l'information des différents acteurs du parcours sur la maladie et ses traitements, leurs effets indésirables et les moyens pouvant être mis en œuvre pour les soulager.

L'objectif principal est de replacer le lien indispensable entre les équipes afin d'effacer la barrière virtuelle que représente l'enceinte de l'hôpital et permettre *de facto* une fluidité de la prise en charge et des échanges d'informations.

Le programme s'appuie sur :

- L'infirmière coordinatrice :
 - la surveillance quotidienne des données recueillies par l'infirmière coordinatrice ;
 - celle-ci, en surveillant l'évolution des données, et en fonction de procédures identifiées avec le comité de pilotage, déclenchera les différentes interventions au domicile (IDE ou médecin traitant) en prenant les contacts nécessaires, ou alertera l'équipe de pilotage, médicale et paramédicale, afin de déclencher une réhospitalisation, en cas de dégradation non gérable au domicile, dans le but d'éviter un passage par le service d'accueil en urgence.
- Le portail internet sécurisé :
 - la réalisation du portail sécurisé permettant la migration de l'ensemble des données sécurisées vers le serveur ;
 - ce portail internet sera accessible par l'infirmière coordinatrice, les médecins en charge du patient (institution et domicile), le patient lui-même, des soignants intervenant au domicile (IDE, kiné, psychologues...), le pharmacien.
- Le questionnaire de repérage des besoins en soins de support :
 - un questionnaire de suivi des données de soins de support. Ce questionnaire, élaboré en collaboration par les équipes de soins de support

de Curie et de l'HEGP, a pour objectif d'être validé par l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS). Il sera rempli sous forme électronique accessible en application internet, iPad et Smartphone. Une procédure dégradée papier sera également possible en fonction de chaque situation individuelle ;

- les données de RCP, les directives anticipées ainsi que la désignation de la personne de confiance seront des éléments du dossier du patient ;
- il est envisagé également de mettre en ligne un certain nombre de données d'informations relatives à la prise en charge du malade, telles que les différentes lois (Leonetti...) ou des fiches d'information sur l'évolution des pratiques (en lien avec les documents officiels ARS, HAS et sociétés savantes).

- Le comité de pilotage :

Il est constitué des responsables médicaux et paramédicaux (cadre infirmier) en lien avec l'IDE de coordination. Il s'agit en effet d'un projet d'unité de l'équipe avec un lien médical et paramédical. Ce lien entre chacun est formalisé. Des réunions sont prévues pour améliorer le système dans la continuité. La secrétaire de l'unité (assistante efficacité) assure le relais des informations au sein de ce comité.

- L'assistante efficacité :

Le pilotage s'appuiera sur les compétences d'une assistante pour permettre la fluidité des informations et la création de liens, en temps réel, entre les membres de ce comité afin d'optimiser la qualité de la prise en charge globale des patients. De plus, elle recueillera toutes les informations nécessaires au suivi des indicateurs de l'activité, les contrôlera et les formalisera afin que le pilotage soit en capacité de réaliser une analyse régulière et prévoir les axes d'amélioration possible. Ce processus d'efficacité sera confronté à l'analyse des questionnaires que les patients auront à remplir concernant leur ressenti par rapport à leur pathologie et leur satisfaction. L'assistante sera en charge de la récupération et de la formalisation de ces données pour leur exploitation par le pilotage.

II. LE PROGRAMME ITHAQUE

Les réseaux de santé sont des « structures ayant pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires » [7]. Leur application à la cancérologie a pour but d'« assurer au malade le maillage nécessaire pour garantir la continuité des soins et permettre son accès à des soins spécifiques au domicile ». Le réseau ainsi créé devra

permettre aux patients de bénéficier d'une prise en charge de proximité de qualité, sur les divers axes de soins, qu'ils soient médicaux ou sociaux. Les principaux protagonistes de cette organisation seront : l'établissement de santé (dans ce cas précis, il s'agit de notre unité de soins de support), l'assistante sociale, les établissements et structures associées (SSR (soins de suite rééducation), USP (unités de soins palliatifs), etc.), les professionnels libéraux (IDE, kinésithérapeutes, pharmaciens, prestataires, etc. ; définis selon les besoins du patient), sans oublier le pilier nécessaire au bon fonctionnement de cette prise en charge à domicile : le médecin généraliste. La création de ce réseau (le terme réseau est utilisé au sens littéral du mot. Le programme de suivi des patients entre la ville et l'hôpital s'inspire en grande partie de « l'esprit réseau » mais ne correspond pas à un réseau de santé identifié par l'ARS, dépendant d'un cadre et d'un financement spécifique aura donc pour objectif de renforcer la qualité et l'organisation des soins, mais avant tout d'améliorer le parcours de soin des personnes atteintes de cancer, évitant ainsi une rupture dans la continuité des soins entre l'hôpital et le domicile (ou l'hôpital et la structure d'aval) et le risque de sentiment d'abandon éprouvé par le patient lors de sa sortie de l'unité des soins de support.

Le médecin généraliste est le référent légitime pour coordonner les soins à domicile, la plaque tournante autour de laquelle s'articulent les professionnels de santé de proximité tels que les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé. Il doit donc pouvoir, à tout moment, avoir accès aux informations en temps réel afin d'optimiser le suivi à domicile et de s'appuyer sur l'expertise complémentaire de ses partenaires au sein du réseau en cas de difficulté.

Qu'il s'agisse des infirmiers, des pharmaciens, des prestataires de services ou autres professionnels de spécialités différentes, les professionnels libéraux auront, outre leur rôle propre, une mission de repérage et d'alerte. En effet, lors d'une prise en charge à domicile, ils seront au plus près du patient et de son entourage (présent jusqu'à trois fois par jour pour un infirmier) et donc les témoins privilégiés de l'évolution de ces derniers. Le réseau que nous souhaitons constituer leur permettra de prendre connaissance du projet de soin du patient *via* le médecin traitant, en première intention, mais également auprès de l'infirmière de coordination du service de soins de support. Ils pourront ainsi intégrer à leur prise en charge les aspects sur lesquels le patient et son entourage sont le plus vulnérables. Cet éclairage leur permettra de discerner les premiers signaux d'alarme en cas d'altération de l'état de santé du patient ou de sa prise en charge sociale, et de pouvoir agir plus rapidement. Ces signaux seront identifiés en temps réel par l'infirmière coordinatrice afin d'anticiper au maximum le contact avec les équipes libérales pour :

- éviter tout passage aux urgences ;
- organiser la prise en charge de manière programmée ;
- temporiser selon les plaintes en réorganisant la prise en charge au domicile.

Le filet de sécurité instauré autour du patient par les différents intervenants révélera, dans ces cas de figure, toute sa légitimité, permettant aux professionnels

libéraux de contacter au plus vite le médecin traitant ainsi que les responsables du réseau. Cette rapidité d'action conduira à la possibilité d'un maintien à domicile à plus ou moins long terme ou à une hospitalisation programmée, sans que le patient ni son entourage n'en pâtissent. En effet, dès que l'alerte est donnée au médecin traitant, celui-ci pourra contacter le service des soins de support afin de convenir si une hospitalisation est nécessaire ou si la mise en place de nouvelles aides ou de nouveaux intervenants suffiront à la préservation de l'état de santé du patient. En cas de nécessité d'hospitalisation, la précocité du signalement offrira la possibilité d'un délai sans que cette prise en charge ne se fasse dans l'urgence.

C'est de ce maillage constitué autour du patient et de son entourage que résulte tout l'intérêt du réseau. Il s'agit d'établir, au sein de ce dernier, une équipe sur laquelle pourra se reposer chaque patient, sans qu'aucun intervenant ne soit isolé. Cette coordination continue, même après l'hospitalisation, permettra de lui éviter de nouveaux passages aux urgences et garantira au patient une prise en charge sûre et digne de confiance.

Les structures d'aval ont, elles aussi, leur place dans cette organisation. Le fait de suivre l'évolution du patient même lorsqu'il est transféré dans une de ces structures pourra contribuer à l'instauration d'un climat de confiance et d'un sentiment de partenariat entre le service de soins de support et ces dernières. Les SSR, USP et autres structures sauront qu'elles peuvent être épaulées par notre service, ce qui contribuera à la rapidité de prise en charge d'autres patients. Elles pourront être contactées dès l'alarme émise par les professionnels libéraux, puisque toutes les informations concernant le suivi du malade auront été répertoriées par les divers protagonistes (grâce aux outils que nous souhaitons développer), écourtant ainsi les délais d'attente grâce à l'anticipation du contact avec ces équipes. Les patients pourront alors avoir accès au service dont ils ont besoin après une courte hospitalisation, si elle est nécessaire, afin d'effectuer un bilan (qualité de vie, évolution de la maladie, etc.). De la même manière, une demande de retour anticipé dans notre unité de soins de support en cas de ré-aggravation sera systématiquement prise en compte.

Un tel réseau de prise en charge permettrait de renforcer le rôle de chacun en valorisant chaque compétence, indispensable à une globalité de l'accompagnement. Au-delà d'un meilleur suivi des traitements spécifiques injectables ou oraux, des tolérances, ce projet permettrait de mieux adapter l'environnement du patient à sa prise en charge et favoriser ainsi une meilleure efficacité des traitements.

Compléter la justesse des traitements modernes, ciblant une anomalie de plus en plus spécifique et individualisée de chaque type tumoral et de chaque patient, avec une personnalisation de l'accompagnement assurerait probablement, en plus d'une meilleure qualité de vie, une meilleure survie, comme l'a récemment démontré une étude testant le « Early Palliative Care » [12].

RÉFÉRENCES

1. LEVI P., *Si c'est un homme*, Paris, Julliard, 1987, p. 113-14.
2. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
3. Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
4. KALLEN M. A., TERRELL J. A., LEWIS-PATTERSON P., HWANG J. P., « Improving wait time for chemotherapy in an outpatient clinic at a comprehensive cancer center », *J Oncol Prac* 2012, 8(1).
5. SCOTTÉ F., OUDARD S., ABOUDAGGA H., ELAIDI R., BONAN B., « A practical approach to improve safety and management in chemotherapy units based on the PROCHE – Programme for optimisation of the chemotherapy network monitoring program », *Eur J Cancer* 2013, 49, p. 541-4.
6. Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.0. Publié le 28 mai 2009. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
7. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (Art. L. 6321-1).
8. Plan Cancer 2009-2013 : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_cancer_2009-2013.pdf
9. Plan Cancer 2014-2019 :
http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013_02112009.pdf
10. Définition des soins palliatifs : <http://www.sfap.org/content/définition-des-soins-palliatifs-et-de-l'accompagnement>
11. SCOTTÉ F., HERVÉ C., OUDARD S. *et al.*, « Supportive care organisation in France : An in depth study by the French speaking association for supportive care in cancer (AFSOS) », *Eur J Cancer* 2013, 49(5), p. 1090-6.
12. TEMEL J. S., GREER J. A., MUZIKANSKY A. *et al.*, « Early palliative care for patients with metastatic non small cell lung cancer », *N Engl J Med* 2010, 363, p. 733-42.

Immunologie et médecine personnalisée en cancérologie : données actuelles et perspectives

Anne Berger^{*(1)}, Guy Zeitoun^{*(1)}, Franck Zinzindohoué⁽¹⁾,
Maria-Gabriela Anitei⁽²⁾, Viorel Scripcariu⁽²⁾, Christine
Lagorce⁽³⁾, Jérôme Galon⁽⁴⁾, Franck Pagès^{** (4,5)}

**Co-premier auteur*

*** Correspondance : Pr Franck Pagès¹*

- (1) Service de Chirurgie générale et digestive, Hôpital européen
Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*
- (2) Département de Chirurgie, Université de médecine et pharmacie
« Gr T Popa ». Département de Chirurgie oncologique, Institut
régional d'oncologie, Iași, Roumanie*
- (3) Laboratoire d'Anatomopathologie, Hôpital Avicenne, AP-HP,
Bobigny, France*
- (4) INSERM UMRS1138 équipe 15 « Immunologie et cancérologie
intégrative », Centre de recherche des Cordeliers, Paris, France*
- (5) Laboratoire d'Immunologie, plateforme d'immunomonitoring,
Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, France*

La cancérologie a subi durant ces vingt dernières années, deux révolutions responsables de changements conceptuels importants faisant évoluer la définition même du cancer. Ceci a eu pour conséquences de changer notre perception des facteurs influençant l'évolution tumorale et donc son pronostic, ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques adaptées. La première révolution est génomique. Une

1. franck.pages@egp.aphp.fr

recherche d'une intensité et d'un coût sans précédent a été axée sur le génome des cellules cancéreuses et sur sa production moléculaire (transcriptome, protéome). Des informations majeures ont été obtenues aboutissant à l'émergence des thérapies ciblées et des biomarqueurs moléculaires, prédictifs du bénéfique potentiel d'une thérapie spécifique pour un patient donné. La seconde révolution consiste en la prise en compte du micro-environnement tumoral comme acteur à part entière du processus tumoral. Ainsi, le cancer n'est plus défini selon une vision centro-cellulaire mais selon une vision intégrée prenant en considération son micro-environnement composé d'un ensemble de compartiments cellulaires communicants. Cette nouvelle définition de la sphère tumorale met en lumière le rôle joué par l'infiltration immunitaire intra- et péri-tumorale dans l'évolution du cancer. La prise en compte de paramètres immunitaires permet pour la première fois d'évaluer les capacités « défensives » potentielles du patient et constitue un nouveau pas vers une médecine personnalisée où des critères propres à l'individu sont placés au centre d'une réflexion pronostique et d'une orientation thérapeutique.

I. QU'EST-CE QUE LE CANCER ?

Cette interrogation, toujours présente [1], souligne l'importance du cadre conceptuel dans lequel une recherche évolue. En cancérologie, le paradigme qui a prévalu durant ces cinquante dernières années était que le cancer résultait d'une accumulation d'un nombre limité de mutations de gènes « majeurs » impliqués en particulier dans la survie et la prolifération cellulaire. Cette vision du cancer est dite « centro-cellulaire » géno-guidée. Des altérations « aléatoires » du génome entraînent des modifications irréversibles du comportement de la cellule, indépendamment du milieu dans lequel elle évolue. Le corollaire clinique de cette vision était la possibilité de traiter une tumeur par thérapie génique en « rétablissant le gène sauvage » ou en « bloquant le gène muté » [2]. La leucémie myéloïde chronique (LMC) est l'illustration exemplaire de cette vision. En 1960, la découverte du chromosome Philadelphia, translocation t (9 ; 22) (q34 ; q11), démontra que cette pathologie, systématiquement mortelle en cinq ans, était due à une seule altération génétique [3]. La mise au point de l'imatinib, bloquant les effets de la protéine chimérique BCR-ABL, a depuis radicalement transformé le pronostic de la LMC [4].

Pour les tumeurs solides, il semblait indiscutable qu'un nombre limité de mutations survenant dans un ordre chronologique déterminé ponctuait l'évolution clinique. Cette vision trouva son expression dans la publication de Vogelstein *et al.* et sa représentation graphique surnommée depuis « Volgogramme » [5]. Cette approche génomique du paradigme « centro-cellulaire » fait apparaître actuellement ses limites [6]. Sur un plan pronostique, aucun gène ni signature génomique n'ont

permis en pratique clinique d'optimiser de façon drastique la classification pronostique fournie par les données histopathologiques d'extension tumorale (classification TNM), dont les fondements datent de plus de quatre-vingts ans [7,8]. Sur le plan thérapeutique, les traitements ciblés n'ont permis qu'un ralentissement modeste et limité dans le temps de l'évolution tumorale [9,10]. Une des raisons essentielles de cette efficacité partielle est la découverte de l'extrême diversité et variabilité des altérations génomiques, telle que nous l'ont révélée les récentes techniques d'analyse génomique à haut débit [11]. À titre d'exemple, chaque cellule cancéreuse des tumeurs colorectales contient jusqu'à 11 000 altérations génomiques [12].

À la toute fin du deuxième millénaire, Hanahan et Weinberg constataient l'incapacité de la vision centro-cellulaire géno-guidée à être structurante, c'est-à-dire à fournir un cadre explicatif et applicatif satisfaisant [13]. Ces auteurs appelaient à une « révolution copernicienne » en proposant de définir la cellule cancéreuse non plus par l'acquisition d'altérations génomiques clés, mais par l'acquisition de caractéristiques comportementales clés secondaires aux modifications génomiques. Six caractéristiques clés, pouvant s'exprimer indépendamment les unes des autres, définissaient la cellule cancéreuse : i) échappement à l'apoptose ; ii) autosuffisance pour les signaux de croissance ; iii) insensibilité aux signaux antiprolifératifs ; iv) stimulation de l'angiogenèse ; v) potentiel illimité de réplication ; vi) capacité d'évasion tissulaire et de métastases. Mais cette « révolution » prit tout son sens en 2011, lorsque ces mêmes auteurs ajoutèrent deux nouvelles caractéristiques : vii) capacité à reprogrammer son métabolisme énergétique (effet Warburg) ; et viii) capacité à échapper à la surveillance immunitaire [14]. Au-delà de la reconnaissance du rôle essentiel du système immunitaire dans l'évolution des cancers, cet article marquait une rupture conceptuelle puisque la vision centro-cellulaire était remplacée de facto par une vision holistique incluant l'environnement comme véritable acteur dans la survenue, l'évolution et donc la définition d'un cancer. Ainsi, le cancer n'est plus défini par ses seules cellules cancéreuses, mais par l'ensemble formé par les cellules cancéreuses et leur micro-environnement [15]. Le micro-environnement comprend l'ensemble des compartiments cellulaires associés aux cellules cancéreuses : vasculaire, neuroendocrine, stromal, épithélial, et immunitaire. Ces compartiments forment un ensemble hétérogène, dynamique et communicant. Cette nouvelle définition de la sphère tumorale devrait sans doute encore évoluer en intégrant en particulier la composante microbiotique [16].

II. IMMUNOLOGIE ET CANCER

Le rôle du système immunitaire dans le cancer a été envisagé en même temps que celui du génome [1]. En 1909, Paul Ehrlich a été le premier à postuler que le système immunitaire participait au contrôle du processus tumoral en éliminant des

cellules anormales issues des divisions cellulaires. Cette hypothèse reposait sur des observations cliniques telles que celle rapportée par William B. Cooley montrant une corrélation entre des régressions tumorales et la survenue d'une infection postopératoire par un streptocoque. La réaction inflammatoire secondaire à la surinfection semblait favoriser le contrôle du cancer. C'est cependant en 1970 que le concept d'immunosurveillance, capacité du système immunitaire à reconnaître et détruire des cellules anormales empêchant l'émergence d'un cancer, fut proposé par Burnett [17]. Longtemps controversé, ce concept connut une renaissance durant ces vingt dernières années par la démonstration formelle d'une plus grande incidence de cancers spontanés et de tumeurs induites chez des souris déficientes pour des gènes ou des cellules immunitaires [18]. L'immunosurveillance est actuellement intégrée dans une théorie plus vaste dénommée « *immunoediting* », prenant en compte les interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules du système immunitaire, chacune influençant et modifiant le comportement de l'autre [19]. Trois étapes chronologiquement distinctes sont individualisées : l'élimination, suivie d'une étape d'équilibre durant laquelle les cellules cancéreuses sont en « dormance » pendant une période pouvant être très longue avant qu'un basculement ne se produise pour aboutir à la phase finale d'échappement [19]. Le système immunitaire exerce au long de ce processus une surveillance immunitaire, créant une pression de sélection aboutissant à l'émergence de clones tumoraux résistant à l'attaque immune parallèlement à une évolution progressive de la réponse immune d'un profil d'immuno-cytotoxicité vers un profil d'immunotolérance. C'est au cours de cette phase d'échappement que la masse tumorale devient symptomatique et conduit le patient à consulter.

III. TRANSLATION CLINIQUE : LES PREMIÈRES RETOMBÉES CLINIQUES

Le principe de la thérapie ciblée a progressivement amené au concept de médecine personnalisée. Si la définition de « médecine personnalisée » n'est pas encore stable, il semble néanmoins que son but en oncologie soit de mieux stratifier les tumeurs et les patients en prenant en compte leurs spécificités biologiques et moléculaires ainsi que leurs évolutivités afin de concevoir les traitements les mieux adaptés à un patient donné, pour une tumeur donnée, à un moment donné [20].

L'approche immunologique s'est révélée être cliniquement pertinente dans cet objectif de personnalisation. En effet, les bonnes pratiques médicales imposent l'optimisation d'une stratégie thérapeutique unique pour une population homogène de patients afin d'établir des standards de soins validés [21]. Alors que depuis quatre-vingts ans, cette homogénéisation se fait sur des critères d'extension de la tumeur (classification TNM), l'étude de la qualité de l'infiltrat immunitaire de la tumeur

s'est révélée avoir un impact majeur sur le pronostic du patient. Ceci permet d'envisager un nouveau regroupement de patients sur un critère « personnel » reflétant indirectement ses capacités « défensives » potentielles [22,23].

Dans de nombreuses tumeurs solides comme le cancer colorectal, une forte infiltration immunitaire s'est révélée associée à une survie prolongée [24]. Ainsi, une forte infiltration en lymphocytes T CD3+, T CD8+ cytotoxiques et en T CD45RO+ mémoires, localisée dans la tumeur et le front (ou marge) d'invasion, est corrélée à une survie sans récurrence (DFS) et une survie globale (OS) prolongée. Ce type d'infiltration est associé à une orientation immunitaire des lymphocytes T CD4+ de type 1 (Th1) favorisant l'activation des lymphocytes T CD8. Ces lymphocytes expriment des récepteurs de chimiokines et des molécules d'adhésion particuliers jouant un rôle majeur dans la mobilisation de ces cellules au site tumoral.

La confirmation de l'impact pronostique de la composante immunitaire des tumeurs sur de larges cohortes rétrospectives a conduit à l'élaboration d'un test simple, puissant et robuste appelé « Immunoscore » (I) [25]. Ce test est réalisé par technique d'immunohistochimie sur coupe tissulaire couplée à un système d'analyse d'images. Son principe est la détermination de la densité de deux populations lymphocytaires (CD3/CD8) dans la tumeur et dans le front d'invasion. Les données ainsi obtenues permettent une cotation de l'Immunoscore de 0 (I0), reflétant une faible densité des deux types de cellules dans les deux régions, à 4 (I4) reflétant une forte densité des deux types de cellules dans les deux régions. La valeur pronostique de l'Immunoscore a été démontrée dans le cancer colorectal à tous les stades de la classification anatomopathologique. En analyse multivariée, la valeur pronostique de l'Immunoscore apparaît supérieure à celle fournie par la classification TNM et les facteurs constitutifs du TNM apparaissent dépendants de l'Immunoscore. En particulier, la composante immunitaire adaptative intratumorale évaluée par l'Immunoscore permet de discriminer avec une grande confiance statistique les patients à risque de récurrence même à un stade de développement tumoral précoce (Stade I-II) [26]. Une validation internationale de l'Immunoscore dans les cancers coliques est actuellement en cours de réalisation afin d'intégrer ce nouveau paramètre pronostique à la classification TNM des cancers, pour aboutir à une classification de type TNM-I (TNM-Immune) [27]. Ainsi, l'utilisation en pratique clinique de l'Immunoscore pourrait améliorer l'appréciation pronostique et la prise en charge thérapeutique des patients.

La qualité de l'infiltrat immunitaire intratumoral joue également un rôle de biomarqueur prédictif de réponse au traitement. En effet, l'efficacité des chimiothérapies conventionnelles et de la radiothérapie avait de principe été mise sur le compte de leur action létale directe sur les cellules tumorales. Or des travaux récents ont démontré que certaines drogues de chimiothérapie et la radiothérapie peuvent également avoir des effets immunostimulants, en induisant une mort cellulaire « immunogène » dépendante de l'activation de lymphocytes T CD8 antitumoraux producteurs d'interféron-gamma [28]. De plus, les traitements cytotoxiques peuvent moduler le micro-environnement immunitaire tumoral, et transformer un

contexte d'inflammation chronique et immunosuppresseur en une inflammation aiguë et immunogène [29]. Ces données laissaient penser que l'analyse de l'infiltrat immunitaire pouvait prédire la réponse aux thérapies conventionnelles. Nous venons de montrer dans les cancers du rectum que les densités immunitaires en lymphocytes T CD3+ et CD8+ présentes dans les biopsies tumorales réalisées lors du diagnostic étaient corrélées à la réponse clinique immédiate suivant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie néoadjuvante [30]. Dans les cancers ORL de types épidermoïdes, une étude réalisée sur 101 patients vient de confirmer la valeur théranostique des densités immunitaires en lymphocytes T CD3+ et CD8+ présentes dans les biopsies tumorales réalisées avant tout traitement [31].

De récents succès spectaculaires de l'immunothérapie antitumorale ont été obtenus par des thérapies adoptives par transfert de lymphocytes T [32], par des vaccins antitumoraux tels que le premier vaccin cellulaire « Sipuleucel-T » approuvé par la Food and Drug Administration [33], et par des biothérapies utilisant des anticorps monoclonaux bloquant des molécules inhibitrices de la réponse lymphocytaire T, tels que les anti-CTLA-4 (ipilimumab), ou les anti-PD-1/PD-L1 [34]. L'avènement de ces thérapies immunitaires dont le bénéfice clinique a été démontré dans des études de phase II ou de phase III réalise une véritable rupture dans le traitement du cancer [35]. Cependant, ces immunothérapies qui ont un coût financier très important ne permettent pas d'obtenir un bénéfice clinique pour tous les patients. Il devient urgent de définir des biomarqueurs permettant d'anticiper la réponse au traitement et ainsi de le « personnaliser ». Dans cette perspective, les paramètres immunitaires observés au site de la tumeur avant traitement constituent d'excellents candidats biomarqueurs à visée théranostique.

* *
*

L'approche immunitaire permet pour la première fois d'évaluer un paramètre faisant référence aux capacités « défensives » potentielles du patient dont l'impact s'est révélé majeur dans l'évolution naturelle du cancer, pour l'efficacité des thérapies conventionnelles et sans doute des biothérapies agissant sur la composante immunitaire. En ce sens, cette approche constitue un nouveau pas vers une médecine personnalisée où des critères propres à l'individu, par-delà les données tumorales, seraient placés au centre d'une réflexion pronostique et d'une orientation thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. PRENDERGAST G. C., « Immunological thought in the mainstream of cancer research : Past divorce, recent remarriage and elective affinities of the future », *Oncoimmunology* 2012, 1, p. 793-97.
2. CLINE M. J., STANG H., MERCOLA K., MORSE L., RUPRECHT R., BROWN J., *et al.*, « Gene transfer in intact animals », *Nature* 1980, 284, p. 422-5.
3. NOWELL P., HUNGERFORD D., « A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia [abstract] », *Science* 1960, 132, p. 1497.
4. O'BRIEN S. G., GUILHOT F., LARSON R. A., GATHMANN I., BACCARANI M., CERVANTES F., *et al.*, « IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia », *N Engl J Med* 2003, 348, p. 994-1004.
5. VOGELSTEIN B., FEARON E. R., HAMILTON S. R., KERN S. E., PREISINGER A. C., LEPPERT M., *et al.*, « Genetic alterations during colorectal-tumor development », *N Engl J Med* 1988, 319, p. 525-32.
6. FOLKMAN J., HAHNFELDT P., HLATKY L., « Cancer : looking outside the genome », *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000, 1, p. 76-9.
7. DUKES C. E., « The classification of cancer of the rectum », *J Pathol Bacteriol* 1932, 35, p. 323-32.
8. DENOIX P. F., « Enquête permanente dans les centres anticancéreux », *Bull Inst Nat Hyg* 1946, 1, p. 70.
9. AMIT L., BEN-AHARON I., VIDAL L., LEIBOVICI L., STEMMER S., « The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors – a meta-analysis and systematic review », *PLoS One* 2013, 8(1), e51780.
10. PALUMBO M. O., KAVAN P., MILLER, Jr., W. H., PANASCI L., ASSOULINE S., JOHNSON N., *et al.*, « Systemic cancer therapy : achievements and challenges that lie ahead », *Front Pharmacol* 2013, 4, p. 57.
11. VOGELSTEIN B., PAPADOPOULOS N., VELCULESCU V. E., ZHOU S., DIAZ, Jr., L. A., KINZLER K. W., « Cancer genome landscapes », *Science* 2013, 339, p. 1546-58.
12. STOLER D. L., CHEN N., BASIK M., KAHLENBERG M. S., RODRIGUEZ-BIGAS M. A., PETRELLI N. J., *et al.*, « The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression », *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, p. 15121-6.
13. HANAHAN D., WEINBERG R. A., « The hallmarks of cancer », *Cell* 2000, 100, p. 57-70.
14. HANAHAN D., WEINBERG R. A., « Hallmarks of cancer : the next generation », *Cell* 2011, 144, p. 646-74.
15. SONNENSCHN C., SOTO A. M., « The death of the cancer cell », *Cancer Res* 2011, 71, p. 4334-7.

16. MAYNARD C. L., ELSON C. O., HATTON R. D., WEAVER C. T., « Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system », *Nature* 2012, 489, p. 231-41.
17. BURNET F. M., « The concept of immunological surveillance », *Prog Exp Tumor Res* 1970, 13, p. 1-27.
18. DUNN G. P., OLD L. J., SCHREIBER R. D., « The three Es of cancer immunoediting », *Annu Rev Immunol* 2004, 22, p. 329-60.
19. SCHREIBER R. D., OLD L. J., SMYTH M. J., « Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion », *Science* 2011, 331, p. 1565-70.
20. SCHLEIDGEN S., KLINGLER C., BERTRAM T., ROGOWSKI W. H., MARCKMANN G., « What is personalized medicine : sharpening a vague term based on a systematic literature review », *BMC Med Ethics* 2013, 14, p. 55.
21. GONZALEZ-ANGULO A. M., HENNESSY B. T., MILLS G. B., « Future of personalized medicine in oncology : a systems biology approach », *J Clin Oncol* 2010, 28, p. 2777-83.
22. PAGÈS F., BERGER A., CAMUS M., SANCHEZ-CABO F., COSTES A., MOLITOR R., *et al.*, « Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer », *N Engl J Med* 2005, 353, p. 2654-66.
23. GALON J., COSTES A., SANCHEZ-CABO F., KIRILOVSKY A., MLECNIK B., LAGORCE-PAGÈS C., « Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome », *Science* 2006, 313, p. 1960-4.
24. FRIDMAN W. H., PAGÈS F., SAUTÈS-FRIDMAN C., GALON J., « The immune contexture in human tumours : impact on clinical outcome », *Nat Rev Cancer* 2012, 12, p. 298-306.
25. MLECNIK B. *et al.*, « Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction », *J Clin Oncol* 2011, 29, p. 610-8.
26. PAGÈS F., KIRILOVSKY A., MLECNIK B., ASSLABER M., TOSOLINI M., BINDEA G., *et al.*, « In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer », *J Clin Oncol* 2009, 27, p. 5944-51.
27. GALON J., PAGÈS F., MARINCOLA F. M., ANGELL H. K., THURIN M., LUGLI A., « Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force », *J Transl Med* 2012, 10, p. 205.
28. KROEMER G., GALLUZZI L., KEPP O., ZITVOGEL L., « Immunogenic cell death in cancer therapy », *Annu Rev Immunol* 2013, 31, p. 51-72.
29. ZITVOGEL L., TESNIERE A., KROEMER G., « Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion », *Nat Rev Immunol* 2006, 6, p. 715-27.
30. ANITEI M. G., ZEITOUN G., MLECNIK B., MARLIOT F., HAICHEUR N., TODOSI A. M., *et al.*, « Prognostic and predictive values of the immunoscore in patients with rectal cancer », *Clin Cancer Res* 2014, 20, p. 1891-9.
31. BALERMPAS P., MICHEL Y., WAGENBLAST J., SEITZ O., WEISS C., RÖDEL F., *et al.*, « Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer », *Br J Cancer* 2014, 110, p. 501-9.

32. GRUPP S. A., KALOS M., BARRETT D., APLENC R., PORTER D. L., RHEINGOLD S. R., *et al.*, « Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia », *N Engl J Med* 2013, 368, p. 1509-18.

33. KANTOFF P. W., HIGANO C. S., SHORE N. D., BERGER E. R., SMALL E. J., PENSON D. F., *et al.*, « IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer », *N Engl J Med* 2010, 363, p. 411-22.

34. PARDOLL D. M., « The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy », *Nat Rev Cancer* 2012, 12, p. 252-64.

35. COUZIN-FRANKEL J., « Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy », *Science* 2013, 342, p. 1432-3.



Nouveaux paradigmes, verrous et dangers futurs du point de vue éthique en cancérologie¹

Gérard Parmentier
Secrétaire national de l'UNHPC

L'intervention que vous m'avez demandée n'est pas banale. En cette période d'ostacisme, pour ne pas dire de racisme vis-à-vis du privé, demander à un représentant du privé de parler d'éthique, voilà qui est osé ! Nous, nous considérons que nous faisons partie du service public et de la communauté des soignants, mais beaucoup considèrent que nous sommes de vilains petits canards. Je suis donc très sensible à votre confiance, et au choix que vous avez fait de prendre le risque de demander à un représentant du secteur « privé lucratif », comme on nous appelle élégamment, de réfléchir avec vous sur les questions d'éthique et vous en remercie.

Avant d'aborder le sujet que vous m'avez confié au fond, « Nouveaux paradigmes, verrous et dangers futurs du point de vue éthique en cancérologie », je voudrais exprimer une mise en garde. Sur un sujet ainsi défini, le risque est en effet d'apparaître excessivement pessimiste en alignant toute une série de verrous et de dangers, d'être dans le registre du « tout va mal ». Là n'est pas mon but, ni le vôtre. Le but est d'essayer de mettre au clair les conditions d'un exercice professionnel efficace, efficient, épanouissant et respectueux de notre déontologie comme des choix éthiques, parfois contradictoires, de nous-mêmes, de nos équipes et surtout de nos patients. Un paradigme est en effet un modèle de compréhension, d'interprétation de notre réalité. En aucun cas il ne peut se réduire à l'annonce de malheurs futurs...

1. Cet article reprend le style de l'intervention orale du colloque.

I. IL CONVIENT TOUT D'ABORD DE NOUS CALER SUR NOTRE ENVIRONNEMENT

La première question est donc de savoir quel est l'environnement qui nous permet de développer nos pratiques dans le respect de la déontologie et en assumant des choix éthiques lorsque cela s'impose.

Bien sûr, il n'y a pas que des dangers et des verrous, et il faut prendre du recul. Mais nous travaillons dans le contexte de nos sociétés. Or, en termes de verrous et de dangers, ce contexte est marqué par de la frilosité et de la suspicion à l'égard de tout ce qui est nouveau et par un refus grandissant du progrès technique. La mode a fait du principe de précaution un principe stérilisant qui nous fait même oublier les vertus de notre traditionnel devoir de prudence. Crise économique et vieillissement s'accroissent, et donc crispations et peur de ce qu'apporte un monde qui, lui, s'accélère et nous concurrence. Nous ne dominons plus le monde et, en conséquence, c'est de moins en moins nous qui lui imposons nos innovations, pour ne pas dire nos « nouveaux paradigmes », mais c'est de plus en plus l'inverse qui se produit : les innovations viennent souvent d'ailleurs. Cela est fortement anxiogène. Or l'éthique a besoin de calme, de capacité de recul dans la confiance, d'écoute de l'autre et de sérénité. Tous les facteurs que nous venons de rappeler vont en sens contraire. On pourrait aussi parler du contexte de la perte de repères et de développement du relativisme, bien caractéristique de notre époque. Voilà bien une première série de dangers.

La question de fond en cancérologie, comme ailleurs, c'est : « Comment faire pour bien faire ? »

Ce qui me frappe, en particulier lorsque je m'adresse à des étudiants, lorsque j'anime des séminaires de professionnels, c'est que la grosse majorité des soignants – les anciens comme les nouveaux – est aujourd'hui incapable de faire la différence entre « éthique » et « déontologie ». Ce n'est pas ici que je vais le rappeler, mais quand même, dans l'exercice de nos métiers il est important de savoir que la déontologie est de l'ordre de l'obligation et de la sanction éventuelle alors que l'éthique est de l'ordre du questionnement et de l'option risquée. Je trouve qu'il y a là une carence grave par rapport à nos sujets. Si nos étudiants, nos futurs médecins, soignants, infirmières, directeurs... ne sont pas capables de faire la différence, il y a, pour nous tous, une véritable vulnérabilité. C'est le cas. Il faut donc qu'on trouve les moyens d'avancer sur ces terrains-là. Remarquons pour le regretter que, globalement, la faculté n'a pas évolué, elle, puisqu'elle nous livre des soignants qui ne sont pas plus au clair sur cette distinction fondatrice. Cela souligne, s'il en était besoin, l'importance de vos travaux.

Alors, c'est un exercice de discernement que vous me demandez. Il est important. Ce qui m'apparaît au vu des propos de vos dernières rencontres et de mon expérience, c'est que nous sommes, en médecine, dans un monde qui ne bouge pas beaucoup, contrairement à ce que nous pensons de nous-mêmes. On l'a dit dans

certains exposés de ce matin, on est sur des *trends* de 20 à 30 ans. Ça change quand même, car des phénomènes nouveaux s'imposent, extérieurs à nous. L'informatique et l'explosion des capacités de calcul, par exemple. Mais, pour reprendre la distinction de Schumpeter², tout ce qui est invention (les nouveaux médicaments, par exemple) se diffuse vite, alors que tout ce qui est innovation, ce qui change les comportements, les manières de faire, tout cela est très lent chez nous, beaucoup plus lent que dans les secteurs soumis à concurrence ou qui se savent mortels. Nous, nous sommes persuadés que, quoi qu'il arrive, la salle d'attente sera toujours pleine et que, quoi qu'il arrive, l'État ne nous désabonnera pas du « toujours plus » budgétaire. Cela ne pousse pas au changement, à la remise en cause pour faire mieux, plus vite et moins cher à la fois. Regardez le PMSI³, regardez la chirurgie ambulatoire, regardez les soins palliatifs : 20 à 30 ans à chaque fois ! Cela montre aussi que l'éthique professionnelle ne suffit pas pour faire des réformes aussi nécessaires qu'évidentes, surtout dans un milieu protégé comme le nôtre !

En cancérologie, nous avons un privilège spécifique. Dans tous nos pays développés, le marché du cancer est solvable. Des Plans cancer de toutes formes le garantissent. En voilà un paradigme ! Du coup, les laboratoires de recherche sont tous sur ce créneau. Les plus gros budgets de recherche sont aujourd'hui sur le cancer. Ce n'est pas une décision issue d'un choix démocratique après débat sur des options alternatives, c'est une décision issue des marchés, même si ces marchés existent en grande partie en conséquence de décisions politiques. C'est pour nous un privilège énorme et, ici, normalement, qui dit privilège dit responsabilité...

Privilège aussi, pour l'ensemble du système de santé, en ces temps de crise, d'avoir l'assurance d'un financement global de notre système de santé égal ou légèrement supérieur à la croissance, en taux d'évolution. De nouveau, privilège devrait vouloir dire responsabilité spécifique, évaluation, indicateurs...

Il ne faut jamais oublier non plus que l'exercice de nos métiers se fait dans un contexte où les rapports au sexe, au pouvoir sur autrui et à l'argent sont particulièrement prégnants. La cancérologie n'y échappe pas. La médecine d'exercice libéral pas plus que la médecine d'exercice salarié. Or, depuis toujours, l'expérience prouve que de tels contextes désignent des zones à risques forts du point de vue de l'éthique et de la déontologie. Il s'agit de constantes significatives de nos métiers. Les nouveaux paradigmes, ici, ne changeront rien, et il nous faut donc toujours garder cela à l'esprit.

Voilà, entre autres, quelques-unes des grandes caractéristiques de l'environnement dans lequel se posent nos questions éthiques, la question de savoir comment faire pour bien faire.

2. Joseph Alois Schumpeter (1883-1950), économiste autrichien qui, le premier, a essayé de comprendre la nature de l'innovation.

3. PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information.

II. CANCER : CONVENIR ENSEMBLE DE CHOIX ÉTHIQUES

Pour aborder notre sujet de fond, je m'appuierai sur un article récent d'Emmanuel Hirsch⁴, car il est il traite de notre sujet et je le trouve excellent. Cet article est intitulé « Cancer : convenir ensemble de choix éthiques ».

« Être en capacité de “vivre la maladie” procède pour beaucoup d'une reconnaissance de droits d'autant plus déterminants lorsque les circonstances risquent de les mettre en péril.

Il ne s'agit pas tant d'énoncer des demandes individuelles que d'exprimer un même souci du bien commun, de viser à plus de solidarité et de justice dans l'accès aux traitements mais également au maintien d'une position sociale reconnue et respectée. »

Deux mots ici à propos d'un constat troublant. On l'évoque de plus en plus souvent dans nos réunions alors même que nous avons de la peine à nous l'exprimer à nous-mêmes. Je parle par exemple, sans faire d'ostracisme, de territoires comme celui du 93 où il y a, comme chacun sait, de vrais problèmes de pauvreté et d'accès au système de santé. Ce que l'on constate, c'est que le cancer recrée un lien avec le système de santé. Mais, plus encore, l'exercice des droits du patient est à l'origine d'une réinsertion dans l'usage des droits du citoyen, des droits politiques. Bon nombre des patients concernés disent qu'ils sont finalement contents d'avoir un cancer car cela les réinsère dans la société. Entendre ça, c'est pour le moins gênant ! Mais le constat est là, et il interroge sur notre société tout en nous montrant, si besoin était, combien notre système social est précieux, au-delà même de la prise en charge des malades.

Emmanuel Hirsch énumère toute une série de points qui me semblent importants, qui touchent autant au « *care* » qu'au « *cure* » et que je partage. Je les reprends ici. Pour lui, il s'agit donc de viser « en fait :

- à plus de loyauté, de disponibilité, d'écoute, d'information et de partage dans le parcours de soins compris dans la globalité de ses composantes ;
- à davantage d'attentions et de compétences dans les traitements et l'anticipation des effets secondaires ;
- à une concertation nécessaire s'agissant de l'inclusion selon des critères d'éligibilité stricts et une information intègre dans des essais cliniques ;
- à un véritable dialogue pour toute décision complexe ;
- à l'atténuation des douleurs et à la prise en compte de la souffrance ;
- à un plus grand respect du corps notamment à la suite d'interventions qui le mutilent ;
- à l'aménagement de moments de répit ;
- à l'anticipation des conditions de vie au quotidien ;

4. E. Hirsch, professeur d'éthique médicale, Université Paris-Sud, « Cancer : convenir ensemble de choix éthiques », *Le Huffington Post*, 2 oct. 2013 – http://www.huffingtonpost.fr/emmanuel-hirsch/lutte-cancer-ethique_b_4023167.html#

- au soutien des proches ;
- aux dispositifs atténuant les conséquences économiques, les précarités liées à l'interruption ou la perte d'un emploi, mais également aux politiques de retour à la vie professionnelle et de lutte contre toutes les formes de discriminations ;
- à une nouvelle approche de la responsabilité soignante lorsque les traitements échouent, ce qui nécessite le recours aux soins de support et aux soins palliatifs dans un contexte attentif à ce que la personne veut profondément.

Je n'énonce ici que quelques points forts qui justifieraient nombre de développements.

Voilà pourtant mentionnés brièvement les différents domaines qui sollicitent le questionnement éthique dans le champ du soin en cancérologie.

De tels enjeux doivent cependant mobiliser au-delà de l'espace médical et susciter des engagements qui interpellent l'ensemble du corps social ».

Emmanuel Hirsch nous montre ainsi que le sujet est extrêmement vaste. Ceci étant dit et très bien dit, je prends le risque de vous proposer d'autres approches. Elles se veulent complémentaires.

III. LA MÉDECINE ÉVOLUE

Le tableau ci-après (Illustration 1) en montre quelques aspects. On parle de nouveaux paradigmes. Les nouveaux paradigmes ne sont pas sur la colonne de droite. Les nouveaux paradigmes consistent à articuler la colonne de gauche et la colonne de droite. Par rapport aux exposés sur l'informatique de ce matin, notons que lorsque, dans les années 1995, les représentants légitimes des médecins français, en particulier le D^r Lariüe-Charlus au nom de la CSMF⁵, ont accepté de dire que codifier son acte faisait partie de l'acte, on a vraiment changé d'époque. Le PMSI et la T2A⁶ sont toujours contestés par certains. Il n'empêche. Grâce à ces hommes lucides et courageux, c'est maintenant la loi : tant que je n'ai pas codé mon acte, je n'ai pas fini mon acte. Dire ce que l'on fait permet la constitution de bases de données indispensables « pour soigner le patient et le système⁷ ». Cela permet aussi d'être payé pour ce que l'on fait et non plus pour ce que l'on est. Quels progrès éthiques et déontologiques ! Quel changement de paradigme ! Près de vingt ans après, on en mesure encore la portée du point de vue de nos comportements, de nos organisations, de nos systèmes

5. CSMF : Confédération des syndicats médicaux français.

6. T2A : Tarification à l'activité.

7. « Dans l'information médicale, il y a deux finalités majeures :

- celle qui sert à soigner le système ou la structure (gestion du risque),
- celle qui sert à soigner les malades. »

A. Loth (chef de la division informatique et des nouvelles technologies – DSS), « Des informations pour soigner le malade et soigner le système », Rencontres de l'UNHPC : « Partage de l'information, transmission et confidentialité dans les réseaux des soins », 5 nov. 1997.

de rémunération comme du point de vue santé publique. Il n'y a qu'à voir les débats récents sur les Big Data, et en particulier l'accès à la base fusionnée du PMSI et du SNIIRAM⁸⁹. Enjeux fantastiques. Enjeu tellement important qu'il resitue notre pays parmi les grands de ce monde en matière de connaissance en santé, car cette base est une des plus grosses bases au monde, sinon la plus grande !

La notion de soins évolue elle aussi. Nathalie Zaccai-Reyners¹⁰ l'a fort bien illustré en distinguant ce qu'elle appelle « trois figures du soin » qui s'imposent à nous aujourd'hui : la compétence, le droit et l'hospitalité. Ces trois dimensions sont bien présentes en cancérologie. On ne peut tout traiter. Je vous propose quelques questions parmi d'autres.

La médecine évolue...		
Individuelle	☞	Organisée
Colloque singulier	☞	Dossier du malade et concertation pluridisciplinaire
Secret	☞	Analyse
Traditionnelle	☞	Scientifique
Savante	☞	Complexe
Accompagnatrice	☞	Interventionniste
Compassionnelle	☞	Risquée
La compétence ne suffit plus... Il faut aussi une bonne organisation.		

Illustration 1

A. LA COMPÉTENCE

Selon la phrase habituelle, « une confiance qui rencontre une conscience ». La question se pose bien évidemment en cancérologie. Le risque, aujourd'hui, c'est la tentation des Tutelles de résoudre les problèmes démographiques, qu'elles ont créés, par

8. SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie.

9. Sur ce sujet, v. entre autres l'important *Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé* de P.-L. Bras, inspecteur général des affaires sociales, avec le concours d'A. Loth, administrateur général, directeur de projet à la DREES – sept. 2013 – <http://www.drees.sante.gouv.fr/rapport-sur-la-gouvernance-et-l-utilisation-des-donnees-de,11202.html>

10. N. Zaccai-Reyners, « Respect, réciprocité et relations asymétriques. Quelques figures de la relation de soin », *Esprit* janv. 2006, p. 95-108 – <http://www.esprit.presse.fr/> ou http://www.uclouvain.be/cps/ucl/doc/ir-irss/images/Nathalie_Zaccai.PDF

une baisse du niveau de compétence. Cela est particulièrement significatif concernant l'oncologie médiale. Il y a en effet une contradiction absolue entre la priorité de fait donnée au médicament – réjouissons-nous – et l'abandon, malgré toutes les promesses contenues dans les Plans cancer, des professions principalement concernées, en particulier l'oncologie médicale¹¹. Il y a de surcroît une guerre de pouvoir aussi stupide que délétère entre les deux écoles dominantes en France : l'une à orientation pathologie, qui vient des CLCC¹², et l'autre, à orientation organe, qui vient de l'AP-HP, des CHU et de l'organisation en chefferie de service. On est le seul pays développé à se désintéresser de l'oncologie médicale, on est le seul pays à laisser cette profession en complète déshérence. Les conséquences seront d'autant plus lourdes que la médecine de précision se développe et que la génétique nous montre que les altérations génératrices d'un cancer ne se limitent pas à un organe...

Il faut aussi évoquer ici la lutte de pouvoir organisée par l'INCa sur l'anatomo-cyto-pathologie. Les pathologistes libéraux, à l'origine de 70 % des diagnostics du cancer, se voient refuser l'accès à la biologie moléculaire et l'INCa met en place un système de recours obligatoire à des experts qui sont nommés dans la plus grande opacité et sans critères scientifiques apparents. Le pouvoir de l'État mis au service de quelques-uns, l'impartialité de l'État bafouée. Si cela n'est pas du conflit d'intérêts, qu'est-ce ? Nous sommes donc bien dans notre sujet¹³. De plus, il y a des conséquences pour l'ensemble des malades. Comme le rappellent tous les économistes de la santé, s'il n'y a plus de « libéraux », il y a des files d'attente et les files d'attente, ça pose quand même quelques problèmes éthiques !

11. G. Parmentier, secrétaire national UNHPC, F. Bürki, président SFOM, B. Couderc, président UNHPC, H. Curé, président FFOM, « Éditorial », *Le Nouveau Cancérologue* janv.-févr.-mars 2010, vol. III, n° 1, p. 3.

G. Parmentier, « Les USA s'inquiètent de leur capacité à prendre en charge les patients atteints du cancer dans 20 ans... Ont-ils raison ? », *Le Nouveau Cancérologue* janv.-févr.-mars 2009, vol. II, n° 1, p. 17-20.

M. Patlak et L. Levit, rapporteurs, National Cancer Policy Forum, *Ensuring Quality Cancer Care Through the Oncology Workforce : Sustaining Care in the 21st Century : Workshop Summary*, Institute of medicine, The National Academies Press, 2009, 94 p., ISBN : 0-309-13672-5, 6 x 9 <http://www.nap.edu/catalog/12613.html>

12. CLCC : Centre de lutte contre le cancer.

13. Rappelons pourtant qu'à l'initiative de la DGOS, un très bon rapport spécifique a été rédigé et a reçu l'approbation de tous les acteurs. Il est urgent et indispensable qu'il soit appliqué. Pour l'instant, il reste hélas au placard. Le syndicat des Médecins pathologistes français (SMPF) a donc pris l'initiative de le rééditer et de le diffuser largement sous forme de deux livres, afin d'inciter les pouvoirs publics à mettre enfin en œuvre les réformes promises depuis dix ans.

– Le rapport du ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (DGOS), *Anatomie et cytologie pathologiques*, paru en avr. 2012, présenté ici sous forme plus accessible par tous, afin qu'il ne tombe pas dans l'oubli.

– Un second livre, complémentaire, d'analyses, de synthèses et de propositions rédigées par la section libérale du syndicat. *Analyse de la section libérale du syndicat des Médecins pathologistes français (SMPF)* – sept. 2012.

L'original du rapport est téléchargeable sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Anatomie_cytologie_pathologiques.pdf. Les deux livres sont disponibles sur demande au SMPF ou téléchargeables sur le site du SMPF – <http://www.smpf.info/> – ou sur celui de l'UNHPC – <http://unhpc.org/publications.php>

Comment ne pas évoquer ici aussi la nécessité nouvelle de former et d'articuler à notre monde professionnel les biostatisticiens, qui sont nécessaires dès aujourd'hui pour tout ce qui est approche génomique ? Comment ne pas évoquer la nécessité d'organiser l'accès aux bases de données nécessaires ? De toute façon, nos concitoyens iront chercher sur Internet et ce qu'ils y trouveront prendra la place de ce que nous appelons « les médecins ». La médecine prédictive peut-elle se passer des médecins ? La médecine curative doit-elle être décidée par des non-médecins ? Comment distinguer réflexes corporatistes et éthique de la responsabilité ? Le changement de paradigme en germe ici est d'une ampleur sans précédent et, hélas, personne ne s'y prépare. Nous en redirons deux mots à propos des NBIC.

B. LES DROITS

Le nouveau paradigme, c'est, en particulier, celui des droits des patients, non pas à titre individuel, mais à titre collectif. C'est le fait que les patients se comportent comme des groupes sociaux susceptibles de porter des revendications et d'obtenir la protection de certains droits. Nous allons avoir un rapport sur le sujet. Il a été demandé par notre ministre de la Santé, Marisol Touraine, à Claire Compagnon. La question qui lui a été posée est de savoir comment améliorer la représentation des patients dans les établissements de santé. Ce qui est nouveau dans ce que dit Claire Compagnon, avant la sortie de son rapport, c'est que les patients ne peuvent pas être partout. Elle ne cache pas vouloir mieux discerner les lieux et les sujets sur lesquels les patients sont légitimes. C'est nouveau et fondateur, car la mode est de les mettre partout. Ce qui me pose aussi question, d'un point de vue éthique et déontologique, c'est qu'au travers de cette mode on oublie systématiquement la Sécurité sociale. Pourtant, nous payons tous plus d'un mois de nos revenus chaque année pour être remboursés et défendus par la Sécurité sociale. À ce prix-là, les Français considèrent qu'elle les représente. Bien sûr, c'est un sujet tabou, l'État domine tout. La Sécurité sociale ne sert plus à grand-chose. On veut qu'elle se cantonne à un rôle de guichet aveugle. Il demeure qu'en tant que citoyen, je paye très très cher pour qu'on me défende, avec des gens compétents, plus de 400 médecins-conseils et bien d'autres... Il y a un vrai débat, me semble-t-il, du point de vue éthique et déontologique : quelle est la part de démocratie directe – les patients – et quelle est la part de démocratie représentative qui, avec ses limites, était celle de la Sécurité sociale ? En attendant, hors maladies chroniques, on a souvent l'impression que la confusion des pouvoirs issue de l'étatisation du système de santé aboutit à une manipulation, sous prétexte d'écoute des patients, beaucoup de leurs organisations n'ayant ni les hommes ni les femmes, ni les compétences, ni les ressources pour exercer un pouvoir autonome. Les organisations de patients sont aujourd'hui, trop souvent, des faire-valoir des pouvoirs en place. Comme pour toute manipulation, cela pose souvent des problèmes éthiques et déontologiques. Une illustration peut être donnée avec la question des seuils en chirurgie carcinologique. Avoir des seuils est un progrès indéniable. Les mettre en place heurte beaucoup d'intérêts en place. Le nouveau dispositif d'autorisation est donc un progrès. Mais, dire comme le fait la Ligue contre le

cancer, une organisation supposée représentative de patients, qu'un hôpital qui opère 30 seins par an est un hôpital qui « garantit la qualité des soins » pour les femmes opérées d'un cancer du sein est une tromperie. Le faire reprendre plusieurs fois par le président de la République interroge fortement sur le prétendu « pouvoir des patients » et montre que le sujet du respect de leurs droits reste un sujet largement ouvert.

C. L'HOSPITALITÉ

L'hospitalité, nous dit Nathalie Zaccai-Reyners, « donne l'exemple d'une relation respectueuse tout en étant une relation de subordination, au sens où elle laisse à l'autre le soin de fixer la norme. Elle réclame l'ouverture d'un espace d'accueil au sein duquel les attentes ne sont pas fixées *a priori* ». Je ne retiendrai qu'une seule illustration. Nous sommes touchés de plein fouet en cancérologie par toute la réflexion sur les soins palliatifs et la fin de vie et par la pression médiatique qui s'exerce sur ces sujets. Notons qu'avec la loi Leonetti, nous avons fait des progrès considérables du point de vue de la méthode de prise en charge des problèmes éthiques, des questionnements éthiques, lorsque personne ne sait ce qu'il faut faire et qu'il faut pourtant prendre une ou des décisions, la ou les moins mauvaises possible. Les avancées que nous avons faites, en particulier en cancérologie puisque les malades du cancer sont les plus nombreux dans les prises en charge palliatives, nous serviront beaucoup sur un sujet qui ne peut que monter : celui des études et des comportements médico-économiques, en particulier lorsqu'ils concernent les médicaments. On nous dit que, demain, nous devons sélectionner les patients pour avoir accès aux molécules les plus chères. Ce n'est pas tout à fait certain, mais c'est très probable. Pourtant, personne ne s'y prépare. Il n'empêche, il me semble que l'expérience acquise en termes de soins palliatifs, de discussion collective, de méthodologie, pour arriver à une décision après discussion éthique, décision critiquable, mais qui néanmoins aura dû être prise, cette expérience nous servira considérablement si, un jour, d'une manière ou d'une autre, nous devons sélectionner pour cause de prix des molécules.

La place et le rôle du patient, j'en ai parlé très rapidement. Je n'ai pas dit qu'avec tout ce qui nous tombe dessus, en particulier la génomique, il est urgent, d'un point de vue éthique, qu'on sorte de l'infantilisme dans lequel nous éduquons les jeunes citoyens français par rapport à leur corps. On a voulu développer les droits des patients, on a réaffirmé le droit d'accès au dossier médical, mais on nous laisse tous dans l'ignorance de notre corps. Cette éducation au corps est tellement urgente qu'elle ne suffit déjà plus. Comment pourrions-nous réagir en adultes libres et responsables quand, demain, pour quelques euros, nous aurons tous accès à nos caractéristiques génomiques ? Comment pourrions-nous comprendre quoi que ce soit et rester à peu près rationnel, je ne dis même pas éthique, si nous n'avons pas un minimum de culture biostatistique ? Sur tous ces sujets, nous sommes très en retard, notre école est très en retard. La compréhension de son corps et la compréhension minimale de ce qu'est la rationalité en médecine sont devenues des priorités du point de vue éthique, car elles sont devenues constitutives de notre

capacité à vivre libres. Interrogeons-nous par exemple sur le drame absolu des vaccins. C'est chez les soignants qu'on trouve un des taux les plus hauts de non-vaccination contre la grippe ! L'irrationnel est chez nous ! Regardons l'affaire du Gardasil ! *Idem* pour le tabac ! Comment la population pourrait-elle comprendre, avec cette remontée de l'irrationalisme, si, au départ, on n'a pas éduqué nos jeunes à un minimum de rationalité et de connaissance par rapport à leur corps et ce qui le régit, avec tout ce que nous nous proposons de faire pour le réparer, le modifier et, bientôt, pour le créer à notre guise...

IV. UNE APPROCHE SYSTÉMIQUE

Quittons le soin pour une approche plus systémique. L'illustration 2 est un schéma que j'ai fait à partir d'un vieux rapport qui proposait une approche que j'avais trouvée stimulante. Ce rapport était signé des anciens directeurs de la Caisse nationale. Il date de 1995, ça commence à dater. Pourtant, ils avaient bien montré qu'à partir des critères d'évaluation des droits des citoyens qui sont autant de critères éthiques – équité, qualité, sécurité, efficacité –, cinq sphères d'activité sont à prendre en compte. Ils avaient retenu l'éthique, le médical, le politique, le financier, l'économique. Surtout, ils avaient bien montré que les questions de tarification étaient celles qui donnaient de la cohérence à l'ensemble.

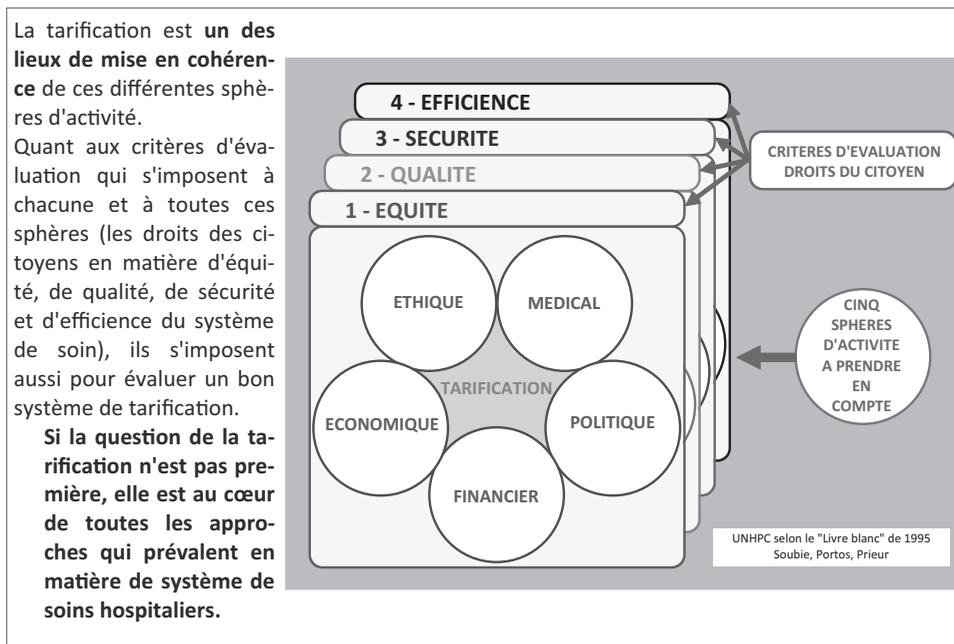


Illustration 2

C'est un point qui est toujours très difficile à admettre, en France, en médecine. En effet, quand on dit ça, c'est épouvantable, car l'économique est, au mieux, *terra incognita*, mais le plus souvent sale, mauvais et méchant, surtout lorsque c'est un représentant du privé qui en parle, vous imaginez ! Surtout lorsqu'il est à but « lucratif », c'est-à-dire, je le rappelle, qu'il coûte beaucoup moins cher à la collectivité que les autres... Il n'empêche, la réflexion sur la tarification, qui est tellement difficile chez nous, est bien le lieu de la cohérence et de la mise en perspective éthique de nos organisations et de nos activités. Elle mériterait donc qu'on s'y étende beaucoup plus. Mais nous ne faisons ici qu'énumérer quelques sujets parmi ceux qui découlent du sujet qui m'a été confié.

Le « parcours » du patient. Le mot « parcours » est le mot à la mode. Voilà bien un nouveau paradigme. Il supplante maintenant, entre autres, les mots « réseaux » et « coordination¹⁴ ». Rappelons-nous une fois de plus Schumpeter. La mode est potentiellement mortelle pour les innovations. Mais, d'où vient cette soudaine attention au parcours ? De l'explosion des dépenses d'ALD¹⁵. À court terme, elles ne seront plus soutenables, pour reprendre ce mot qui a déjà été utilisé ce matin ; du constat que les manquements à la qualité de nos prises en charge viennent très souvent des interfaces, des ruptures de charges. Un malade sort par exemple à peu près stabilisé de son service de soins palliatifs le vendredi soir sauf que le samedi tout est fermé, il n'a plus rien pour avoir le matelas qu'il lui faut, ni le reste...

Pour assurer l'accessibilité et l'égalité devant les soins, il nous faut impérativement trouver des gisements de productivité, nous l'avons déjà évoqué. « *Improve quality, reduce waste and control cost* », comme disent les Anglo-Saxons. Dans nos pays développés, tout le monde a l'intuition, sans que cela soit vraiment prouvé aujourd'hui, que si on était payé au parcours, il y aurait des possibilités d'accroissement de la qualité et de la productivité.

En France, nous sommes dans une position très ambiguë sur cette approche « parcours ». Le HCAAM¹⁶ ne cesse d'en souligner l'urgence et la nécessité¹⁷. D'un

14. Cf. la note que nous avons remise à sa demande au Pr Jean-Paul Vernant dans le cadre de la préparation de son rapport préparatoire au Plan cancer 3 : « La tarification au parcours des soins en cancérologie – Prise en charge des patients atteints de cancer et allocation de ressources au parcours de soins dans le système de santé », reproduite dans la chronique de l'UNHPC 13/23 du mardi 11 juin 2013 – <http://unhpc.org/>

15. ALD : Affection de longue durée.

16. HCAAM : Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie.

17. Cf. par ex. :

« Les deux défis, soignant et financier, se rejoignent ainsi sur la question du “parcours” de soins. »

Ou encore : « Le HCAAM estime que c'est autour de l'amélioration de la qualité des “parcours” de soins, en portant prioritairement l'attention aux situations complexes pour lesquelles il y a le plus d'évidences de non-qualité, que – sans renoncer, évidemment, aux exigences prioritaires de bonnes pratiques et d'efficacité pour chaque étape particulière – se situe aujourd'hui un des gisements décisifs de qualité soignante et d'efficacité économique de notre système de santé, concept pour lequel on utilise souvent le terme “d'efficacité”.

C'est sur ce terrain de l'efficacité des parcours de soins que viennent exactement se superposer le défi soignant de la prise en charge des malades chroniques et le défi économique d'optimisa-

autre côté, nos responsables politiques actuels font de la critique de la T2A un des éléments de langage du moment. À les en croire, la T2A, c'est le mal absolu, c'est l'économie¹⁸ en santé, il faut sortir de la T2A, tout va mal à cause de la T2A, etc. Les mêmes, dans les mêmes discours, nous disent maintenant qu'il faut payer au parcours... Vous voyez la difficulté pour se comprendre. Qu'est-ce en effet que le paiement au parcours si ce n'est l'achèvement de la T2A ? La T2A a été le paiement au forfait pour un séjour réputé homogène. Progrès considérable du point de vue éthique et déontologique, nous l'avons déjà souligné. Mais, qu'est-ce que le forfait pour un parcours si ce n'est le séjour complété de ce qui s'est passé juste avant et un peu après tout en étant en relation avec ce séjour, ou, mieux, un forfait pour une prise en charge bien définie, même si elle prend des formes diverses et qu'elle engage des acteurs différents, pour une maladie chronique, par exemple, sur un temps long et significatif de la pathologie ? Vraie difficulté donc, en France. On ne peut pas dire à la fois que la T2A, c'est le mal et que l'avenir, c'est le paiement au parcours. Le paiement au parcours est bien l'achèvement de la T2A. On pourrait de la même façon démontrer que c'est aussi l'achèvement des réseaux de santé... que l'on bloque aujourd'hui autant qu'on critique la T2A !

Alors, du point de vue éthique, où sont les risques, où sont les dangers ? Là aussi, c'est très curieux, lors des innombrables réunions sur les questions d'organisation ou d'allocation de ressources au système de santé et à ses acteurs, on ne se pose pratiquement jamais la question des effets pervers potentiels des organisations que nous mettons en place par voie réglementaire.

Dans l'industrie, lorsque j'étais jeune ingénieur en organisation, mon patron n'arrêtait pas de me dire que mon rapport d'analyse ou mon rapport de proposition était incomplet, car je n'avais pas écrit suffisamment clairement, réfléchi suffisamment clairement sur les effets pervers de l'organisation que je préconisais. Il avait raison. D'un point de vue éthique, on ne peut pas mettre en place une organisation sans réfléchir de façon anticipée sur les effets pervers qu'elle va créer, puisqu'il y en aura forcément, et sans mettre en place, en même temps, les indicateurs et contre-feux nécessaires.

On sait que le paiement à l'acte pousse à travailler, c'est évident et c'est bien, mais il n'a pas de lien très fort avec la qualité. C'est la même chose pour le paiement au forfait, T2A ou parcours. L'intérêt du forfait pour nous, professionnels, c'est qu'il libère notre initiative. Plus on est payé au détail et plus on va respecter la procédure du détail, et donc moins on aura d'initiative créative, d'innovation. Plus on est payé au forfait et plus on peut s'arranger entre nous pour faire autrement, produire autrement. C'est la définition de l'innovation retenue par Schumpeter. Donc le très gros avantage du forfait T2A est qu'il libère un peu notre

tion de la dépense de santé. C'est donc sur ce terrain que l'on peut, aujourd'hui, le mieux œuvrer à la défense des principes fondateurs de l'assurance maladie. »

Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, « Avenir de l'assurance maladie : les options du HCAAM », avis adopté à l'unanimité lors de la séance du 22 mars 2012, p. 15.

18. L'économie a pourtant toujours été civilisatrice. Cf. par ex., au sein d'une longue tradition : A. Sen, Prix Nobel d'économie, *L'économie est une science morale*, La Découverte, 1999.

capacité d'innovation car il nous donne de l'autonomie. Le paiement au forfait sur le parcours le fera encore plus. À nous de saisir cette chance. Par contre, l'effet pervers prévisible est évidemment la sélection des patients et la restriction sur les soins. Cela veut dire qu'il nous faudra parallèlement mettre en place un système de contrôle, de surveillance et de sanction qui, aujourd'hui, n'existe pas ou mal, et qui sera plus nécessaire que jamais. Un autre risque de ce nouveau paradigme, « c'est celui du monopole ». Le risque de notre culture de « filière », c'est de déboucher sur une captation commerciale des patients. Il faudra donc trouver des moyens concrets pour garantir le libre choix du patient. Il faudra aussi parer au risque de monopole sur nos territoires, car le monopole est coûteux et il ne pousse pas à la qualité.

V. LA QUESTION DE L'ÉTAT EST CENTRALE

La question de l'État est centrale puisque l'État contrôle tout. D'un point de vue éthique et déontologique, il faut arriver à discerner ce qu'il faut faire « avec » l'État ; évidemment, le champ est immense – ce qu'il faut faire « malgré » et ce qu'il faut faire « contre » l'État.

De façon plus générale, il faut aussi se poser la question de savoir quelle organisation il nous faut pour que le système de santé nous permette de « bien faire ». Quel environnement nous faut-il qui permette des pratiques éthiques ? Bien sûr, l'environnement ou l'État ne vont pas faire l'éthique, mais ils vont rendre plus ou moins possibles, difficiles ou faciles des démarches, des pratiques qui sont plus ou moins éthiques.

La réglementation, la régulation, les autorisations... Je tiens que la France a une chance folle avec le préalable de l'autorisation et qu'il ne faut ni la gâcher ni l'abandonner. Comme vous le savez, les Anglo-Saxons n'ont pas cette exigence préalable de l'autorisation. Nous pensons, en France, que l'État est légitime pour autoriser, c'est-à-dire pour vérifier l'existence des conditions minimum pour pouvoir exercer correctement la médecine. Ce fait-là nous ouvre plus que le monde anglo-saxon à la capacité – théorique puisque nous ne le faisons pas – d'une évaluation en termes de résultats. Je signale aussi que le droit des autorisations préalables a été revu par l'ordonnance dite « de simplification administrative » de 2003, qu'à la suite de cette ordonnance des décrets ont été pris pour situer dans la loi 18 activités de soins soumises à autorisation¹⁹. Une seule de ces activités a fait l'objet de la mise au point d'un dispositif d'autorisation complet, c'est la cancérologie. Aujourd'hui, rien, dans le droit français, n'explicite les conditions pour exercer

19. Cf. l'art. 8 de l'ordonnance n° 2003-850 du 4 sept. 2003 portant simplification de l'organisation et du fonctionnement du système de santé (Art. 6122 du CSP) et le décret n° 2005-434 du 6 mai 2005 relatif à l'organisation et à l'équipement sanitaires (Art. R. 6122-25).

la chirurgie, par exemple. Cette situation peut être qualifiée de dramatique. Les gouvernements se succèdent. Tout le monde a peur car, derrière, il y a la question de la restructuration... qui fait peur. C'est dramatique pour la qualité du système de santé, c'est la porte ouverte aux comportements de connivence de la part des ARS²⁰ et on dilapide un acquis considérable de la tradition française. Pour faire un parallèle osé et rapide, nous ne sommes pas dupes du fait que, dans la rue et sur les routes, beaucoup de gens conduisent sans permis. Il n'empêche que nombreux sont ceux qui préfèrent vivre dans un pays où, théoriquement, on ne peut pas conduire sans permis que dans un pays où n'importe qui peut conduire, et la question vaut pour la médecine exercée en établissements de santé. Sur cette question, en santé, il y a carence de l'État et cette carence est préjudiciable au système comme à ses acteurs ou à ses patients.

VI. LA QUESTION DE L'INDÉPENDANCE

Philippe d'Iribarne a beaucoup écrit là-dessus et nous rappelle que, même dans des pays très proches comme l'Angleterre ou l'Allemagne, ce mot d'indépendance ne veut pas dire exactement la même chose que chez nous (Illustration 3). Il s'agit plutôt de l'égalité devant la loi pour les Anglais, plutôt de l'égale participation aux décisions communes pour les Allemands, et la médecine serait du point de vue éthique plutôt proche de la tradition allemande, ou de l'égalité devant les privilèges pour nous, en France, y compris en médecine. Cette notion d'indépendance illustre la question des verrous dus à la sémantique. J'y reviendrai. Dans un système administré, la sémantique est très mouvante et les mots sont souvent manipulés et utilisés dans un sens qui n'est pas le leur. Illustrons ce fait avec ce mot d'indépendance. Nous savons tous que l'indépendance est à la fois un pilier de la qualité, de l'éthique et de la déontologie en médecine. On ne peut faire de bonne médecine sans être indépendant, c'est-à-dire sans essayer de se détacher de ses propres intérêts ou d'autres, pour faire le diagnostic et les prescriptions uniquement pour répondre à ce que l'on perçoit de l'intérêt du patient au travers, en particulier, du « colloque singulier ». Cela ne peut en effet se faire qu'au travers d'un dialogue avec le patient. Le mot d'indépendance est donc un mot-clef dans les systèmes qualité et sécurité en médecine, mais il a aussi des significations différentes au sein du système de santé.

– Dans la société, l'institution qui met en œuvre une accréditation (au sens commun) est « indépendante » au sens d'indépendance des parties à ce qu'il faut bien appeler un conflit qui a débouché sur une perte de confiance envers le prestataire. Il

20. ARS : Agence régionale de santé.

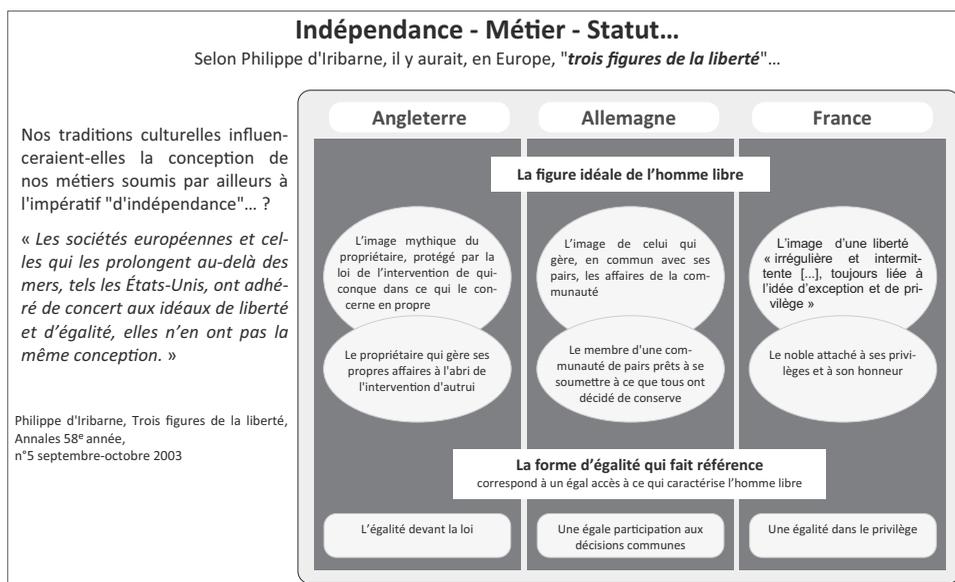


Illustration 3

faut donc un « tiers indépendant » des parties, pour vérifier la réalité du respect de ce qui fonde une nouvelle confiance, la démarche d'accréditation.

– L'ANAES²¹ était une agence « indépendante » au sens où elle donnait un espace d'indépendance collective aux professionnels hospitaliers vis-à-vis des Tutelles, en particulier sur les questions d'évaluation et d'accréditation.

– Il ne s'agit pas de « l'indépendance » des agences d'État qui sont là pour dégager la décision politique de la pression médiatique des faits, par création d'un échelon intermédiaire d'expertise. L'agence d'État est donc en fait une agence subordonnée dont le but est de donner un peu « d'indépendance », c'est-à-dire du temps, un temps plus long que le temps médiatique, à la décision politique vis-à-vis de la pression de l'opinion, de l'actualité et des médias.

– On dit des « Hautes Autorités » qu'elles ont un fonctionnement « indépendant ». Cela exprime en particulier qu'elles ne sont pas soumises au contrôle économique et financier. C'est précis et limité.

– « L'indépendance médicale » vise, elle, à dégager la décision médicale de tout autre point de vue que celui de l'intérêt du patient.

– Les sociétés savantes ne sont « indépendantes » que dans la mesure où elles ne se consacrent qu'à leur objet, qu'elles se restreignent à un champ (l'anesthésie, la radiothérapie... ses modalités, son organisation, ses résultats...) en dehors de toute autre considération ou influence.

– ...

21. ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

Bref, si la notion d'indépendance médicale est aussi indispensable pour notre exercice, si le manque d'indépendance est sanctionné par le Code de déontologie, il reste que cette exigence doit être en permanence comprise, actualisée et apprise. Or elle ne l'est guère.

VII. NOS MÉTIERS SONT-ILS SPÉCIFIQUES ?

Est-ce que nos professions, nos métiers, ont des spécificités suffisantes pour justifier le fait que nous soyons meilleurs que des tiers pour nous évaluer ? La culture médicale comme la littérature, dans le monde entier, l'affirment. Il n'y aurait pas de meilleure évaluation que celle faite par les pairs. Comment ne pas être frappé du constat que dans nos universités on n'enseigne rien là-dessus, qu'on ne donne pas les éléments nécessaires au raisonnement à nos étudiants ? Qu'est-ce donc qui fonde cette affirmation ? Pour aller vite, ce qui probablement nous est spécifique, c'est, par exemple, le colloque singulier, l'asymétrie d'informations, l'impératif d'indépendance... Si cela est suffisant, alors nous sommes en effet fondés du point de vue éthique comme professionnel à évaluer par nous-mêmes nos pratiques et nos résultats aux yeux de la société. Sans doute aussi à penser qu'à cause de ces spécificités, justement, nous sommes capables de le faire mieux que d'autres. C'est important, et il nous faut un nouveau paradigme concernant la fonction qualité. En effet, la médecine commence à être contestée, il faut qu'elle se justifie. C'était le fondement de l'ANAES. Le raisonnement de la société pouvait alors être résumé ainsi : « Nous garantissons votre indépendance collective en vous donnant le contrôle de la structure d'évaluation, mais à condition que vous nous donniez les conclusions de cette évaluation en termes de résultats médicaux car il n'y a que ça qui nous intéresse et le reste, d'autres peuvent très bien l'évaluer. » Nous y reviendrons pour évoquer l'échec de l'ANAES. Mais pourquoi donc n'y a-t-il jamais de réflexions entre nous sur ces sujets ? N'est-ce pas délétère pour notre avenir ?

VIII. L'ÉTAT ET LA NATURE DE NOS MÉTIERS

Mais faisons ici encore un retour sur l'État. Aujourd'hui, nombre de verrous et de dangers viennent du fait que l'État a beaucoup de mal à comprendre la nature profonde de nos métiers. Or, lorsqu'il s'agit de nature profonde, on touche forcément à l'éthique et à la déontologie de nos métiers. Rappelons quelques fondamentaux simples.

Tout le monde convient du bien-fondé de l'exigence traditionnelle selon laquelle « la médecine n'est pas un commerce ». Comment se fait-il alors que

depuis plus de vingt ans les gouvernements de droite comme de gauche développent les dépassements d'honoraires dans le privé comme dans le public²² ? Avec le dernier gouvernement, nous avons même un accord conventionnel qui les étend à tout le monde et qui fait passer ceux qui ne les pratiquaient pas pour stupides. Dans la mesure où nous sommes payés par la collectivité, il y a là une régression gravement attentatoire à la qualité de nos pratiques.

En effet, sans être emphatique, on ne connaît pas, dans l'histoire de l'humanité, de métier payé par la collectivité qui puisse se mettre longtemps en capacité de s'autoallouer ses revenus sans se mettre en danger de mort. Si le métier est socialement utile, il commence par disparaître pour renaître ensuite sous un nouveau nom et avec de nouvelles règles. Si cela paraît un peu trop théorique, il suffit de citer l'exemple des collecteurs d'impôts. Encore aujourd'hui, allez dire à un inspecteur des impôts qu'il se conduit en collecteur d'impôts, vous verrez vite sa réaction. Avec ce que l'État fait pour pousser au développement des dépassements d'honoraires, même si le sujet est souvent surévalué du point de vue de leur impact financier aujourd'hui, il dénature la médecine. Cela veut dire qu'assez rapidement, maintenant, puisqu'on est sur une phase exponentielle, il n'y aura plus de médecine libérale en France. C'est clair. Et cela veut très probablement dire renchérissement des soins et files d'attente. Tout cela parce que l'État, considérant qu'il est responsable du déficit de la Sécurité sociale, bloque les rémunérations des médecins et transfère le coût des ajustements nécessaires sur le patient ou sur les mutuelles. Cela arrange aussi les mutuelles car cela les justifie et développe leur chiffre d'affaires. En plus du côté socialement coûteux et des conflits d'intérêts que cela engendre dans les relations entre l'État et les complémentaires, j'ai dit que ce cercle vicieux dénaturait la médecine. C'est bien le point central, pour nous, ici, aujourd'hui. Pourquoi ? Parce que, pour nous, le colloque singulier reste un des piliers de la bonne médecine. C'est lui qui est le lieu d'exercice de l'indépendance médicale dont nous parlions tout à l'heure. Or le système des dépassements d'honoraires en fait aussi le lieu de la négociation commerciale. De plus, il le fait sur un mode inégal puisque le patient, partie à cette « négociation », est forcément en situation de dépendance vis-à-vis du médecin. Il n'y a qu'à voir la frilosité des associations de patients sur ce sujet. Bref, le colloque singulier devenant le lieu du commerce, il y a bien dénaturation de l'essence même de la médecine. Cela n'infirme en rien la légitimité du combat syndical pour de meilleurs revenus. C'est un autre sujet. On voit aussi que le point central de l'opposition aux dépassements d'honoraires n'est pas l'opinion morale de tel ou tel d'entre nous ou la discussion sur le niveau des « abus ». Chacun ici peut avoir

22. G. Parmentier, « Dépassements d'honoraires, ou l'abus qui cache la forêt », *Le Nouveau Cancérologue* juill./août/sept. 2012, vol. V, numéro 3, p. 83-86.

Sur ce sujet, v. plusieurs des Chroniques de l'UNHPC, par exemple celle parue le 16 juill. 2012 sous le titre « Dépassements d'honoraires, encore, enfin ? Dépassements et exercice libéral de la médecine/Laissons la morale à sa place/Réglons d'abord le système, la morale ne s'en trouvera que mieux », *Les Chroniques hebdomadaires de l'UNHPC* 2012, t. IV, p. 301-317 – <http://unhpc.org/publications.php>

son opinion, et c'est bien d'en avoir une. Non, on touche à l'essence même de la médecine. Ne pas la respecter, c'est se mettre en face de difficultés quasi insurmontables pour pratiquer une bonne médecine.

Il faut évoquer ici aussi un sujet beaucoup plus récent, celui de l'arrivée des fonds d'investissement spéculatifs dans les établissements de santé. Le manque de culture économique qui est le nôtre au sein du système de santé fait que l'on confond tout, en particulier au ministère. On nous dit qu'il y a des groupes capitalistes. Cela n'a rien à voir. L'arrivée des fonds spéculatifs change le métier. Quel que soit le résultat d'exploitation, et il est du type « gagne-petit » en santé (car « risque peu »...), ils sont là pour « créer de la valeur », pour revendre au plus vite et empocher la plus-value. Il y a donc des groupes capitalistes « métiers » et il y a des groupes capitalistes « spéculatifs ». Ils n'exercent pas le même métier. L'un est dans la médecine, l'autre dans la finance de court terme. On n'est pas ici dans l'opinion, on est dans les faits. La médecine est le plus souvent une activité longue, quinze, vingt, vingt-cinq ans... Investir dans un bloc opératoire ou dans un blockhaus de radiothérapie, c'est pour une durée plus longue que lorsque j'investis pour proposer des frites sur le bord des routes. L'origine des fonds spéculatifs est souvent dans les fonds de retraite qui exigent une rentabilité de 15 %, voire plus pour compenser l'effet de ciseaux entre le nombre de cotisants et le nombre de retraités. 15 %, c'est impossible en santé, il n'y a qu'à voir le taux de profit moyen des cliniques (inférieur à 2 %) et le pourcentage de cliniques qui sont en déficit. Créer de la valeur sur une période de deux à cinq ans, c'est un autre métier que celui de la médecine, c'est une activité qui dénature la médecine en la mettant en dépendance d'intérêts qui ne sont pas les siens. L'arrivée des fonds d'investissement spéculatifs dans le privé est une catastrophe qui coûtera très cher au pays. Prenons l'exemple d'un de ces groupes, qui rachète la totalité des cliniques d'une ville moyenne. Le monopole qu'il acquiert avec près de 70 % de la chirurgie le rend incontournable. Une fois la bulle spéculative éclatée, l'État devra intervenir, car l'hôpital public sera dans l'incapacité physique de reprendre l'activité. Que fera l'État ? Il demandera à la Caisse des dépôts d'apporter les fonds nécessaires... C'est donc le citoyen qui paiera l'addition. Aucun gouvernement, ni de droite ni de gauche, ne prend en charge ces questions qui apparaissent pourtant fondamentales. Pire, on voit même la Caisse des dépôts soutenir ces fonds spéculatifs en les aidant à « faire de la valeur » à partir de leurs bâtiments et s'en vanter. J'ai récemment vu une brochure sur laquelle la Caisse des dépôts soulignait que grâce à ses investissements dans la santé ces groupes pouvaient créer de la valeur. En face, rien n'est fait pour aider, soutenir ou consolider les groupes « métiers », ceux qui font de la médecine leur cœur de métier. On est là sur des sujets importants du point de vue éthique et déontologique, autant que financiers et médicaux, qui ne sont pas pris en charge. D'autres pays européens ont su définir des secteurs dits « stratégiques » et prendre des mesures pour en interdire autant que faire se peut l'accès aux fonds spéculatifs. Pourquoi nos dirigeants ne se posent-ils pas la question en France, en particulier pour le secteur hospitalier ?

La médecine n'est pas un commerce, elle n'est pas non plus une administration. Petit rappel tout d'abord pour éviter d'être mal compris. Il faut développer l'*evidence-based medicine* et les outils, en particulier informatiques, qui permettent d'assurer sa mise en place. C'est une évidence, sans jeu de mots, autant qu'une exigence et un nouveau paradigme. Pour autant, il ne faut pas être dupe du danger. Or l'État nous y pousse. Je suis obligé de passer très vite. Pour cela, j'utiliserai une citation qui permet de rappeler ce qu'est le travail d'une administration. La culture des administrations d'État est une culture purement administrative, et c'est très bien, c'est leur métier. Mais, « la conception du travail que propage la bureaucratie est celle d'un travail continu, d'un processus qui doit être rendu le plus fluide possible. Chaque fonctionnaire participe à un flux ininterrompu de travail dans lequel il n'est qu'un maillon de la chaîne. [...] Chacun se spécialise dans la tâche où il est le meilleur, permettant ainsi d'améliorer la productivité générale du système. Chacun traite, conformément aux procédures, une partie du travail global. Les fonctionnaires sont donc par nature irresponsables quant à la qualité du produit final. Leur devoir est d'appliquer les procédures sans prendre d'initiative, les problèmes ne peuvent donc provenir que de la qualité des procédures. Or ils n'ont pas d'influence sur ces procédures, leur responsabilité n'est donc pas engagée. Tout au plus peut-on leur reprocher une faute s'ils ne suivent pas, ou mal, les règlements. Dans une bureaucratie, toute la responsabilité porte sur les concepteurs du système, c'est-à-dire sur les dirigeants de l'organisation²³ ». On le voit, cette conception du travail est incompatible avec celle d'une bonne médecine du point de vue de l'éthique, de la déontologie et de la qualité de la prestation. La responsabilité médicale ne peut pas être réduite à l'observance de la procédure. Or nous sommes à ce moment difficile où l'on commence à développer, avec toutes les difficultés qu'on sait, l'élaboration et le respect des procédures. On aurait pu s'arrêter sur ce sujet aussi. À partir de l'expérience humaine, souvent tragique, qui nous dit que définir le bien est toujours dangereux, ne faudrait-il pas rouvrir le sujet des RMO²⁴ ? Dire ce qu'il convient de ne pas faire est éthiquement moins dangereux, et sans doute plus efficace en termes de capacité d'innovation. Dieu sait qu'il y a du travail à faire sur ce sujet de la médecine basée sur des preuves, et que c'est difficile. Mais, en même temps, prenons garde ! On le voit dans nos réunions, dans nos réunions de concertation, en particulier chez les jeunes : de plus en plus nombreux sont ceux qui pensent que faire de la bonne médecine se réduit à appliquer la bonne procédure. Il y a là un piège. La médecine n'est pas un commerce, mais elle n'est pas non plus une administration. Les nouveaux paradigmes sont ici porteurs de risques importants. Il nous revient de les anticiper pour mieux les contrer.

23. P. Smets, *La légitimité au quotidien – L'idéologie dans le discours managérial*, thèse en sociologie des organisations, Faculté des sciences sociales, politiques et économiques, Université Libre de Bruxelles, 2004-2005 – Téléchargeable sur : <http://student.ulb.ac.be/~psmets1/these.html>

24. RMO : Références médicales opposables. Elles décrivaient ce qu'il convenait de ne pas faire car ce serait inutile ou dangereux.

IX. L'ÉTAT, LA CONFUSION DES RÔLES ET LES CONFLITS D'INTÉRÊTS

A. LA CONFUSION DES RÔLES ET LES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Le problème est ancien et on n'en sort pas. Au contraire, on pourrait même dire qu'on s'enfoncé. Entre l'État régulateur, l'État opérateur et l'État évaluateur, on est en pleine confusion. Il faut rajouter qu'on régresse plutôt en ce qui concerne la confusion service public et fonction publique. Nos gouvernants actuels parlaient ouvertement, il y a peu encore, de « restauration », ce qui interroge aussi. Il faudra bien pourtant en sortir.

Cette confusion débouche, entre autres, sur des conflits d'intérêts. Le sujet des conflits d'intérêts a récemment connu un début de prise en charge et, collectivement, nous avons progressé. Nombreux sont ceux qui aujourd'hui, par exemple, font la distinction entre conflits et liens d'intérêts. Par contre, nous limitons le sujet à la « méchante » industrie, comme s'il y avait là un lien univoque et consubstantiel. Du coup, nous avons créé une vraie crise de l'expertise : aujourd'hui, sauf exception, il n'y a plus d'expertise possible en France. Il faudra bien progresser et mûrir le sujet. Surtout, du point de vue de notre sujet d'aujourd'hui, il faudra aussi progresser sur d'autres sphères et, en particulier, sur les conflits d'intérêts au sein de l'État. Ils proviennent de la confusion des rôles et des responsabilités, mais aussi de la consanguinité entretenue entre l'hôpital public et les décideurs au nom de l'État. Sur ces sujets, nous ne progressons pas. Le champ éthique reste ici en déshérence et il faudra l'occuper, le travailler, l'approfondir, le faire déboucher sur de nouvelles règles de comportement et d'organisation.

Cette confusion est aussi à l'origine de la peur et des comportements de courtisans que nous rencontrons trop souvent au sein des réunions organisées par nos Tutelles. Elles paralysent trop souvent nos élites, les PU-PH²⁵ par exemple, qui craignent à tort ou à raison pour leur carrière.

Dans cette confusion des rôles, on n'est donc pas étonné de la multiplication des corps d'inspection, mais en même temps de la déshérence de la fonction contrôle. Quand on voit par exemple les contrôles que subissent les Américains, que l'on dit libéraux, par rapport aux contrôles que nous avons, nous, en France, sur la prescription, il n'y a pas de comparaison. Il faut que nous arrivions à alléger les pressions administratives sur nos soignants qui sont là pour soigner et non pas pour remplir des papiers mais, en même temps, il nous faut des procédures de contrôle autrement plus efficaces que celles que nous avons aujourd'hui. Notre culture, la boîte à outils et nos organisations ne sont pas à la hauteur des enjeux.

25. PU-PH : Professeur d'université – Praticien hospitalier.

B. SUR L'HÔPITAL

Pour le citoyen, il est évident que l'hôpital est là pour soigner. Pour nous aussi. Nous savons que pour l'élu local, l'hôpital est avant tout destiné à réguler l'emploi et l'investissement local. Il y a un préalable, un peu comme le fonds d'investissement de tout à l'heure : il ne veut pas de surprise. Pour l'élu local, cela veut dire qu'il ne veut pas de scandale. Il ne veut pas qu'on parle au 20 heures d'un accident qui a eu lieu la veille au soir. S'il ne se passe rien à l'hôpital local, dans les médias, en termes d'accidents médicaux, qu'est-ce qui est important ? C'est bien que l'hôpital participe à la régulation de l'emploi et de l'investissement local. Hélas, l'expérience prouve que c'est pervers du point de vue de la pratique médicale. Les hôpitaux marcheraient beaucoup mieux si on leur permettait de ne s'occuper que de soigner les gens. Bien sûr, c'est moins grave que les dépassements d'honoraires de tout à l'heure. Il faudra bien pourtant en sortir, là aussi. Nous n'osons guère analyser ces phénomènes. Regardez par exemple la liberté de ton et de recherche des Américains sur la régulation de l'emploi et de l'investissement local qui se fait chez eux à partir de l'usine d'armement. L'élu local se fait élire ou assure sa réélection s'il en amène une ou s'il réussit à agrandir celle qui existe. C'est même un président conservateur, général de surcroît, le général Eisenhower, qui a osé officialiser le problème. Depuis, les bibliothèques se sont remplies sur les effets du complexe militaro-industriel. Je ne connais pas un seul rapport sur les effets sur l'hôpital de son utilisation à des fins de régulation économique locale. Pourtant, je connais beaucoup d'hôpitaux qui ont des problèmes d'organisation de leur bloc opératoire et dont certains professionnels se lamentent lorsqu'ils apprennent qu'au lieu de fermer quelques blocs, ce qui les aiderait, on va leur en construire de nouveaux...

« L'hôpital n'est pas une entreprise », entend-on répéter au plus haut niveau. On peut en sourire, mais en fait c'est dramatique. Comment peut-on gérer un hôpital s'il n'y a pas de directeur ? Or, il n'y a pas de véritable fonction de direction dans nos hôpitaux. Il y a des exceptions difficiles et courageuses, mais le directeur dans un hôpital est le plus souvent le gardien des statuts. Dans les cliniques, il est le plus souvent l'intendant de la galerie marchande. Il n'y a pas de sots métiers, mais cela n'est pas « diriger ». Ce ne sont pas des directeurs au sens du chef d'orchestre de l'orchestre symphonique. Les Américains, une fois encore, sont, sur ce sujet, en avance sur nous. Un récent rapport de l'IOM²⁶ soulignait tous les progrès que feraient leurs hôpitaux s'ils savaient s'inspirer des modes de gestion des entreprises soumises à concurrence. Chez nous, on a souvent tendance à manipuler l'éthique sous prétexte d'indépendance médicale. On ne peut diriger correctement un hôpital qu'en respectant l'indépendance médicale, au sens de notre déontologie. Mais refuser toute vraie direction au nom de l'éthique est une manipulation purement corporatiste nuisible à la médecine comme à l'hôpital, et donc à l'éthique.

26. M. Smith, R. Saunders, L. Stuckhardt, J. M. McGinnis (éd.), *Committee on the Learning Health Care System in America, Best Care at Lower Cost : The Path to Continuously Learning Health Care in America*, Institute of Medicine, 2012 – Le PDF est consultable sur le site de The National Academies Press at http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13444

X. LES PLANS CANCER

Bien sûr, ce sont des plans de santé publique. Dans le grand secret qui entoure la mise au point de notre nouveau Plan cancer, l'une des rares choses qu'on veuille bien nous dire est qu'il sera rédigé comme un plan de santé publique. Tant mieux, car l'affirmation devrait avoir du sens.

Par contre, ce que je constate, moi, comme professionnel, c'est qu'avant nos Plans cancer, la communauté des cancérologues se parlait. Je ne dis pas que les rapports n'étaient pas rugueux, parfois, mais on se connaissait, on se réunissait et on était capables de développer des initiatives communes : les SOR²⁷ sont, par exemple, un coup de génie, un coup de génie de la communauté médicale française animée par les centres de lutte contre le cancer. C'est à l'initiative de l'UNHPC qu'une initiative commune a été prise qui a permis de sortir les molécules onéreuses du budget global...

Depuis les Plans cancer, je constate qu'au niveau de nos instances nationales, pour la conception du système, son organisation, son évaluation, nous sommes devenus complètement incapables de dialoguer entre nous et, *a fortiori*, de prendre des initiatives communes. La lutte pour les positions de pouvoir et la captation de l'argent public prime chez nos principaux partenaires. Heureusement, ce n'est pas vrai au plan local. Les réseaux régionaux de cancérologie et, souvent aussi, les réseaux de santé « cancer » ont bien résisté.

D'où une conclusion éthique surprenante.

Si, compte tenu de la crise qui est la nôtre, le 3^e Plan présidentiel n'amène pas d'argent supplémentaire, le contexte va changer. Arrêtons-nous quand même sur le « il n'y aura pas d'argent » que l'on commence à entendre. Chez nous, en médecine, jusqu'à aujourd'hui, cela veut dire qu'il n'y a pas de réduction de budget, qu'on maintient à peu près les financements actuels. C'est le privilège de la médecine. Pourvu que ça dure ! Si on était dans la vie réelle, nos financements baisseraient. Du point de vue éthique, vous mesurez les responsabilités que cela engendre vis-à-vis de notre pays, de nos concitoyens. Il faut pourtant noter ici que peu, parmi nous, en ont conscience.

Mais, dans ce contexte de budget constant pour le nouveau Plan cancer, je soumets à votre discussion la proposition suivante : d'un point de vue éthique, n'est-ce pas finalement une bonne nouvelle ? La communauté des cancérologues sera sans doute contrainte de se rassembler pour se dire à elle-même : « Dans ce contexte nouveau, comment est-ce qu'on fait pour bien faire ? » En toute logique, nous serons collectivement obligés de repenser notre organisation par rapport aux impératifs nouveaux qui ne seront plus la chasse à la prime organisée par les Plans antérieurs. Du point de vue éthique, nous progresserons. Les patients comme le système en bénéficieront. Je rêve un peu ? Sans doute. Mais la perspective est bien là, et elle vaudrait d'être examinée.

27. SOR : standards – options – recommandations.

A. L'INCA²⁸

Vous savez qu'il y a eu une grande discussion sur l'INCa. Ses concepteurs voulaient bâtir une « maison commune » aux patients, aux soignants et aux chercheurs. Des engagements avaient été pris et répétés au plus haut niveau, y compris avec le Premier ministre de l'époque, Jean-Pierre Raffarin. Finalement, très vite, on a changé le projet. On a fait de l'INCa une agence d'État. On a pourtant gardé les Fédérations au sein du conseil d'administration et elles payent une « cotisation », comme s'il ne s'agissait pas d'une agence d'État. Mais tout est décidé lors de « pré-CA » dont on parle comme s'ils existaient légalement. Et l'INCa, qui heureusement a bien des qualités, est pourtant aussi, du point de vue de son action, l'illustration parfaite des conflits d'intérêts et du manque d'impartialité dont je vous parlais tout à l'heure au niveau de l'État. Tout cela est très bancal, pour ne pas dire critiquable du point de vue éthique...

L'économie administrée porte en germe la culture du chasseur de prime. Les Plans cancer se sont donc naturellement insérés dans les habitudes, et le secteur public est ici plus armé que le privé. En cancérologie comme ailleurs, nous avons parfois besoin de réformer nos manières de faire. Ce système de subvention a l'inconvénient d'être plus consolidateur des habitudes qu'incitatif au changement. La déontologie et l'éthique n'y font rien. Il faut au contraire trouver des systèmes incitatifs qui poussent au changement, et, là, l'éthique et la déontologie trouveront des façons utiles de se déployer. On imagine les verrous et les dangers si dans notre tableau n° 2 la tarification était remplacée en grande partie par les subventions ! Et pourtant, plusieurs de nos leaders d'opinion en rêvent ! Illustrons ce point avec quelques exemples concrets en cancérologie. Le premier Plan cancer présidentiel affirmait à juste raison qu'il fallait faire des progrès sur le champ de l'annonce de la maladie. Nos autorités ont refusé toute évaluation et ont favorisé la rapidité dans la mise en place des aides. Cela a privilégié les chasseurs de primes déjà équipés pour répondre rapidement à ce type d'offre. Les patients demandaient du temps, au calme, avec leur médecin, autrement dit une consultation longue. La réponse réflexe a été celle de la création d'emplois infirmiers. On a même vu des établissements justifiant leur inaction sur le simple prétexte qu'ils n'avaient pas reçu de fonds pour embaucher des infirmières ! Pour le Plan cancer 3, on en est à l'infirmière clinicienne. De nouveau, on va embaucher. Les citoyens paieront, et sans doute espère-t-on résoudre ainsi les problèmes de démographie médicale...

À chaque fois, notre culture fait qu'on biaise la réponse à la question de l'organisation en créant de l'emploi. Mais on est en plein décalage par rapport aux facultés contributives de notre pays. Je rappelle que, selon les auteurs, nous sommes responsables de 10 à 30 % de la dette du pays, ce qui est dramatique. Je rappelle que nous sommes le seul secteur d'activité qui fait payer ses frais de fonctionnement par nos enfants, nos petits-enfants. Il va falloir que cela s'arrête un jour. Éthiquement,

28. INCa : Institut national du cancer.

c'est une monstruosité dont nous parlons bien trop peu entre nous. C'est pourtant notre problème avant d'être celui des économistes !

Mais revenons à notre sujet. Notre culture fait que pour résoudre un problème, on crée un emploi supplémentaire et que, sans emplois ou investissements supplémentaires, nous nous croyons incapables de changer. Cela cache en fait, d'un point de vue organisationnel, politique et éthique, notre incapacité à repenser nos organisations.

Alors, je vous propose d'écouter Michael E. Porter. Cet auteur très connu est américain. Il ne connaît probablement pas nos Plans cancer et encore moins l'appel à projets de l'INCa pour des infirmières de coordination en cancérologie ! Par contre, dans ses analyses, ses études et ses écrits, il insiste régulièrement sur la nécessité éthique, déontologique et d'efficacité d'une accréditation en termes de résultats médicaux. Voilà ce qu'il écrivait très récemment :

« Certains nouveaux modèles de paiement prévoient le remboursement des coordonnateurs de soins, mais ces coordonnateurs sont typiquement superposés sur le processus actuel de fragmentation des soins, laissant la structure organisationnelle de base intacte.

Bien que la superposition soit moins perturbatrice que la restructuration de l'organisation des soins, elle ajoute un coût et traite essentiellement le symptôme d'une mauvaise organisation plutôt que la cause.

Et ces coûts additionnels ont conduit certains à conclure à tort que l'excellence des soins est intrinsèquement plus coûteuse, ce qui a entravé les efforts visant à orienter les patients vers les prestataires les plus efficaces²⁹. »

On ne peut mieux dire ! On ne peut avoir meilleur diagnostic de ce qui se passe souvent à l'occasion de la mise en place des mesures de nos Plans cancer successifs... Il faut vraiment en tirer les conséquences. Sauf exception, le tarif vaut mieux que la subvention !

XI. L'ÉTAT, LA RÉGULATION QUALITATIVE DU SYSTÈME DE SANTÉ ET LE RÔLE CLEF DE L'AUTORISATION PRÉALABLE

L'État a pris le contrôle de tout notre système de santé. Mais nous sommes aussi dans une période de grande confusion, et la confusion n'est pas porteuse d'éthique... Il n'y a pas de séparation des pouvoirs. Je l'ai un peu dit tout à l'heure. J'y reviens ici

29. « Some new payment models provide reimbursement for care coordinators, but those coordinators are typically superimposed over the current fragmented care process, leaving the basic organizational structure intact. Although an overlay is less disruptive than restructuring the organization of care, it adds cost and essentially treats the symptom of faulty organization rather than the cause. And those added costs have led many to mistakenly conclude that excellent care is inherently more costly, which has hindered efforts to guide patients to the highest-value providers. »

M. E. Porter et T. H. Lee, « Why Health Care Is Stuck, and how to Fix It ? », HBR Blog Network – Harvard Business Review – 17 sept. 2013.

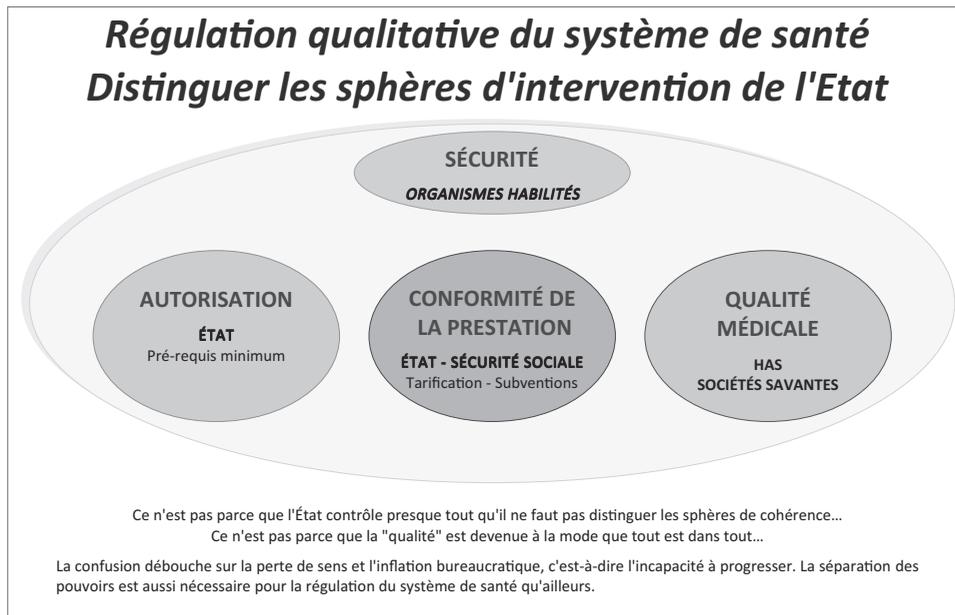


Illustration 4

sous un angle un peu différent. Je schématise sur l'illustration 4 les grandes sphères de régulation qualitative du système de hospitalier.

Laissons tomber les questions de sécurité. Elles mériteraient pourtant elles aussi toute notre attention, car, plus la médecine devient scientifique et interventionnelle, plus elle devient risquée. Or nos contemporains sont de plus en plus allergiques au risque. Il y a donc là un vrai sujet.

Arrêtons-nous sur ce qui devrait réguler majoritairement le système de hospitalier, c'est-à-dire l'autorisation, puis la conformité de la prestation (l'acte d'achat et la qualité médicale).

J'introduisais tout à l'heure le sujet de l'autorisation : c'est le préalable. Elle se fait sur les prérequis minimums. Ce n'est pas parce que j'ai mon permis de conduire que je conduis bien, mais, théoriquement, je sais qu'il ne faut pas franchir la ligne blanche, qu'il faut respecter le feu rouge et je sais à peu près faire un créneau. Par contre, cela ne dit rien de la qualité de ma conduite automobile. L'autorisation dit la même chose. C'est, pour l'établissement, un permis d'exercer, une reconnaissance de la capacité à exercer. Elle ne dit rien de la qualité de l'exercice.

Seconde sphère de logique dans la régulation qualitative du système, la conformité à la prestation. Il s'agit de l'acte d'achat. Un jour, il faudra bien qu'on soit comme toutes les autres sociétés de production. Sur quoi s'y fonde la fonction achat ? Sur les trois critères qui sont le prix, la qualité et le délai. La qualité, c'est quoi dans ce triptyque ? C'est le respect du cahier des charges. Si j'ai fait une cataracte, je ne facture pas une appendicectomie et *vice versa*. Vous savez que les

arrangements avec la facturation dans les hôpitaux et les cliniques sont quand même assez nombreux. Ce sujet de la fonction achat de nos prestations pose la question de la Sécurité sociale. Un rapport important est sorti hier³⁰ pour dire qu'il fallait la dissoudre pour la remplacer par une grande agence... La question pour nous, ici, c'est celle de la fonction achat qui est en déshérence en France, qui est en plein conflit d'intérêts entre l'État et la Sécurité sociale, qui est inorganisée et qui nous est pourtant absolument nécessaire. Même si vous n'êtes pas cancérologue, est-il admissible pour vous de savoir que personne en France ne contrôle et, *a fortiori*, ne sanctionne les délais de prise en charge ?

Si nous avons une autorisation sur critères minimaux, préalables, si nous avons un acheteur qui joue son rôle, vous voyez que le champ est dégagé pour que l'on évalue la qualité de nos prestations en termes de résultats médicaux. Alors, je connais bien, comme vous, le débat « obligation de moyens » et « obligation de résultat »... Le « résultat », en médecine, ce n'est pas la vie éternelle ! C'est le fait de faire ce que je pensais faire, selon les modalités que j'avais prévues. Et, tant que nous ne serons pas capables d'avoir des évaluations en termes de résultat, nous médecins, comment voulez-vous que la population, les citoyens, ne perdent pas confiance en nous puisque nous sommes incapables de leur prouver que nous avons fait ce que nous nous étions engagés à faire ? Or les Anglo-Saxons, les Américains et les Australiens en particulier, ont la meilleure littérature du monde sur le sujet de savoir comment faire de l'accréditation, de la certification, peu importe le mot ici, en termes de résultats médicaux, mais ils n'arrivent pas à institutionnaliser une démarche. Pourquoi ? Ne disposant pas d'autorisation préalable, Medicare et Medicaid, pour prendre l'exemple des États-Unis, ne payent que si vous êtes accrédités et, en conséquence, l'accréditation joue le rôle de l'autorisation. Elle reste « structure et procédure³¹ ». Pour que les assurances payent, il faut bien qu'elles aient un minimum de connaissance sur votre capacité à produire et, aux États-Unis, c'est bien l'accréditation qui tient lieu et place de l'autorisation à la française et qui bloque, malgré leurs excellents travaux, la prise en compte de l'évaluation en termes de résultats médicaux dans des dispositifs institutionnels. C'est un peu compliqué, mais ce point est majeur. Sans dispositif d'autorisation préalable et sans fonction achat effective, il est très difficile d'organiser l'évaluation de la médecine en termes de résultats.

Je vois donc comme un problème éthique majeur le fait qu'en France, de plus en plus, dans les discussions, y compris dans les prescriptions qui sont avancées par un certain nombre de leaders d'opinion, on veuille réduire l'accréditation à cette autorisation qu'on n'ose plus assumer. Pire, certains hauts fonctionnaires proposent de supprimer l'autorisation sous prétexte qu'on n'arrivera jamais à avoir un État

30. J. de Kervasdoué, *L'assurance maladie est-elle encore utile ?* – Analyse et propositions du Cercle Santé Innovation, déc. 2013 – <http://www.cerclesanteinnovation.fr/wp-content/uploads/2013/05/rapport-4-12-2013.pdf>

31. Pour reprendre le triptyque devenu classique depuis l'article d'A. Donabedian paru en 1966, « Evaluating the Quality of Medical Care » : *structure, process, outcome* (structure, procédure, résultat).

impartial, compte tenu des enjeux politiques locaux. Qu'est-ce qui se passe ? L'État a peur de jouer son rôle en termes d'autorisation, et, lorsqu'il le fait, il est effectivement souvent partial. De nouveau, la confusion des rôles et les conflits d'intérêts... L'État a peur et, par exemple, depuis plus de dix ans, il ne s'occupe pas de faire sortir les décrets nécessaires à la mise au point des autorisations des activités de soins prévues depuis l'ordonnance de 2003. Pourquoi ? Parce que cela condamnerait l'État à faire de la restructuration sur l'hôpital public, ce qu'il ne veut pas faire pour des questions de conflits d'intérêts d'élus locaux.

Renoncer à l'autorisation préalable aurait de multiples inconvénients. Mais, pour rester sur notre angle de vue, si, en France, on réduit l'accréditation à l'autorisation, si on n'est pas capable de restituer à l'État les moyens de sa responsabilité en termes d'autorisation préalable, on ne dégage pas non plus ce champ de l'accréditation-certification en termes de résultats médicaux... Et, ce faisant, on renonce à répondre aux demandes légitimes de nos concitoyens. Une fois de plus, au lieu de réformer nos manières de faire – c'est-à-dire, ici, d'organiser la séparation des pouvoirs au sein de l'État –, nous fuyons nos responsabilités. La question a donc elle aussi une forte dimension éthique.

XII. LA CRISE ÉCONOMIQUE

Vivre à une époque de crise, c'est quand même, d'un point de vue éthique et déontologique, un gros problème. Il faut donc s'y arrêter. Nous sommes face à deux constats. D'une part, il n'y a pas de crise économique, de développement du chômage, de la pauvreté, des inégalités de revenus qui ne se traduisent par une dégradation du niveau de santé et d'accessibilité aux soins. D'autre part, la dette accumulée par notre pays constitue un problème gigantesque, car nous devons bien l'absorber. Nous ne dominons plus le monde et nous ne pourrions donc pas la faire payer par d'autres (ce qui poserait aussi quelques problèmes éthiques...). Il suffit que les marchés se retournent, que les taux d'intérêt montent un peu et nous aurons, comme nos voisins du Sud, un plan de redressement d'au moins 100 milliards d'euros. Le système de santé est à l'origine d'au moins 10 % de la dette du pays. Cela veut dire que nous devons nous préparer à une baisse de nos financements d'au moins 10 milliards d'euros, sans compter les manques à gagner en termes de recettes compte tenu du taux de croissance. Il y a des années que nous savons cela. Personne ne bouge. Au risque de paraître immodeste, cela fait cinq ans qu'au travers des Chroniques hebdomadaires que je produis au nom de mon organisation, j'alerte sur ce sujet. Ce qui me frappe, c'est qu'aucune de nos institutions, aucun de nos « think tanks » n'y réfléchit. Le déficit engendré par le système de santé est considéré comme un sujet tabou ou, plus probablement, comme une donnée de la nature contre laquelle on ne peut rien. À ma

connaissance, personne à la DGOS³², à la DSS³³, à la DREES³⁴, personne non plus à la HAS³⁵, responsable de la qualité du système, personne à l'ANAP³⁶, personne à l'INCa, ces agences dites « indépendantes », personne ne réfléchit à cette question simple : si les financements alloués au système de santé baissent brutalement de quelque 10 milliards d'euros, ou plus, que faisons-nous ? Et encore, je reste prudent dans l'évaluation, en restant loin de ce que connaissent les Grecs, les Italiens, les Espagnols ou les Portugais malgré une situation financière globale moins dégradée que la nôtre... Le minimum serait de s'interroger un peu collectivement sur la question de savoir ce qu'il conviendrait de ne pas faire. En effet, lorsque ce genre de plan de redressement tombe, c'est en général dans la précipitation. On n'a plus guère le temps d'affiner. L'expérience prouve alors qu'il est très utile pour les décideurs de savoir ce qu'il convient de ne pas faire, ce qui se décide dépend alors de tant de choses imprévisibles, de tant de pressions politiques et médiatiques. Mais, au moins, si nos décideurs pouvaient se caler sur quelques certitudes sur ce qui ne marche pas, sur ce qui créerait plus d'effets pervers que de résultats... Nous ne sommes pas là pour énumérer des solutions techniques. Mais, du point de vue éthique, les critères me semblent clairs : comment sauvegarder qualité et accessibilité des soins avec moins de ressources ? Comment imaginer que nous, soignants, n'avons pas là une responsabilité importante ? Du point de vue éthique, l'exigence est bien là : il faut préparer l'avenir, anticiper les risques, en tenant compte des réalités. Et, dès lors, cela veut aussi dire que les questions de l'organisation et de la productivité du système et les questions touchant à l'information en santé sont des questions éthiques majeures.

XIII. LA CONFUSION SÉMANTIQUE

C'est un vrai sujet. D'abord parce qu'on ne peut parler d'éthique et de déontologie que si on « parle vrai », pour reprendre une expression qui a du sens. Ensuite parce que, depuis la tour de Babel, nous savons que la confusion sémantique porte en elle l'incapacité à conduire un projet, mais aussi qu'elle est mère de toutes les violences et de toutes les désorganisations. Enfin parce qu'en économie administrée, on sait que les paradigmes changent au gré des modes politiques et que ces paradigmes changeants ont besoin de mots attractifs. Il n'est donc pas complètement étonnant que dans l'administration du système de santé nous ayons un vrai

32. DGOS : Direction générale de l'offre de soins – ministère de la Santé.

33. DSS : Direction de la sécurité sociale – ministère de la Santé.

34. DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – ministère de la Santé.

35. HAS : Haute Autorité de santé.

36. ANAP : Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux.

problème de stabilisation et de vérité du vocabulaire. Les illustrations pourraient être très nombreuses³⁷.

Prenons ici, à titre d'illustration, le terme de « coopération ». En cancérologie, le mot « coopération » nous est absolument indispensable. La bonne médecine y est en effet une médecine concertée et le parcours du patient exige une bonne coopération entre les acteurs. Les RCP³⁸ et les réseaux de santé ou de service (les RRC³⁹) nous sont indispensables. Or il n'y a toujours pas de droit adapté à la médecine concertée et aux prises en charge en réseaux de santé. Le régime des responsabilités n'a pas évolué lui non plus. Le ministère de la Santé met en permanence le mot « coopération » à toutes les sauces, mais c'est le seul ministère technique à ne pas utiliser la boîte à outils qui lui correspond, c'est-à-dire le droit coopératif. Les autres ministères techniques, qu'ils soient de droite ou de gauche, ne cessent d'y puiser. Au contraire, au ministère de la Santé, on détourne le vocabulaire. On crée des GCS – groupements de coopération sanitaire – qui, loin de l'intention initiale, sont devenus en fait des pompes aspirantes vers le plus fort des partenaires. Pour l'hôpital public, qu'on a peur de restructurer, on rédige un accord de « coopération » et, coup de baguette magique, on affirme qu'on a restructuré, sans rien changer. Comme si cela ne suffisait pas, on rajoute encore une couche sémantique. On a maintenant le fameux article 51⁴⁰ qui préside aux délégations de tâches entre nous. Et voilà qu'on reprend ce mot de coopération pour lui faire dire « délégation », quand ce n'est pas « transfert »... Autrement dit, chez nous, dans le système de santé, nous affirmons avoir besoin de coopération, mais nous n'en prenons pas les outils juridiques et, au contraire, nous prenons le risque de créer, uniquement pour notre usage, des sens nouveaux pour ce mot de coopération : « aspiration », « restructuration » ou « délégation ». Comment ne pas se dire que nous organisons la confusion sur un « paradigme » qui nous est pourtant nécessaire, celui de la coopération entre professionnels et entre structures ?

37. Exemples : Accréditation des médecins/bonus-malus assurantiel ; Besoin/objectif quantifié ; contrat/cahier des charges ; CPOM/commande ou injonction ; restructuration/fermeture pour les uns, convention pour les autres ; accident isolé/crise sanitaire ; régulation/planification ; chiffre d'affaires/revenu des personnes physiques ; tarif/rentabilité ; analyse/report ou abandon ; concurrence/marché libre ; cliniques/sélection ; tarif national/affectation de ressources à une activité de l'établissement ; gestion/comptabilité ; rigueur comptable/incarnation du Mal ; direction/démédicalisation ; gestion du risque/protection de l'administration ; action politique/réglementation ; service public/fonction publique ; démographie médicale/déserts ; médecine personnalisée/médecine de précision ; parcours/épisode/segment ; démocratie sanitaire/information descendante...

38. RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

39. RRC : Réseau régional de cancérologie.

40. L'art. 51 de la loi HPST du 21 juill. 2009 permet la mise en place, à titre dérogatoire et à l'initiative des professionnels sur le terrain, de transferts d'actes ou d'activités de soins. Ces initiatives locales prennent la forme d'un protocole de coopération qui est transmis à l'ARS. Celle-ci vérifie la cohérence du projet avec le besoin de santé régional, avant de le soumettre à la HAS. La mission de la HAS consiste à vérifier que ces protocoles apportent une garantie de qualité et sécurité des soins aux patients. Sur la base de cet avis, l'ARS autorise ou non, par arrêté, la mise en œuvre de ces protocoles.

V. <http://www.sante.gouv.fr/la-cooperation-entre-les-professionnels-de-sante.html>

Deux mots supplémentaires à propos d'un recadrage réussi. Cela montre que nous, professionnels, pouvons redresser le vocabulaire lorsque nous le voulons. Je veux parler de la médecine de précision. Il s'agit de progrès technique. Le terme nous vient de la radiothérapie qui a fort heureusement refusé le terme de « médecine personnalisée » qui nous venait, lui, de la chimiothérapie avec les molécules ciblées et les tests compagnons. Les patients ne comprenaient pas ; ils pensaient que « personnalisée » voulait dire qu'on s'intéressait à eux, personnellement. À l'exemple des oncologues radiothérapeutes, arrêtons donc de parler de médecine « personnalisée » pour parler de médecine « de précision », c'est plus exact et plus compréhensible à la fois.

XIV. LES NBIC, LES OMIQUES, LES ROBOTS

Ils devraient faire à eux seuls l'objet d'un séminaire entier. On ne s'y intéresse pas assez, c'est peu de le dire. J'aurais peut-être dû y consacrer l'intégralité de mon intervention. Ici aussi, les verrous et les dangers viennent principalement de notre incapacité à réfléchir à l'avenir. Ce qui se prépare est une vraie révolution. Nous n'y échapperons pas. Si vous n'en êtes pas persuadés, je vous recommande le livre du D^r Laurent Alexandre⁴¹. Ne vous arrêtez pas à son titre un peu racoleur et qui vous fera peut-être hausser les épaules : *La mort de la mort*. Lisez-le. Mais attention, vous en sortirez changés... En ce qui concerne mon organisation, l'UNHPC, nous essayerons modestement d'aborder ce thème lors de nos prochaines Rencontres car il nous semble urgent de réfléchir d'une part à l'impact que tout cela aura sur nos métiers et sur l'apparition de nouveaux acteurs comme les géants du net, par exemple, et, d'autre part, au rôle que nous devons avoir en tant que soignants (au sens vrai, et non pas, ou pas seulement, au sens corporatiste...) dans la mise au point des régulations nécessaires. Il est urgent de réfléchir à ces phénomènes, non pas pour tout comprendre, nous irons de surprise en surprise, non pas pour tout bloquer, la vague déferlera, mais pour progresser dans notre capacité individuelle et collective de discernement et en établir quelques fondements. Immenses sujets ! En fait, il ne s'agit pas encore souvent de nouveaux paradigmes, mais nous savons d'ores et déjà que tous nos paradigmes vont changer. Ceux qui gouvernent nos pratiques, mais aussi ceux qui gouvernent nos systèmes sociaux et assurantiels. Dans un monde que nous avons caractérisé, entre autres, par sa lenteur d'évolution, c'est à de vraies révolutions que nous allons devoir faire face !

41. L. Alexandre, *La mort de la mort, Comment la technomédecine va bouleverser l'humanité*, J.-C. Lattès, coll. « Essais et documents », avr. 2011, 425 p.

XV. LE MOUVEMENT DE DÉPROFESSIONNALISATION, LA DÉMISSION DES PROFESSIONNELS

Ce point est extrêmement important. Les illustrations sont nombreuses et ne peuvent être réduites à un effet « génération » où la qualité de vie serait privilégiée.

Je suis passé trop vite sur l'ANAES. Son échec en est une des illustrations majeures. Son fondement était double : le constat d'une moindre confiance de la société dans son système de soins d'une part et, d'autre part, la spécificité de nos métiers qui justifiaient le fait que l'évaluation y soit principalement faite par les pairs (Illustration 5). Contrairement à ce qui s'est fait il y a fort longtemps pour les agriculteurs semenciers, il ne s'agissait pas d'une conquête professionnelle⁴². L'ANAES, c'est l'État qui nous l'a donnée en donation-partage. Mais l'institution a été calquée sur celle du GNIS⁴³. Une organisation financée par l'État et tous les intervenants (mutuelles et caisses) mais contrôlée par nous, les professionnels de santé. Je rappelle que sur les questions d'évaluation, à l'ANAES, l'État, les mutuelles et les caisses n'avaient pas droit de délibération. Nous-mêmes, les professionnels, avons la totalité de la décision car la société considérait alors, *via* le législateur, que notre métier était tel qu'effectivement nous étions légitimes pour nous évaluer. Aujourd'hui, nous sommes le seul pays du monde à considérer que celui qui est légitime pour évaluer la qualité médicale est le politique. C'est la réforme fondamentale introduite par le passage de l'ANAES à la HAS. Il est curieux de voir que même la HAS, même les responsables de la HAS n'osent pas le dire et, pire, certains ne le savent même pas, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas lu la loi qui la fonde.

Au sein de l'institution, la confusion sémantique a été voulue. Le « Collège » de l'ANAES, comme le SOC⁴⁴ pour le GNIS, était le lieu de décision en matière d'évaluation de la qualité des établissements. Il était nommé par ses pairs et officialisé par le ministre, sur liste fermée. Le Collège était la traduction institutionnelle de la légitimité des professionnels de santé en matière d'évaluation médicale, légitimité reconnue par la société et consacrée par la loi. Le « Collège », aujourd'hui, n'est autre qu'un conseil d'administration. Surtout, le Collège tire toute sa légitimité du politique. Elle est très forte compte tenu de l'origine des nominations, puisqu'il s'agit du président de la République, du président du Sénat, du président de l'Assemblée nationale et du président du Conseil économique et social. Encore une fois, nous sommes le seul pays au monde à préférer donner aux politiques plutôt qu'aux professionnels la légitimité de l'évaluation médicale. Ce qui frappe et qui doit nous interroger ici, c'est notre silence absolu face à ce changement de

42. G. Parmentier, « Mise au point – Qualité – sécurité en radiothérapie : pour une stratégie professionnelle », *Cancer/Radiothérapie* 2008, 12, p. 584-600.

43. GNIS : Groupement national interprofessionnel des semences et plants.

44. SOC : Service officiel de contrôle et de certification.

paradigme, face à ce dessaisissement fondamental et unique au monde. L'expérience est intéressante. Mais ce silence signe la démission de fait des professionnels sur ce sujet fondamental pour eux. Remarquons que, depuis, on ne s'interroge pas plus, d'un point de vue éthique, sur la portée, sur les conséquences pratiques du choix qu'a fait le pays France de dire que la légitimité, en matière d'évaluation de la santé et de l'exercice de la médecine, est politique, alors que tous les autres pays du monde, toute la tradition, qu'il faut peut-être changer, et toute la littérature disent que ce ne sont pas les politiques mais que ce sont les pairs... Cela vaudrait bien une évaluation comparée...

Compte tenu de mon origine, il aurait sans doute fallu que je m'arrête aussi sur la disparition des vocations à l'exercice de la médecine sur le mode libéral. Je dirai simplement qu'il ne faut pas incriminer les jeunes « qui ne veulent plus payer leur outil de travail », « qui fuient les responsabilités », nous dit-on. On nous dit d'ailleurs qu'ils ne « peuvent » pas payer leur outil de travail. Rappelons pourtant qu'acheter des parts dans une clinique coûte beaucoup moins cher qu'acheter une licence de taxi... La question n'est donc pas celle d'un « pouvoir », mais bien celle d'un « vouloir ». Il faudrait donc plutôt se poser la question de l'adaptation du droit pour que le statut libéral soit attractif, responsabilisant et continue de permettre initiatives, capacité d'organisation sur des bases correctes du point de vue déontologique (sortie du système des dépassements d'honoraires, révision objective et régulière de la CCAM⁴⁵, statuts adaptés pour établissements détenus par les médecins, système de retraite moins pénalisant, soutien et non ostracisme de l'État compte tenu de l'efficience du secteur...). La question est de savoir si la médecine d'exercice libéral est utile à la société. Vous ne serez pas étonné de savoir que ma conviction est que oui, pour la raison qu'elle favorise la prise de responsabilités et qu'au global elle est moins chère et plus productive que la médecine salariée. Il nous faut les deux systèmes, et il nous faut aussi des outils de coopération vraie. Mais ceci, nous en avons déjà parlé.

Il est temps de conclure. « Nouveaux paradigmes, verrous et dangers futurs du point de vue éthique en cancérologie », le sujet était vaste et nous ne pouvions tout traiter. J'ai choisi d'évoquer quelques-uns des sujets qui en découlent et qui, selon moi, méritent débat. Il en manque, et le choix peut être critiqué. Je n'ai pas abordé le volet « recettes » du système, par exemple. Le sujet, le projet du « bouclier sanitaire » est, par exemple aussi, un bon et important sujet, y compris du point de vue de l'éthique du système, et j'aurais sans doute dû m'y arrêter...

Bien sûr, il faut privilégier le « bien faire » auprès du patient. Emmanuel Hirsch nous en a rappelé quelques pistes qui sont autant d'exigences. Mais ce que j'ai voulu surtout souligner, c'est qu'au-delà du « care », l'éthique médicale ne saurait se réduire à la bioéthique comme on tente souvent de nous le faire croire,

45. CCAM : Classification commune des actes médicaux.

et que l'environnement organisationnel, nos choix collectifs⁴⁶ comptent beaucoup pour permettre, faciliter ou gêner les comportements éthiques.

Les points saillants ne sont pas spécifiques à la cancérologie, mais la cancérologie permet d'en souligner plusieurs. Nous avons évoqué :

- le triomphe de l'État, la confusion des rôles entre l'État régulateur, l'État opérateur, l'État évaluateur, la confusion service public et fonction publique et l'inconscience des conflits d'intérêts que cela génère ;
- la confusion sémantique ;
- la non-prise en compte de la crise et de son exigence d'accroissement de notre productivité ;
- le retard d'adaptation à beaucoup de paradigmes : les réseaux, la médecine concertée, la prise en charge et l'allocation au parcours ;
- l'impréparation aux nouveaux paradigmes rendus nécessaires par l'arrivée des NBIC et des robots : éthiques, déontologiques, organisationnels, éducatifs, et à leurs conséquences sur les fondements solidaristes de nos systèmes sociaux ;
- l'absence de réflexion sur les spécificités constitutives de nos métiers ;
- la sous-évaluation de l'impact en termes de cohérence des modes d'allocation de ressources ;
- nos retards persistants, malgré nos progrès, en termes de capacité à rendre compte de nos activités et l'inadaptation des fonctions contrôles ;
- nos faiblesses collectives pour préparer l'avenir ;
- ...

Sans doute, pour certains d'entre vous, suis-je tombé dans le piège du pessimisme. Non. Le sujet qui m'a été donné portait ce risque. Mais, pour faire bref, je citerai en conclusion le mot du philosophe qui disait être « pessimiste avec l'intelligence, mais optimiste par la volonté⁴⁷ » et celui du poète qui psalmodiait « c'est la vie, rien que la vie⁴⁸ ». À nous de nous montrer à la hauteur. Dans ce contexte, avec ses permanences et ses nouveautés, il ne dépend que de nous de trouver les moyens de « bien faire ».

46. G. Parmentier, « Les risques liés à nos choix collectifs », *Risques & Qualité* 2006, vol. III, n° 2, n° thématique : *Cancers : les défis « qualité »*, p. 129 à 132.

– La méconnaissance de la maladie nous renvoie à la complexité de sa prise en charge.
 – La priorité politique nous renvoie à l'exigeante maîtrise des phénomènes de pouvoir.
 – L'administration de la santé nous renvoie au devoir d'efficacité et d'évaluation en termes de résultats.
 – L'importance des enjeux de santé mais aussi industriels et commerciaux nous renvoie à la non exigeante maîtrise des flux financiers et des modes de régulation.
 – Qui dit complexité, pouvoir et argent désigne un champ éthique important en termes de risques.

47. A. Gramsci, « Lettre à son frère Carlo du 19 déc. 1929 », in *Cahiers de prison*, Paris, Gallimard, 1978-92. V. aussi Alain (E.-A. Chartier) : « Le pessimisme est d'humeur, l'optimisme est de volonté », in *Propos sur le bonheur*, 1928, XCIII (Pléiade Pr1 : 537).

48. Bob Dylan, « It's Alright, Ma (I'm Only Bleeding) », album *Bringin' it all back home*, 1965.



Médecine personnalisée génomique et choix thérapeutiques médicamenteux. Bouleversements, perspectives

Yves Champey
Genopole, Évry, Essonne

I. DIX ANS APRÈS LE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME HUMAIN

L'achèvement du projet de séquençage du génome humain était annoncé en avril 2003, résultat d'une coopération internationale exemplaire à laquelle la France apportait sa contribution scientifique. En un peu plus de dix ans, le champ de la génomique et des « omiques » est omniprésent en médecine humaine et il est complexe. Il a produit une masse de connaissances nouvelles que seuls les précurseurs spécialistes du séquençage et de la génétique humaine avaient su anticiper. L'apport des sciences « omiques » a révélé, approfondi, révolutionné le champ entier de la recherche et du savoir biomédical.

Ces progrès de la connaissance n'auraient pas pu apparaître aussi rapidement si ne s'étaient développées en parallèle les sciences et les technologies de l'information et si elles n'avaient été mises au service de la biologie moléculaire et de la médecine. Les sciences de l'information, en même temps que les technologies du séquençage, devenaient plus maîtrisables en termes de temps de production de résultats et de coût, développaient la capacité à stocker un nombre immense de données, à les mettre en ordre et à les rendre accessibles. Des logiciels étaient et sont produits pour permettre l'accès aux données, les analyser, les regrouper, les rendre lisibles et traduites en termes utilisables par les cliniciens. Des logiciels encore plus adaptés aux situations médicales et probablement spécialisés par domaines cliniques feront leur apparition et rendront les pratiques de médecine personnalisée plus fluides, rapides et adaptées aux questions des cliniciens et aux situations des malades et de leur maladie.

Un phénomène de société est apparu pendant ces années de développement des outils du numérique et en grande partie grâce à ce développement : la recherche d'information sur sa propre personne, sur notre propre individualité. Le domaine de la connaissance médicale est un des domaines d'élection de cette recherche personnelle d'information sur l'état de santé de chacun pour chacun, la connaissance des maladies dont chacun est atteint, la recherche d'information sur le médicament prescrit, ses effets attendus, ses effets indésirables. Les malades et les associations de malades se situent en face des pouvoirs publics et des pourvoyeurs de soins pour au moins interroger leurs propositions, et quelquefois les discuter ou les contester. Cette recherche est permise et facilitée par les outils numériques, encouragée, promue par les pourvoyeurs d'information, acceptée enfin par les médecins traitants qui répondent aux questions nombreuses et précises de leurs patients. Les outils de la médecine personnalisée fondée sur la connaissance génomique vont s'installer dans le paysage, alimentant la soif d'information des patients, encouragée elle-même par les associations de malades. Cette quête d'information est amplifiée par les médias, avides eux aussi de sujets médicaux inédits et qui aident à amplifier la demande, obligeant ainsi les cliniciens thérapeutes à se former pour répondre à la demande pressante des malades sur les raisons de la prescription de tel antidiabétique ou de tel antipsychotique plutôt que tel autre.

II. UNE NOUVELLE MÉDECINE : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Les grandes bases de données ainsi que les logiciels le plus souvent utilisés sont des productions de la recherche publique partout dans le monde. Les bases sont accessibles à ceux qui ont appris à les interroger. Les entreprises privées du numérique contribuent à ces constructions qui s'enrichissent, deviennent plus complexes et en même temps indispensables. Les progrès de la médecine translationnelle, et ceux, rapides, de la recherche de nouveaux médicaments sont totalement dépendants de la maîtrise des outils des sciences « omiques » et de celle des technologies du numérique.

La mise à disposition des cliniciens et des malades se fait aussi en parallèle des grandes évolutions de la génomique par la constitution de bases de données liées directement aux outils du diagnostic clinique dans chacun des grands chapitres de domaines pathologiques : maladies infectieuses, maladies métaboliques, maladies chroniques, maladies rares, cancer. Ces bases agrègent les données génétiques, les images, les données de biologie clinique et d'anatomopathologie, constituant ainsi des données de référence qui s'enrichissent de la production intense de savoir nouveau.

Ces acquis de la connaissance et les données générées et accumulées sont déjà accessibles pour une meilleure utilisation des médicaments connus ou de ceux qui apparaissent dans les groupes nouveaux des médicaments ciblés. C'est la médecine personnalisée.

La médecine personnalisée se réfère à la capacité donnée par les outils de la génomique à choisir un traitement pour un malade donné en fonction de ses caractéristiques individuelles. C'est la possibilité de classer chaque malade dans une sous-population qui diffère par sa susceptibilité à une maladie particulière ou par sa réponse à un traitement donné. Ceci permet la prescription de médicaments à ceux des malades susceptibles d'en bénéficier, réduisant ainsi les risques d'effets indésirables sévères et le coût lié à des traitements inappropriés.

Plusieurs pays se sont engagés dans la voie de production de séquençage de l'ADN, de l'exome et du transcriptome de malades individuels en vue de pouvoir proposer à leurs malades les éléments de choix du médicament le meilleur, à la dose optimale.

III. LE PROGRÈS AU SERVICE DES MALADES

La France, forte de son expérience dans les sujets de la génomique et mettant aussi à profit une production importante en sciences de l'information et en mathématiques, a choisi d'organiser un concours mondial en désignant le sujet de la « médecine individualisée » comme une des ambitions nationales. Des actions en vue de la création de filières industrielles ont par ailleurs retenu le sujet de la santé numérique et celui plus particulièrement de la médecine personnalisée comme un sujet prioritaire pour le pays. Ainsi, plusieurs actions concourent à accélérer la numérisation des dossiers de malades et la maîtrise des outils de la bio-informatique clinique.

La France développe de vrais efforts pour la numérisation des activités médicales, et en particulier à l'hôpital. Elle va s'engager dans la révolution que représente la médecine personnalisée.

IV. UNE ÉVOLUTION ? UNE RÉVOLUTION ?

La médecine personnalisée existe depuis toujours. Chaque médecin sait que chacun de ses malades réagit différemment et de façon unique à la maladie. La révolution est que, pour la première fois dans l'histoire de la maladie, c'est le malade

qui apporte une information qui lui est spécifique et qui, de plus, est documentée. L'autre révolution est que cette information parvient au médecin traitant par des détours technologiques qui ne sont plus du tout à la dimension du clinicien seul devant son patient. L'omniprésence des techniques de l'information couplée à l'apport des sciences « omiques » dans la recherche et la pratique médicale prépare une révolution à laquelle nos institutions de recherche et d'éducation supérieure doivent se préparer.

L'évolution des sciences médicales et les progrès réalisés jusqu'ici se sont faits à partir des disciplines cliniques s'appuyant chacune sur la biologie clinique, l'anatomopathologie, l'imagerie et le savoir des cliniciens qui savent intégrer des expériences et des situations différentes chez chacun des malades qu'ils ont accepté de prendre en charge. Cependant, très peu des progrès acquis dans une discipline clinique se sont propagés aux autres disciplines. Ainsi, par exemple, les progrès en pneumologie n'ont pas bénéficié à la dermatologie, peu des progrès issus de la mesure en cardiologie ont pu être partagés avec les sciences cliniques du système nerveux central. La génomique bouscule profondément cet état de choses en montrant le rôle de la biologie moléculaire et de la génétique dans des processus communs à plusieurs affections et dans des domaines très différents de la maladie. Ces sciences produisent leurs fruits, elles sont traduites en termes pratiques et en moyens d'aide à la décision diagnostique et thérapeutique.

Un autre aspect de cette révolution est le déplacement des sources et des lieux de diffusion de la connaissance. Le progrès médical s'est opéré jusqu'ici à partir des grandes écoles cliniques hospitalo-universitaires. La connaissance diffusait vers la périphérie par des ajustements successifs. Les connaissances nouvelles et le progrès naissent maintenant plus souvent à la périphérie, dans des équipes de petite taille impliquées dans des démarches de recherche translationnelle sur des sujets très étroits ou rares. Les connaissances acquises et les découvertes diffusent de la périphérie vers le centre du dispositif de la recherche médicale.

L'irruption des outils du numérique et de la génomique dans le choix thérapeutique demande une formation active des médecins à cette révolution. Les médecins sont familiers du concept de médecine personnalisée. Ils savent que leurs malades réagissent différemment au traitement. Ils ont maintenant, à côté de l'histoire de la maladie, de l'environnement du malade, de son niveau social, la capacité d'identifier les facteurs spécifiques à un malade donné qui caractérisent et permettent de prédire sa réaction à l'administration d'un médicament précis.

Une autre évolution se met en place, celle où le médecin traitant « devra » prendre des décisions thérapeutiques, choix du médicament, de sa dose, de son moment d'administration dans l'évolution de la maladie en fonction de résultats donnés par la génomique et le séquençage à haut débit. Cette information lui parvient par des cheminements technologiques lourds, complexes, virtuels, mis en œuvre par des spécialistes nombreux et divers étrangers au monde de la médecine et avec lesquels le médecin traitant ne peut et ne sait dialoguer. Ces moyens nouveaux permettent cependant une vraie efficacité au plan de la précision du conseil

thérapeutique ainsi qu'au plan de l'économie de santé. Le médecin traitant ne sera pas en mesure de percevoir l'importance des enjeux économiques qui gouvernent le développement de ces outils. Il ne pourra pas non plus percevoir l'enjeu politique qui impose pour un pays comme le nôtre de garder intégralement la maîtrise des bases de données des malades traités sur notre territoire et dans notre système de santé. Ces enjeux sont politiques, car ces données doivent être protégées pour l'immense source d'informations qu'elles donnent à ceux qui y ont accès. L'enjeu est aussi de garder ces données hors commerce.

V. DES QUESTIONS ÉTHIQUES ET SOCIALES

Le rapport de l'Office d'évaluation des choix scientifiques et techniques intitulé *Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision. Les enjeux scientifiques, techniques, sociaux et éthiques* publié le 24 janvier 2014 dresse une liste exhaustive des questions qui se posent et se poseront au fur et à mesure que les outils de la médecine « de précision » se mettront en place. Le rapport parlementaire passe en revue un grand nombre de points, bien au-delà du sujet de la médecine personnalisée évoqué ici, c'est-à-dire la médecine personnalisée comme outil d'aide à la prescription de médicaments.

Quelques points liés à la médecine personnalisée peuvent être anticipés. Les points les plus forts s'imposeront quand la pratique prendra forme et qu'elle sollicitera les éthiciens par la voie des cliniciens, de leurs patients ou des associations qui les représentent. Le champ du cancer et de la sélection des malades pour l'administration de médicaments ciblés alimente déjà leur réflexion. Les travaux de la Société française d'éthique médicale, en relation avec le programme Carpem, en sont un exemple.

A. LES ASSURANCES

Les risques identifiés et clairement connus du malade et du médecin ne représentent plus un risque assurantiel. Ceci se vérifiera quand les moyens de la médecine personnalisée permettront d'identifier un risque précis et fort lié à l'administration d'un médicament, voire d'une dose à ne pas dépasser. Est-ce à dire que les médecins devront argumenter avec les industries assurantielles contre la notion de prime d'assurance liée à la connaissance du risque précis et que la maîtrise de l'information qui permet d'aider le prescripteur et le malade plus efficacement éloignera le malade des moyens de l'assurance et de la couverture des frais liés à son affection ?

B. NON-ÉLIGIBILITÉ AU TRAITEMENT

La compréhension des mécanismes pathologiques permise par la pharmacologie moléculaire, les ouvertures faites par la génomique et la création de la pharmacogénomique, la possibilité de comparer le profil génétique d'un malade donné, de sa tumeur, à un regroupement de données gérées par des organismes publics et aisément accessible à ceux qui ont appris à le faire, la possibilité enfin d'utiliser tous ces nouveaux outils pour la recherche de nouveaux médicaments dans des démarches de médecine translationnelle bâtissent à grande allure une pratique de la médecine nouvelle. Le cancer est le domaine qui a appris le premier à mettre ces outils au service du malade. Le résultat est la possibilité de prescrire une dizaine de médicaments ciblés, prescription décidée sur la connaissance du profil génétique du malade et en particulier de la présence d'un marqueur. Un autre résultat de l'utilisation des outils de la génomique est le très grand nombre – quelques centaines – de tels nouveaux médicaments ciblés actuellement en développement clinique pour le seul domaine du cancer et dont une bonne proportion sera disponible à la prescription dans un avenir proche.

Cancer du sein, cancer du côlon, cancer bronchopulmonaire bénéficient aujourd'hui de l'utilisation de ces outils et une proportion de malades, souvent faible, peut bénéficier de l'administration d'un de ces médicaments ciblés déjà autorisés à la prescription et voir ainsi les chances de guérison sensiblement accrues.

Cette situation nouvelle n'est probablement pas encore clairement perçue par le public et par les malades. Il faudra bientôt pouvoir expliquer, justifier, soutenir celles et ceux des malades atteints de cancer du sein ou d'un cancer du côlon et qui vivront comme une double injustice l'incapacité dictée par leur seul profil génétique à accéder à un médicament ciblé.

C. QUI INFORMER ?

L'identification du risque lié à l'administration d'un médicament, le type de cancer apparu chez tel malade et le médicament le plus approprié à son traitement, les capacités de métabolisme d'une famille thérapeutique chez tel autre malade représentent-ils une information personnelle, privée, intime, ou alors les enfants, les conjoints, les ascendants doivent-ils et devront-ils être informés de ce fait génétique sans que l'on connaisse la signification de cette information pour les collatéraux et les descendants du malade ? Cette information devra-t-elle être gardée pour le malade et sa descendance ? Devra-t-elle être livrée à la mère à la naissance d'un de ses enfants, et aux petits-enfants de celui ou celle dont est issue l'information génétique ?

D. UNE MÉDECINE DE PRÉCISION ETHNIQUE ?

Le séquençage individuel offre la possibilité de regrouper les patients dans des groupes présentant des caractéristiques qui autorisent des traitements précis et en même temps permettent de mettre en œuvre des programmes de surveillance de l'évolution de la maladie pour ce groupe de malades. Les complications rénales de l'hypertension artérielle sont plus fréquentes et graves chez les malades afro-américains. Des programmes de génotypage permettent d'identifier ces groupes de patients et de leur proposer des traitements et des suivis de traitements plus spécialisés et attentifs avec la visée de ralentir l'évolution des complications rénales de leur hypertension. Progrès considérable qui fera rapidement obligation au médecin traitant en charge d'un hypertendu afro-américain de lui proposer un génotypage particulier. Cette vision de la médecine en est à son début et il n'est pas exclu de voir des groupes de malades d'origine asiatique, africaine ou amérindienne pouvoir bénéficier de diagnostics précis susceptibles d'améliorer le suivi de leur affection. Quelle attitude le médecin devra-t-il adopter devant celui ou celle qui se reconnaît une nationalité particulière, acquise même récemment, et qui ne se reconnaît plus afro-français ou amérindien ?

E. LES MALADIES NÉGLIGÉES

Un grand nombre de maladies parasitaires sont fortement présentes dans des zones tropicales pauvres et sont très mal prises en charge par les dispositifs de santé publique tels qu'ils existent et fonctionnent. Très peu de médicaments ont été amenés à la prescription pour traiter ces malades. Plusieurs organisations se sont mobilisées pour apporter des réponses et permettre aux malades atteints de maladie associée à la pauvreté l'accès au médicament. Ces mouvements sont tous nés à la fin des années 1990 : *Medicine for Malaria Venture (MMV)*, *TB Alliance*, *Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDI)*. Leur mission : réduire le fossé qui existait alors entre la recherche de moyens thérapeutiques pour les maladies fréquentes dans les pays riches et ceux, très maigres, consacrés à la recherche de moyens de traiter les maladies transmissibles liées à la pauvreté. Les quinze dernières années ont vu des progrès modestes dans la réduction du fossé évalué dans les termes de la fin des années 1990. Ces termes ne sont plus d'actualité. Le génome humain a été publié, comme d'ailleurs le génome d'un grand nombre de bactéries ou de parasites et de leurs vecteurs associés aux maladies négligées. Peu, très peu de ces connaissances ont été mises au service d'une recherche thérapeutique comme celle dont bénéficient le cancer, les maladies rares, les maladies immunitaires.

La médecine personnalisée fait partie de ces avancées mises bientôt au service d'un grand nombre de malades des pays riches. Rien ne laisse voir une tentative de mettre les moyens de la génomique au service de la compréhension et

éventuellement de la décision de l'utilisation de médicaments toxiques comme les dérivés de l'arsenic pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine. Les malades atteints de maladie du sommeil et traités par les dérivés de l'arsenic présentent un taux très élevé de réactions sévères, voire mortelles à l'administration de ces substances. Pourrait-on imaginer des programmes de recherche tentant de développer des moyens de génotypage peu coûteux de ces malades pour comprendre leur profil pharmacogénétique et tenter d'administrer un traitement par ailleurs très efficace à ceux dont on pourrait prédire qu'ils le toléreraient bien ?

Rien ne semble mis en œuvre pour choisir un traitement approprié de la leishmaniose viscérale, maladie pour laquelle plusieurs traitements sont possibles et dont on sait que des groupes de population entiers réagissent de façon différente au traitement avec des taux de succès très sensiblement différents. Ici aussi, une recherche de type médecine personnalisée mise au service de la leishmaniose pourrait peut-être modifier sensiblement la situation de ces malades. Qui décide de ne verser que quelques pelletées de sable pour combler le fossé ou de mettre de vrais moyens au service des malades des pays pauvres ? Éthique de la recherche, politique de la recherche ? Meilleure utilisation des moyens de la recherche biomédicale au service du plus grand nombre ?

VI. LA PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS EN 2020

La conjonction de la contribution rapide de la génomique humaine et de l'utilisation des outils du numérique avec une demande forte des personnes et des malades pour plus d'informations à propos de leur santé va représenter une pression constante sur le choix des moyens et des transferts à opérer au service des malades. Les choix devront porter sur les moyens à développer pour la formation des médecins et des personnels de santé, sur le développement des moyens de séquençage, de stockage et de traitement des données.

L'appréciation du bilan de ces efforts va rester une difficulté. Il faudra pouvoir montrer qu'une meilleure maîtrise de la prescription de grand nombre de médicaments anciens et nouveaux compense ou réduit la dépense globale en absorbant les dépenses nouvelles engendrées par le séquençage à grande échelle sur des groupes de malades de plus en plus importants, le coût du stockage de données, leur traitement, avec l'arrivée en parallèle de médicaments ciblés de plus en plus nombreux.

(R)évolution numérique et nouvelles méthodes pédagogiques

Hubert Javaux¹

*Directeur du service d'accompagnement pédagogique
de l'Université Sorbonne Paris Cité*

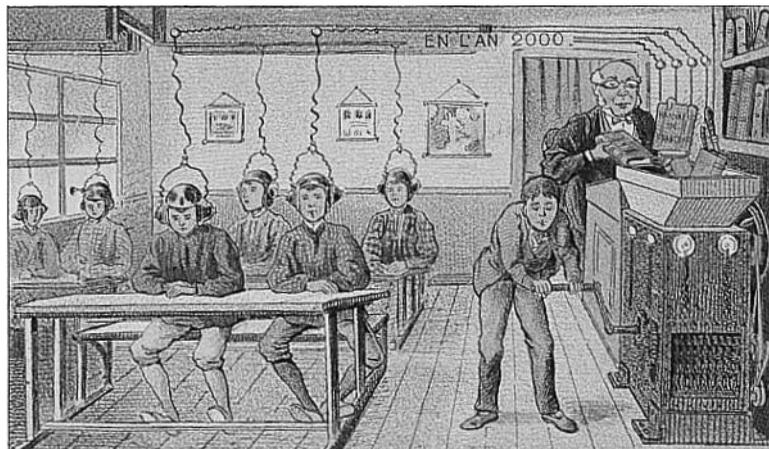
Tant l'observation empirique que les multiples études et rapports officiels qui traitent de la problématique du numérique dans l'enseignement en général et dans l'enseignement supérieur en particulier démontrent que l'émergence du numérique dépasse largement la sphère privée des acteurs de cet enseignement. Vouloir ignorer cet état de fait met à mal l'efficacité de l'enseignement et ne fait que renforcer le différentiel entre les méthodes d'apprentissage et une des principales finalités poursuivies, à savoir la réussite des étudiants.

Le temps de l'enseignement *ex cathedra* de savoirs devant des cohortes relativement homogènes d'étudiants dociles et silencieux semble bien révolu. La massification importante que l'on observe dans l'enseignement supérieur est incompatible avec une pédagogie frontale qui ne permet plus de gérer cette très grande diversité de nos publics de licence. Appuyer largement la pédagogie de l'enseignement supérieur sur les outils numériques auxquels nos étudiants sont habitués apparaît comme une des réponses adaptées aux enjeux actuels de l'enseignement supérieur.

Cependant, l'efficacité de cette intégration ne pourra se réaliser qu'en révisant nos objectifs et méthodes pédagogiques, mais aussi en s'appropriant en profondeur les principes qui sous-tendent l'apprentissage des étudiants. En effet, le danger d'une vision uniquement centrée sur les nouveautés technologiques est de ne donner qu'un vernis fragile et éphémère de modernité à l'enseignement traditionnel.

C'est donc, *a minima*, sous les angles de vue apprentissage des étudiants, méthodes pédagogiques des enseignants et stratégie institutionnelle qu'il est nécessaire d'aborder cette problématique de l'usage et de l'impact du numérique dans l'enseignement supérieur.

1. hubert.javaux@uspc.fr



I. UN APPRENTISSAGE DES ÉTUDIANTS AMÉLIORÉ PAR LE NUMÉRIQUE

Quel que soit le modèle pédagogique de l'enseignant, la majorité des étudiants recourent aux technologies de l'information et de la communication. Globalement, cette génération que l'on appelle « Y » est routinière d'un certain usage du numérique, ce qui n'est pas nécessairement le cas des enseignants. Même si le « poly » a toujours la cote, de plus en plus d'étudiants travaillent et étudient en s'aidant de documents numériques bien souvent accessibles directement *via* internet. L'usage des terminaux mobiles et des tablettes augmente de manière exponentielle et, avec lui, les attentes en termes de connexions WiFi, de supports adaptés et ouverts...

Néanmoins, les recherches actuelles nous permettent de nuancer cette impression de maîtrise généralisée du numérique. Selon Endrizzi (2012²), au-delà de ce côté immersion dès le plus jeune âge, la plupart des travaux montrent que la moitié des étudiants ont des usages très basiques, principalement ludiques et récréatifs des technologies. La fracture numérique s'est déplacée ; l'amplitude des usages adoptés est influencée par les milieux socioculturels d'appartenance. De plus, il n'y aurait que très peu de diffusion entre les compétences acquises par un usage privé et celles mises en œuvre dans le cadre académique. Ces potentiels d'usage accentuent donc les inégalités : ce n'est pas tant les technologies qui impactent les valeurs et les attitudes des étudiants que ces dernières qui influencent l'usage des technologies durant leurs études.

Au-delà de ces usages numériques différenciés, on constate que leurs attentes ne sont pas non plus aussi techno-centrées qu'on pourrait l'imaginer, et le tout à

2. <http://ife.ens-lyon.fr/vst/DA/detailsDossier.php?parent=accueil & dossier=78&lang=fr>

distance ne fait pas partie de leurs souhaits prioritaires. L'enquête récente menée en 2013 par le ministère met en lumière des attentes finalement peu novatrices, surtout axées sur l'accès à des ressources numériques complémentaires aux cours en présentiel. Pour eux, la qualité est ailleurs, dans la cohérence interne du cours et dans l'expérience vécue en présentiel. Les lignes bougent et les étudiants évoluent, sans doute plus vite dans leurs pratiques personnelles que dans leurs attentes vis-à-vis de l'enseignement formel.

Néanmoins, la publicité faite actuellement autour des MOOC semble les avoir sensibilisés à une nouvelle dimension de l'accès aux savoirs structurés. Ils mettent en avant de nouvelles attentes en termes de dispositifs hybrides intégrant véritablement le numérique, faisant peu de cas de la simple juxtaposition d'une dimension numérique aussi novatrice soit-elle à un enseignement transmissif traditionnel.

Les principales valeurs ajoutées en termes d'acquisition de compétences des étudiants par une réelle intégration du numérique sont connues : l'usage adéquat du numérique permet de promouvoir l'autonomie et le contrôle dans le cadre d'apprentissages autorégulés, il facilite la recherche, l'accès et le traitement d'informations, il stimule la communication et le travail collaboratif et il encourage l'étude informelle et flexible.

Toutefois, ces plus-values ne sont malheureusement accessibles qu'à des étudiants relativement autonomes dans leurs apprentissages ; le taux élevé d'abandon des MOOC en est une preuve flagrante. Dès lors, seule l'intégration très progressive du numérique *via* des dispositifs hybrides³ devrait permettre aux étudiants et aux établissements de profiter pleinement de ces plus-values.

II. DES MÉTHODES PÉDAGOGIQUES INTÉGRANT LE NUMÉRIQUE

En 2002, 48 % des enseignants percevaient la valeur ajoutée des technologies de l'information et de la communication en éducation dans les apprentissages scolaires. Ils sont aujourd'hui 95 %. Néanmoins, selon le rapport Fourgous (2012⁴), les enseignants considèrent Internet comme un concurrent, ce qui révèle une dissonance claire entre les perceptions d'effets et d'usages.

C'est pourquoi un travail d'accompagnement au changement est indispensable afin de modifier ces représentations chez les enseignants et éviter l'innovation numérique imposée et donc mal vécue.

Cet accompagnement doit prioritairement être orienté sur l'ajustement des dispositifs pédagogiques et non sur l'usage des outils technologiques. En effet, ce n'est qu'en respectant une cohérence pédagogique basée sur une synergie forte entre les objectifs, les activités et l'évaluation que l'on pourra intégrer le numérique. La

3. <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=1578544>

4. <http://www.missionfourgous-tice.fr/missionfourgous2/spip.php?article5>

valeur ajoutée dépendra de la richesse du dispositif déployé et non de la technologie utilisée, aussi novatrice soit-elle.

Selon Deschryver et Charlier (2012⁵), des scénarios pédagogiques mettant les étudiants en activité et encourageant les interactions favorisent les apprentissages en profondeur, la réflexivité et la participation.

Les méthodes de type « classes inversées », qui ont revu le jour grâce aux outils numériques, et l'accès distant aux ressources et contenus ne doivent pas être envisagés comme des moyens pédagogiques isolés, mais nécessitent d'être intégrés dans un scénario pédagogique cohérent qui impose également de revisiter les méthodes d'évaluation et donc de vérifier la cohérence pédagogique de l'ensemble.

Pour Lebrun (2011⁶), elles sont aussi une stimulation pour le développement professionnel des enseignants, sachant que l'ingénierie pédagogique est payante et que l'efficacité dépend avant tout de l'intention d'enseigner. On en retiendra aussi que les modalités présentielle et distancielles gagnent à être pensées conjointement.

Ceci dit, toutes ces « nouvelles » méthodes pédagogiques articulées autour du numérique se caractérisent principalement par une centration non plus uniquement sur les contenus enseignés, mais sur l'apprentissage et l'acquisition de compétences par les étudiants.

Par ailleurs, différentes études et recherches (IZA, Commission européenne⁷) mettent en lumière le fait que l'utilisation adéquate des outils numériques permet d'augmenter les résultats scolaires de 16 à 31 %. Ces bénéfices sont observés dans des établissements qui ont investi tant dans l'équipement que dans la formation des enseignants à la maîtrise pédagogique des outils numériques.

Afin de pouvoir construire et mettre en œuvre ces dispositifs intégrant le numérique, la première condition est que les enseignants doivent pouvoir accéder facilement à ces outils et être formés à leur usage. La seconde condition est qu'ils doivent être accompagnés par des personnes compétentes dans ces projets « innovants ». La troisième condition est que ces projets d'innovation tant aux niveaux technique, mobilier, immobilier et pédagogique fassent partie intégrante de la stratégie de l'établissement et que les enseignants participants soient soutenus et valorisés.

Quand ces conditions sont remplies, les étudiants réagissent positivement à tout changement pédagogique bien conçu, bien expliqué, bien articulé dans le cours et avec les autres cours du programme (Endrizzi, 2012⁸).

5. N. Deschryver et B. Charlier (éd.), Dispositifs hybrides. Nouvelles perspectives pour une pédagogie renouvelée de l'enseignement supérieur, rapport final, 2012.

6. M. Lebrun, « Impacts des TIC sur la qualité des apprentissages des étudiants et le développement professionnel des enseignants : Vers une approche systémique », *Sciences et technologies de l'information et de la communication pour l'éducation et la formation (STICEF)* 2011, vol. XVIII, 20 p.

7. Commission européenne, *The use of ICT to support innovation and lifelong learning for all. A report on progress*, Bruxelles, Commission européenne, 2008.

8. <http://ife.ens-lyon.fr/vst/DA/detailsDossier.php?parent=accueil&dossier=78&lang=fr>

III. LE NUMÉRIQUE, UN NÉCESSAIRE PROJET D'ÉTABLISSEMENT

Selon Charlier et Peraya (2003⁹), innover est mettre en œuvre une transformation, un changement effectif et pas seulement l'idée ou le projet de changement. Cette transformation peut être apportée par des acteurs différents et s'effectuer à un niveau local ou global. Par cette transformation, on cherche à obtenir des effets positifs (amélioration de l'efficacité du système).

Ainsi, vouloir orienter l'institution vers une pédagogie « numérique », différente, mutualisante et donc plus innovante est d'autant plus nécessaire que beaucoup d'enseignants et d'étudiants s'impatientent des nouveaux changements, dont ils sont bien souvent les principaux acteurs au niveau local. Dès lors, seule l'institution peut agir au niveau plus global soit en valorisant ces initiatives locales, soit en les utilisant afin de promouvoir un changement en profondeur des pratiques.

Au-delà de la simple problématique de l'introduction technique du numérique, l'innovation majeure est de mettre au premier plan l'apprentissage des étudiants plutôt que la transmission de savoirs. Loin de nous l'idée de vouloir minimiser l'importance des contenus, mais ces derniers étant de plus en plus facilement accessibles *via* le numérique, il s'agit de les envisager avec une autre approche.

« Comment aider le plus grand nombre à s'appropriier les contenus enseignés ? Quelles stratégies d'enseignement mettre en œuvre pour que les étudiants comprennent la matière ? Quelles stratégies d'évaluation mettre en place pour qu'ils/elles reçoivent des informations tout au long de leur apprentissage à propos de leur maîtrise progressive des contenus ? Quels usages de technologies pourraient soutenir ce processus d'apprentissage ? » (Albero *et al.*, 2008¹⁰).

Relayer ces questions au niveau institutionnel revient à devoir réorganiser l'enseignement, car enseigner, c'est d'abord fournir les conditions optimales pour apprendre. Les technologies révèlent des atouts potentiels non négligeables : accès aux ressources, communication et travail collaboratif, ouverture, disponibilité... permettant de favoriser des modalités innovantes, voire articulant présence et distance. Néanmoins, ces qualités maintenant reconnues nécessitent une intégration pertinente à des cursus adaptés afin d'en faire émerger de réelles plus-values objectives tant pour l'étudiant que pour l'enseignant.

Dès lors, des questions se posent très rapidement, à savoir celles relatives au management, au pilotage et à la valorisation de l'innovation pédagogique *via* le numérique. C'est à ces niveaux que l'action de l'institution est primordiale. « Dans les universités qui donnent un signal institutionnel clair pour valoriser l'enseignement autant que la recherche et qui soutiennent le développement pédagogique des cours (innovants ou non mais centrés sur l'apprentissage des étudiants), il y a

9. B. Charlier, D. Peraya (éd.), *Technologie et innovation en pédagogie : dispositifs innovants de formation pour l'enseignement supérieur*, Bruxelles, De Boeck Université, 2003.

10. B. Albero, M. Linard, J.-Y. Robin, *Petite fabrique de l'innovation à l'université. Quatre parcours de pionniers*, Paris, L'Harmattan, coll. « Logiques sociales », 2008.

beaucoup plus de dynamisme chez les enseignants. Celui ou celle qui innove ne le fait pas par obligation ou par effet de mode » (Daele, 2011¹¹).

La pérennisation des innovations et leur intégration cohérente dans un cursus imposent bien souvent de revisiter en profondeur l'offre de formation et d'opter pour une approche du programme articulée autour d'équipes pluridisciplinaires, voire plurifonctionnelles. Ceci ne peut se réaliser qu'au travers d'un projet d'établissement construit et partagé par tous. Ce projet se doit d'intégrer, dès le départ, l'ensemble des facettes matérielles, humaines et immobilières ainsi que les usages de cette approche de l'intégration réfléchie du numérique tant dans la vie de l'institution en général que dans l'action pédagogique en particulier.

Le rapport d'études *Éclairages internationaux de l'université numérique* (2010¹²) conclut que les universités qui se sont approprié le numérique et ont développé une stratégie réussie :

- articulent clairement leur vision et/ou leurs priorités ;
- considèrent la planification comme un outil important et étroitement lié au budget institutionnel ;
- publient une stratégie institutionnelle du numérique ou s'engagent dans des activités régulières de planification ;
- ont des environnements soit dynamiques, soit stables ;
- perçoivent leurs processus de gouvernance et de planification comme efficaces ;
- bénéficient d'une bonne participation des principaux acteurs (doyens, enseignants...) ainsi que d'une bonne communication avec eux ;
- sont capables de préciser les objectifs de chaque initiative dans le numérique.

Si l'innovation pédagogique *via* le numérique reste très souvent le fait d'enseignants motivés mais souvent isolés, la mise en perspective d'une évolution intégrée dans une stratégie d'établissement claire, cohérente, planifiée et pilotée permet une avancée majeure des pratiques pédagogiques pour tous avec à la clef des plus-values réelles pour l'ensemble des acteurs.

C'est dans ce cadre que Sorbonne Paris Cité a émis le souhait de concrétiser ses intentions en se dotant d'un Service d'accompagnement aux pédagogies innovantes et à l'enseignement numérique Sorbonne Paris Cité (SAPIENS) dont les actions seront articulées autour de trois thématiques :

1° l'accompagnement et la formation pédagogiques des enseignants avec six grands axes d'activité :

- la formation des enseignants tout au long de la carrière (formation à visée pédagogique, didactique, numérique),
- le conseil individualisé ou l'animation d'équipes pédagogiques,

11. <http://pedagogieuniversitaire.wordpress.com/2011/01/31/a-propos-dinnovation-pedagogique-a-luniversite/>

12. http://www.cpu.fr/wp-content/uploads/2013/09/Eclairages_internationaux_de_l_universite_numerique.pdf

- l’accompagnement des initiatives, des expérimentations et des innovations pédagogiques,
 - la recherche appliquée à l’enseignement et aux apprentissages dans l’enseignement supérieur,
 - la participation aux réseaux nationaux et internationaux de pédagogie de l’enseignement supérieur,
 - l’accompagnement de la modalité « à distance » de formations ;
- 2° la formation ouverte et à distance avec deux axes de développement :
- une offre spécifique de formation ouverte et à distance SPC,
 - l’ouverture politique et l’amplification stratégique de l’offre opérationnelle des MOOC ;
- 3° la création progressive d’un centre de ressources pédagogiques spécifiques et transversales pour les enseignants, les responsables de formation, les ingénieurs et conseillers pédagogiques.

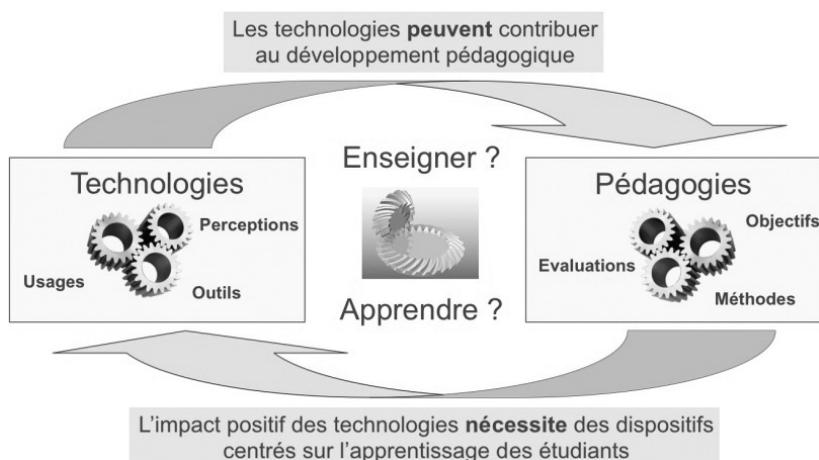
Afin d’atteindre ces objectifs, le service doit être piloté et organisé. Un comité stratégique définit les missions et projets prioritaires et un comité opérationnel (COMOP), composé de deux représentants par établissement, décline les missions en actions. Des comités de pilotage (COPIL) encadrent chacun des projets. L’organisation du service central est articulée autour d’une direction, d’un conseiller pédagogique, d’un ingénieur TICE et d’un secrétariat. L’efficacité de cette structure centrale ne sera effective que grâce au travail en étroite collaboration avec les ressources (personnes ou services) des composantes de Sorbonne Paris Cité. Il est prévu de créer ces ressources où elles n’existent pas afin d’assurer l’indispensable travail, tant de proximité que de contextualisation, de l’accompagnement pédagogique des enseignants.



Une application universitaire à la faculté de médecine Paris Descartes : l'étude de cas « EM2R », de l'étudiant en médecine au médecin responsable

I. CONTEXTE DU PROJET

Le projet EM2R innove pédagogiquement à plusieurs égards : il requiert, d'abord, une pédagogie participative ; il utilise aussi une plateforme numérique de formation totalement intégrée au cours en présentiel. La finalité étant que les deux modalités de formation, présentielle et numérique, doivent interférer positivement sur l'apprentissage des étudiants (Lebrun, 2012).



Une représentation systémique des rapports entre technologies et pédagogies (Lebrun, 2011)

Dans cette optique systémique, nous avons donc introduit intentionnellement l'articulation du présentiel et de la distance (Charlier, Deschryver, Peraya, 2005) dans

cette formation, ce qui la positionne *de facto* dans les dispositifs hybrides d'enseignement (*blended learning*).

Deux innovations se sont imbriquées tout au long de l'expérience. D'une part, l'introduction d'une pédagogie active basée sur le débat en présentiel avec des intervenants externes dont des patients, d'autre part, l'utilisation dynamique, permanente et transversale de la plateforme numérique.

Dès le départ, nous avons voulu éviter les trop nombreux tâtonnements inhérents à l'implémentation d'une innovation pédagogique qui, de surcroît, était double. À cet effet, nous nous sommes référés à différents travaux de recherche, dont les plus récents sont relatifs à l'analyse des dispositifs hybrides de formation du projet européen Hy-Sup (Deschryjver, Charlier, éd., 2012). Cela nous a permis de piloter au mieux la mise en place du scénario numérique et de pouvoir identifier les différentes variables qui influencent l'efficacité de tels dispositifs, voire d'agir sur elles de manière progressive.

A. ANALYSE PRÉPARATOIRE

Avant d'envisager sa concrétisation, nous avons d'abord vérifié si la majorité des variables d'entrée (Deschryjver, Charlier, éd., 2012, p. 12) nous le permettait.

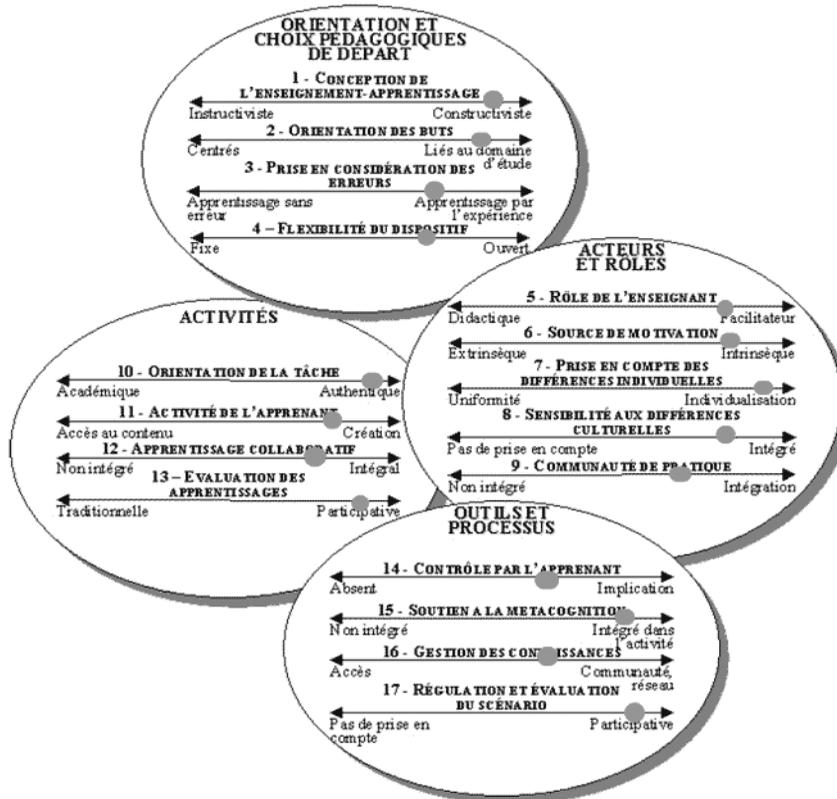
Ainsi, nous avons envisagé différents paramètres :

- les caractéristiques des étudiants : le parcours de formation, l'aisance face à un dispositif numérique ;
- le contexte institutionnel : l'intégration des TICE dans la politique, les ressources humaines et matérielles à disposition, les mesures de soutien ;
- les caractéristiques des enseignants et des intervenants externes : la motivation préalable, les expériences antérieures, l'accompagnement potentiel.

À l'issue de cette analyse de besoins (Rogiers, 2008), nous avons constaté que les éléments essentiels à une mise en œuvre réussie existaient (Lebrun, 2011), à savoir :

- la volonté institutionnelle de soutenir un tel projet (« mission [doyen] Berche ») ;
- la grande motivation des enseignants et des participants extérieurs ;
- la volonté affirmée de complémentarité entre le présentiel et le travail (?) « en ligne » ;
- la volonté de rendre les étudiants actifs et acteurs de leurs apprentissages ;
- une équipe TICE en soutien des enseignants et des étudiants dans la prise en main et dans l'accompagnement dans l'élaboration du scénario et l'usage de la plateforme ;
- un dispositif numérique souple, puissant et fiable.

Nous avons ensuite analysé l'ensemble de la formation à la lumière des 17 items d'un scénario pédagogique tel que défini par Daele *et al.* (2003) et qui nous a donné la « carte d'identité » suivante.



Inspiré du rapport RECREASUP (Daele *et al.*, 2003, p. 52)

Cette analyse pédagogique préalable a mis clairement en évidence le caractère socioconstructiviste et participatif du scénario pédagogique.

À partir de ce premier constat, nous avons croisé différents modèles d'intégration du numérique afin d'opérer un choix cohérent des outils numériques à mettre en œuvre. Nous devons également tenir compte des exigences en termes de temps disponible des acteurs (patients et enseignants), ainsi que de compétences des enseignants et des étudiants par rapport à l'usage de ces outils numériques.

B. ANALYSE DE POSITIONNEMENT

Pour nous aider dans le choix définitif, nous avons tenté de nous appuyer sur certaines typologies des dispositifs hybrides.

Nous nous sommes d'abord penchés sur une des plus connues ; la typologie « Competice » (Hawaer, 2001) propose cinq catégories :

- le présentiel enrichi qui se base sur l'utilisation des outils numériques classiques ;
- le présentiel amélioré qui offre des ressources à distance ;
- le présentiel allégé qui organise quelques activités à distance en remplacement partiel du présentiel ;
- le présentiel réduit où les activités à distance sont plus importantes que celles en présentiel ;
- le présentiel quasi inexistant – un peu de présentiel est généralement mis en place au début ou en fin de formation.

Cette classification ne nous convenait pas, car essentiellement basée sur le volet quantitatif des activités à distance et en présentiel. De plus, elle ne tient guère compte de la nature même des activités et encore moins des effets escomptés sur l'apprentissage.

Afin de pouvoir effectivement tenir compte de ces variables de positionnement et de pouvoir en analyser les effets, nous nous sommes référés aux travaux constitutifs et à la typologie des dispositifs hybrides du projet Hy-SUP (Deschryver, Charlier *et al.*, 2012).

À partir de 14 composantes, cette typologie détermine six types de dispositifs hybrides répartis en deux catégories.

La catégorie à forte composante « enseignement » :

- Type 1. Orienté contenus, caractérisé par le soutien au cours présentiel et la mise à disposition de ressources essentiellement textuelles.
- Type 2. Orienté contenus, caractérisé par le soutien au cours présentiel et la mise à disposition de nombreuses ressources multimédias.
- Type 3. Orienté organisation du cours par l'usage d'outils de gestion et tendant parfois vers l'intégration d'objectifs relationnels et réflexifs.

La catégorie à forte composante « apprentissage » :

- Type 4. Centré sur le soutien au processus de construction des connaissances et sur les interactions interpersonnelles.
- Type 5. Centré sur l'ouverture du dispositif de formation à des ressources externes au cours, favorisant la liberté de choix des apprenants dans leur parcours d'apprentissage et proposant un soutien et un accompagnement rapproché.
- Type 6. Caractérisé par l'exploitation d'un grand nombre de possibilités technologiques et pédagogiques offertes par les dispositifs hybrides.

Sur cette base, nous avons repositionné notre dispositif en fonction des composantes constitutives de ces six types (Burton *et al.*, 2011, p. 89).

			Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6
Articulation P/D	Comp 1	Participation active des étudiants en présence	--	--	-	-	+	++
	Comp 2	Participation active des étudiants à distance	---	--	-	-	+	++
Médiation	Comp 3	Mise à disposition d'outils d'aide à l'apprentissage	---	--	---	++	--	++
	Comp 4	Mise à disposition d'outils de gestion, de communication et d'interaction	--	-	+	++	+	+++
	Comp 5	Ressources sous forme multimédia	--	+	-	+	-	++
	Comp 6	Travaux sous forme multimédia	---	-	--	-	-	++
	Comp 7	Outils de communication synchrone et de collaboration utilisés	---	---	---	++	---	++
Médiation	Comp 8	Possibilité de commentaire et d'annotation des documents	---	--	---	-	--	++
	Comp 9	Objectifs réflexifs et relationnels	--	-	+	++	+	++
Accompagnement	Comp 10	Accompagnement méthodologique par les enseignants	--	--	--	+	+	++
	Comp 11	Accompagnement métacognitif par les enseignants	--	-	--	++	++	++
	Comp 12	Accompagnement par les étudiants	---	--	--	+	+	++
Ouverture	Comp 13	Choix de liberté des méthodes pédagogiques	---	+	--	-	+	+
	Comp 14	Recours aux ressources et acteurs externes	--	-	+	-	++	++
Nombre de composantes relativement développées			0	2	3	8	9	14

Par ce positionnement à mi-chemin entre deux types, nous constatons la conception doublement hybride de ce dispositif. En effet, il est à la fois proche du type 4 (*centré sur le soutien au processus de construction des connaissances et sur les interactions interpersonnelles*) et du type 5 (*centré sur l'ouverture à des ressources externes au cours, favorisant la liberté de choix des apprenants dans leur parcours d'apprentissage et proposant un soutien et un accompagnement rapproché*) avec une très forte composante de présentiel.

Ce choix semble pertinent et cohérent. En effet, il rencontre les objectifs de la formation, à savoir faire évoluer les représentations initiales des étudiants afin de former ceux-ci à une relation d'écoute active et proactive, tout en ouvrant à des personnes et à des ressources externes. Le scénario pédagogique mis en œuvre exploite donc bien les composantes spécifiques des dispositifs hybrides 4 et 5 tels que repris dans ces deux types (Peraya, Peltier, 2012).

1. Le travail en présence et à distance

Le scénario pédagogique en présentiel alterne témoignages de patients et débats entre pairs. Il met principalement l'accent sur une pédagogie du débat constructif qui permet l'apprentissage et l'évolution des représentations à partir du conflit cognitif généré par la divergence des idées entre les pairs, l'équipe enseignante et les patients (Johnson & Johnson, 2009 ; Daele, 2009).

La participation active « à distance » est basée à la fois sur le principe pédagogique de la « classe inversée » (*flipped classroom*¹), sur celui du débat grâce aux forums et à la production de synthèses et documents qui viennent enrichir les contenus.

2. La médiatisation

Au niveau des outils de gestion, de communication et d'interaction, l'espace de cours est structuré afin de diminuer autant que faire se peut la distance transactionnelle telle que la définit Moore : « *Un espace psychologique et communicationnel entre l'enseignant et l'apprenant, mais aussi entre les apprenants, dans une situation éducative* » (Moore, 2007, p. 51).

Les ressources multimédias proposées sont multiples, enregistrements de témoignages, articles et ressources numériques... et omniprésentes. Elles permettent à la fois de mettre en œuvre le principe de la classe inversée avant la séance en présentiel et l'approfondissement des concepts abordés après les débats. Le rapport final demandé aux étudiants peut intégrer, en fonction de leur projet, des éléments multimédias divers et variés.

3. La médiation

Les outils d'aide à l'apprentissage sont principalement articulés autour d'un tutorat fort tant en présence qu'à distance. Ainsi, à chaque étudiant est attribué un tuteur qui l'aidera à cheminer dans son évolution personnelle.

La fréquence rapprochée des séances en présentiel rend moins utile l'intégration de moyens synchrones de communication (chat, visioconférence...) et leur usage est laissé au libre choix des participants.

Néanmoins, il a été impératif de conserver des espaces asynchrones d'échanges et de discussion au sein même de la structure de l'espace du cours en ligne. Ces forums sont ouverts afin, d'une part, d'assurer la poursuite des débats et, d'autre part, de permettre les remarques ou suggestions quant aux ressources proposées. Ces nombreux espaces d'échanges ouverts à tous concourent également à diminuer la distance transactionnelle lors des périodes à distance (Jezegou, 2007).

Les objectifs réflexifs et relationnels essentiels sont clairement annoncés dès le début de la formation, l'essence même de ce cours d'éthique médicale étant la réflexion sur la relation au patient.

1. L'étudiant doit prendre connaissance du contenu du cours avant la séance en présentiel.

4. L'accompagnement

L'accompagnement méthodologique par les enseignants et les nombreux intervenants est une composante majeure du scénario pédagogique. Cet accompagnement s'amplifie au travers du tutorat personnel et du suivi permanent par les forums en ligne.

L'accompagnement des enseignants tant dans la conception du scénario en ligne que du suivi techno-pédagogique est effectif et proactif.

5. L'ouverture

L'ouverture sur l'extérieur et sur le monde des patients est le point innovant majeur. En effet, les témoignages directs et les actions d'encadrement (tutorat, travaux en petits groupes) par les patients mettent en évidence une omniprésence bénéfique du monde externe. Cette présence assure un réalisme professionnel et donc une véritable écologie pédagogique à cet enseignement.

Les étudiants ont également la possibilité de participer activement par leurs interventions et leurs lectures à l'enrichissement des contenus.

Une évaluation systématique de chaque module grâce à un court questionnaire en ligne permet un ajustement permanent de la formation et un retour direct constructif de la part des étudiants.

Cette analyse approfondie des attendus et du scénario global a permis de créer un espace virtuel tenant compte de tous ces éléments.

C. LA CONSTRUCTION DU DISPOSITIF NUMÉRIQUE

Pour cet espace numérique, nous avons utilisé Moodle, la plateforme de l'université. Ce cours en ligne a été construit en explicitant clairement les objectifs de formation et d'évaluation ainsi que le positionnement de la plateforme dans le scénario pédagogique global du cours.

Nous avons tenu compte des différents éléments et paramètres issus de nos analyses préalables, ce qui nous a conduits à opter pour :

- une structure modulaire souple (granule de formation) ;
- une constance dans la structure de chacun des modules ;
- des espaces de dépôt de ressources permettant l'enrichissement collaboratif des contenus ;
- un forum pédagogique par module thématique afin de structurer les débats ;
- des espaces d'évaluation du dispositif et de la formation présents à la fin de chaque module ;
- l'enregistrement vidéo et la mise en ligne des moments informatifs et des débats en groupes restreints.

	DE L'ÉTUDIANT MÉDECIN AU MÉDECIN RESPONSABLE 2012-2013	
---	--	---

ORGANISATION

- 📖 Introduction
- 📖 Programme détaillé et calendrier
- 📖 Informations et consignes
- 📖 Modalités_contrôle_connaissances
- 📖 Point de contact en cas de problème technique avec la plateforme
- 📖 Lire les podcasts des cours

LE MÉDECIN, QUI EST-IL ?

Module 1 : être étudiant médecin, quels projets ?

Ressources pédagogiques

- 📖 Podcasts des cours
- 📖 Ressources pédagogiques du module 1

Communication et échanges

- 📖 Forum

Activités pédagogiques

- 📖 Dépôt du compte rendu

Evaluation de la séance

- 📖 Evaluation du module 1

Module 2 : L'éveil aux fondamentaux de "l'art d'être médecin" : l'étudiant acteur de son développement professionnel

Ressources pédagogiques

- 📖 Podcasts des cours
- 📖 Ressources pédagogiques du module 2

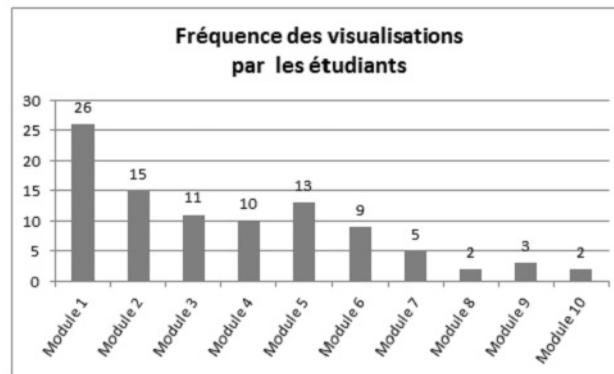
La structure et les activités proposées sur la plateforme

D. ANALYSE QUANTITATIVE DE L'USAGE DU DISPOSITIF NUMÉRIQUE

L'analyse quantitative des usages par les étudiants des outils numériques proposés s'appuie sur deux indicateurs objectifs, à savoir l'historique des connexions et le détail des actions des étudiants durant la période de la formation (du 5 janvier au 30 juin 2012).

Pour une plus grande facilité de lecture, nous avons réparti les données des 32 items relatifs à l'activité des étudiants en quatre catégories fonctionnelles, à savoir :

- l'accès et le téléchargement des ressources pédagogiques ;
- le dépôt de documents par les étudiants ;
- l'écriture et la lecture dans les forums ;
- l'évaluation des modules de cours.



Podcast N° module	Nb visite
Module 1	26
Module 2	15
Module 3	11
Module 4	10
Module 5	13
Module 6	9
Module 7	5
Module 8	2
Module 9	3
Module 10	2
Moyenne	9,6

La synthèse de ces données nous montre que, contrairement aux usages habituellement observés des plateformes numériques par les étudiants, on observe une nette prédominance de l'usage des forums thématiques, suivi de près par l'évaluation de chacun des 10 modules. Ce constat est en net décalage avec la monopolisation des actions généralement centrées à 80 % sur les ressources pédagogiques et qui, dans notre cas, n'atteint pas les 20 %.

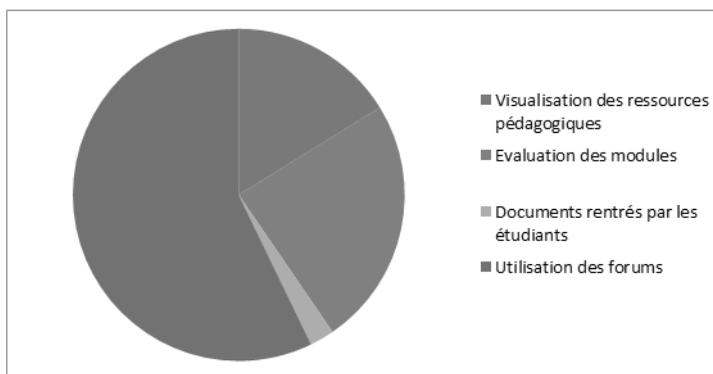
En affinant l'analyse de ce comportement face aux ressources, nous avons observé que les ressources textuelles ont été majoritairement visualisées avant la séance en présentiel et lors de la période de réalisation du rapport final.

Les enregistrements vidéo relatifs aux témoignages, aux introductions des modules, aux débats en petits groupes ont été mis à disposition après chaque séance. Ils étaient prévus pour un usage spontané (De Lièvre *et al.*, 2010) et n'étaient pas reliés à une activité pédagogique précise, mais proposés en complément des autres ressources.

On peut constater que ces vidéos ont été utilisées de manière assez faible, décroissante dans le temps et par une minorité d'étudiants (12 %). Le nombre de vidéos, leurs durées importantes et leur non-structuration interne sont des explications possibles de cet usage spontané très marginal (Frydenberg, 2008). En effet, les étudiants privilégient généralement les séquences courtes de maximum six à huit minutes avec un accès direct aux points du cours qu'ils n'ont pas compris. Ce

comportement d'étude n'était pas celui qui était attendu pour ces modules de formation qui n'imposaient pas une mémorisation systématique comme dans la majorité des cours traditionnels.

Activité des étudiants sur la plateforme (5 janv- 30 juin 2012)



Visualisation des ressources pédagogiques	747	16,19%
Evaluation des modules	1119	24,25%
Documents rentrés par les étudiants	110	2,38%
Utilisation des forums	2639	57,18%
	4615	

Au niveau des forums, l'analyse quantitative approfondie révèle que, comme c'est souvent le cas (Henry, 2004 ; Strioukova, 2006 ; Audran, 2011), les contributeurs (32 %) sont nettement moins nombreux que les lecteurs (100 %). L'analyse qualitative développée par ailleurs permettra de comprendre cette dynamique.

* *
*

En regard des objectifs pédagogiques, l'introduction de la plateforme telle qu'elle a été structurée et organisée a manifestement servi d'amplificateur efficace du présentiel. Cela a permis, d'une part, une préparation active et préalable des séances en présentiel et, d'autre part, une poursuite des débats. L'évaluation à l'issue de chaque module a progressivement généré un pilotage dynamique du dispositif.

RÉFÉRENCES

AUDRAN J., GARCIN C., « Apprendre en ligne, une question de participation ? », *Recherche & formation* 3/2011, n° 68, p. 63-78. Consulté le 10 janvier 2013. URL : www.cairn.info/revue-recherche-et-formation-2011-3-page-63.htm

CHARLIER B., DESCHRYVER N., PERAYA D., « Apprendre en présence et à distance – À la recherche des effets des dispositifs hybrides », *Réseau Éducation Formation (REF)*, 15-16 septembre 2005, Montpellier.

BURTON R., BORRUAT S., CHARLIER B., COLTICE N., DESCHRYVER N., DOCQ F., ENEAU J., *et al.*, « Vers une typologie des dispositifs hybrides de formation en enseignement supérieur », *Distances et Savoirs* 2011, 9(1), p. 69-96.

DAELE A., BRASSARD C., ESNAULT L., O'DONOGHUE M., UYTTEBROUCK E., ZEILIGER R., *Conception, mise en œuvre, analyse et évaluation de scénarios pédagogiques recourant à l'usage des TIC*, 2003, Rapport Récrcé@sup <http://tecfa.unige.ch/proj/recreasup/public/rapports.php>

DAELE A., « Organiser un débat constructif avec les étudiants(es) », in *Pédagogie universitaire – Enseigner et apprendre en Enseignement supérieur*, 2009. Article en ligne consulté le 29 décembre 2012. <http://pedagogieuniversitaire.wordpress.com/2009/05/07/organiser-un-debat-constructif-avec-les-etudiant-e-s/>

DESCHRYVER N., CHARLIER B. (éd.), *Dispositifs hybrides. Nouvelles perspectives pour une pédagogie renouvelée de l'enseignement supérieur*, 2012, rapport final.

FRYDENBERG, M., « Principles and pedagogy : the two Ps of podcasting in the information technology classroom », *Information Systems Education Journal* 2008, 6(6).

HENRI F., CHARLIER B., « L'analyse des forums de discussion : Pour sortir de l'impasse », *Symposium Symfonic*, 2004. Consulté en décembre 2012. <http://www.dep.u-picardie.fr>

HAUEW F., COMPETICE, « Outil de pilotage par les compétences des projets TICE dans l'enseignement supérieur », 2001. In <http://www.centre-inffo.fr/IMG/pdf/competice9.pdf>

JÉZÉGOU A., « La distance en formation », *Distances et savoirs* 3/2007, vol. V, p. 341-366. URL : www.cairn.info/revue-distances-et-savoirs-2007-3-page-341.htm

JOHNSON D., JOHNSON R., « Energizing Learning : The Instructional Power of Conflict », *Educational researcher* 2009, vol. XXXVIII, n° 1 37-51.

LAMEUL G., ENEAU J., CHARLIER B., DESCHRYVER N., LEBRUN M., LIÉTART A., PELTIER C., PERAYA D., RONCHI A., VILLIOT-LECLERCQ E., « Effets des dispositifs de formation hybrides sur le développement professionnel », in *Actes du Colloque Questions de Pédagogie dans l'Enseignement supérieur*, Angers, 2011, p. 173-184.

LEBLANC S., ROUBLOT F., « De la distance dans un dispositif de formation en "présentiel enrichi". Analyse des configurations d'activités », *Distances et savoirs* 2007/1, vol. V, p. 29.

LEBRUN M., « Impacts des TIC sur la qualité des apprentissages des étudiants et le développement professionnel des enseignants : vers une approche systémique », *STICEF* 2011, vol. XVIII, ISSN : 1764-7223, consulté le 27 décembre 2012, <http://sticef.org>

MOORE M. G., « The Theory of Transactional Distance », in *Handbook of Distance Education*, 2^e éd., Londres, 2007, p. 89-105.

PERAYA D., PELTIER C., « Typologie des dispositifs hybrides : configurations et types », in DESCHRYVER N. et CHARLIER B. (éd.), *Dispositifs hybrides. Nouvelles perspectives pour une pédagogie renouvelée de l'enseignement supérieur*, rapport final, 2012.

Éthique biomédicale et normes juridiques

Jean-Pierre Thierry

Médecin spécialisé en santé publique,

Consultant indépendant dans le domaine de la eSanté,

*Chercheur attaché au laboratoire d'Éthique et de Médecine Légale
du Pr Christian Hervé*

Résumé : La médecine génomique est le nouveau moteur de la recherche en cancérologie et devrait permettre l'avènement d'une nouvelle médecine, dite de précision (également dénommée « Médecine 4P » : prédictive, personnalisée, préventive et participative). La médecine génomique va entraîner une refonte de classification des maladies, à commencer par « les » cancers, en introduisant une nouvelle stratification grâce à l'identification de biomarqueurs et notamment de mutations ou variantes génétiques présentes dans les tumeurs. La disponibilité des examens de médecine génomique est rendue possible par le progrès fulgurant des techniques de séquençage avec pour conséquence une forte décroissance du coût unitaire d'un examen. La structure de l'ADN a été découverte en 1953, le séquençage du génome a démarré en 1975 et le premier projet de séquençage complet du génome humain, lancé en 1992, a abouti en 2003. Le projet a coûté plus d'un milliard de dollars et a impliqué de nombreux pays sous la conduite des National Institutes of Health des États-Unis. Depuis, l'accélération du progrès technique a été fulgurante. Le séquençage de la partie de l'ADN qui code les protéines, l'exome (1,5 % du génome total soit environ 30 millions de paires de base), est de plus en plus utilisé dans le cadre d'essais cliniques. Également baptisé « génotypage », il a pu être récemment proposé au grand public pour un prix inférieur à 100 € (la FDA a récemment mis un coup d'arrêt à ce développement commercial direct vers le « consommateur »). Le séquençage total d'un génome complet (3 milliards de paires de base) est désormais proposé pour 1 000 € alors que son prix de revient était encore de 100 millions de dollars en 2001.

Une mutation ou une variante susceptible de permettre le développement d'une nouvelle solution thérapeutique est dite « actionnable » ou même

« médicamenteuse » (traduction du « *druggable* » anglais) ; un terme qui rappelle que l'objectif premier de la génomique est la découverte de nouveaux médicaments. Ces nouvelles thérapies dites « ciblées » pourront donc être proposées en fonction des résultats de cette nouvelle stratification, leur prescription étant conditionnée par la présence des biomarqueurs¹. Les nouvelles molécules, seules ou sans doute le plus souvent en association, cibleront des voies métaboliques identifiées au niveau cellulaire. Les bénéfices attendus sont nombreux, à commencer bien sûr par la recherche d'une meilleure efficacité se traduisant par une augmentation de la survie. Les nouvelles thérapies ciblées sont souvent également dispensées par voie orale et peuvent se substituer partiellement à la chimiothérapie intraveineuse. Il est parfois avancé qu'elles généreront des économies en évitant les traitements inutiles.

Vouloir établir cette nouvelle classification des maladies revient à proposer et valider de nouvelles sous-catégories de diagnostics. La médecine de précision fait évoluer la démarche diagnostique en y intégrant le séquençage d'un échantillon de tissu (biopsie) et le séquençage de l'ADN du patient. Le choix d'une conduite thérapeutique sera plus souvent réalisé en tenant compte de la signature biomoléculaire et génétique de la tumeur et de certains traits génétiques du patient. La première thérapie ciblée date des années 1990 avec l'introduction de l'herceptine dans les cancers du sein caractérisés par la présence de récepteur HER/neu (premier biomarqueur « compagnon » utilisé en routine). L'une des plus récentes concerne 3 % à 5 % des cancers du poumon porteurs d'une anomalie génétique particulière : une translocation de chromosome ALK. Le nouveau médicament a permis d'augmenter la survie : après deux ans, 55 % des patients étaient en vie contre 12 % des patients ne présentant pas la mutation ALK. En France, l'Institut national du cancer (INCa) recense une vingtaine de thérapies ciblées nécessitant le recours aux 28 plateformes de génétique moléculaire et le nombre de molécules qui pourraient être introduites sur le marché dans les années à venir avoisinerait la centaine.

La génomique peut également participer à la prévention primaire et secondaire grâce à la recherche de mutations afin d'évaluer le risque de cancer au niveau individuel. C'est déjà le cas par exemple dans le cancer du sein pour les 3 % à 5 % de porteuses des mutations BRCA1 et 2 dans la population. Il ne s'agit là vraisemblablement que d'une première étape, car les premiers résultats d'études menées à

1. On parle de « tests compagnons » et ceux-ci apparaissent comme une composante nouvelle qui s'imposera à différents stades (à commencer par l'autorisation sur le marché de nouvelles molécules associées à leurs biomarqueurs spécifiques). Il peut également s'agir de score ou « index composite » associant plusieurs marqueurs ou traits significatifs baptisés IVDMIAs (In Vitro Diagnostic Multivariate Assays). Ils peuvent réunir des marqueurs moléculaires (mutations, présence de récepteurs, par exemple) à des marqueurs non moléculaires. Les IVDMIAs peuvent servir au diagnostic, au suivi et à l'évaluation du pronostic. L'un des plus connus est « Oncotype Dx » commercialisé par une société californienne (Genomic Health). Il est utilisé pour déterminer le pronostic des cancers du sein et peut aider au choix thérapeutique. L'algorithme utilisé pour le « calcul » de l'index reste propriétaire et la certification et l'évaluation des IVDMIAs sont un sujet d'importance pour les régulateurs. Si, dans cet exemple, toutes les biopsies doivent être envoyées pour analyse dans un seul laboratoire californien, la portabilité des IVDMIAs pourrait bénéficier à l'avenir de la miniaturisation rapide de certains équipements et être largement « décentralisée ».

grande échelle devraient permettre d'identifier de nouveaux sous-groupes à risque augmenté. De tels progrès auront un impact croissant sur les modalités d'organisation des dépistages organisés et individuels².

I. L'IMPACT ATTENDU SUR L'OFFRE DE SOINS

A. L'EXTENSION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Les mutations majeures sont assez rares et l'intérêt de l'identification de la plupart des mutations ou anomalies génétiques « actionnables » reste à faire. Les premières mutations identifiées ayant ou non permis de proposer des thérapies ciblées ont pu être relativement faciles à identifier (par exemple, pour la mutation par translocation ALK dans le cancer du poumon). Pour progresser, la recherche à plus grande échelle de corrélations entre le génotype (le résultat de l'analyse génomique médicale) et le phénotype (le cas clinique) devient indispensable. Le terme de « recherche translationnelle » traduit ce besoin de rapprochement entre « la paillasse du laboratoire et le lit d'hôpital » (par référence à l'expression anglaise « *from the Bench to the Bedside* »). De surcroît, il faudra également tenir compte d'autres interactions : avec l'environnement du patient, par exemple une exposition à des polluants (on parle d'épigénétique : l'environnement laissant une trace mesurable sur notre génome et qui peut être analysée) ou encore avec les bactéries présentes dans notre corps (le « microbiome » qu'il faudrait donc également étudier). Enfin, la réponse individuelle à un médicament prescrit peut être également largement influencée par le génome au point de le rendre inefficace, voire dangereux : la généralisation de la pharmacogénétique est également à considérer.

Au stade actuel, seuls les patients inclus dans des protocoles de recherche peuvent bénéficier de cette nouvelle approche et la capacité à inclure un nombre suffisamment important de patients devient un facteur déterminant. Il s'agit de pouvoir disposer d'une masse critique de données afin d'appliquer de puissants outils d'analyse des données grâce à la biostatistique et la bio-informatique. La proportion de patients rentrant dans le cadre des essais cliniques nécessaires à la recherche translationnelle devrait donc être largement supérieure aux 4 à 10 % rencontrés aujourd'hui³.

2. V. par exemple les recommandations de la HAS qui commencent à prendre en compte l'existence de facteurs de risque.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage?cid=c_1601753

3. En France, le taux d'inclusion a augmenté de plus de 50 % entre 2003 et 2010 pour s'établir à 3,5 %. Au Canada, il a atteint un pic de 13 % avant de revenir à 8,5 % en 2009, taux établi sur le nombre de cancers traités dans la province d'Ontario (les deux taux sont rapportés à la prévalence). En Europe, le nombre d'essais cliniques a diminué de 25 % entre 2007 et 2011.

La réorganisation de la recherche clinique doit permettre de répondre à de nouveaux besoins :

- besoin d'inclure un plus grand nombre de patients dans les essais cliniques ;
- dans de nombreux cas, nécessité de pratiquer une biopsie et/ou un prélèvement d'un volume supérieur à ceux prélevés aujourd'hui en routine⁴ suivie éventuellement d'une augmentation de leur fréquence ainsi que celle d'autres examens pour le suivi thérapeutique ;
- adaptation de la gestion et conservation des échantillons biologiques (avec notamment un impact sur les techniques de conservation et leurs coûts) ;
- mise à niveau des plateformes de séquençage (exome et génome) ;
- investissement informatique pour la gestion et l'exploitation des données.

B. L'IRRUPTION DU BIG DATA EN MÉDECINE

L'exploitation des données représente déjà un challenge assez considérable pour la génomique, elle doit également porter sur les données cliniques, tenir compte des comorbidités et des données permettant de caractériser les conditions de vie des patients ou de l'individu (épigénétique). La prise en compte de ces nouveaux besoins suppose la création de grandes bases de données de niveau régional ou national, voire international, pour la mise en commun des informations concernant certains groupes de patients, par exemple dans le cadre de programmes internationaux comme l'International Cancer Genome Consortium (ICGC) dont la participation française est coordonnée par l'INCa⁵.

Ces futures grandes bases de données ne sont en réalité que la partie « centrale » d'un véritable « système d'information translationnel » qui doit comprendre plusieurs « briques de base » indispensables. Il s'agit de collecter d'énormes volumes de données afin d'appliquer de puissants outils de gestion pour les exploiter (le volume de données dépassera largement tout ce que le secteur de la santé a pu connaître à ce jour⁶).

Il faut également assurer la traçabilité des échantillons biologiques dans l'espace et dans le temps (on doit pouvoir retrouver un échantillon ou un prélèvement pour pratiquer d'autres analyses afin d'identifier et valider un nouveau marqueur). Des interfaces avec les bases de données génomiques de référence internationales doivent permettre l'échange et l'accès aux données de la recherche publique.

4. Au Moffitt Cancer Center de Floride, tête de réseau du programme de recherche translationnel de l'État de Floride, deux personnes recevaient les patients afin de leur présenter le contexte et l'étude à laquelle ils pouvaient participer, et obtenir leur consentement. Il s'agissait notamment de présenter l'importance du recours à des biopsies ou des prélèvements en plus grand nombre que dans les protocoles « classiques » (visite d'une délégation française, 18 févr. 2011).

5. <http://www.e-cancer.fr/recherche/projets-europeens-et-internationaux>

6. Le volume de données brutes estimé dans le projet « Genomic England » appliqué à 100 000 patients dépasserait celui de la production annuelle de radiologie et d'imagerie médicale du pays.

Le système doit pouvoir disposer d'outils d'anonymisation et de pseudonymisation pour la communication des informations utiles à la recherche mutualisée. La disponibilité de « registres des cancers » et d'autres sources de données (épidémiologique, géographiques, environnementales, par exemple) est indispensable pour la mise en œuvre de protocoles robustes (comme pour le recrutement, mais aussi et surtout pour le suivi longitudinal de cohortes et de patients). L'exhaustivité et la granularité des informations des registres cancer de deuxième génération vont s'avérer cruciales⁷.

Le croisement avec les données « phénotypiques » nécessite des interfaces avec le dossier patient informatisé utilisé aussi bien dans les établissements que dans les cabinets de ville. Les données de prescription, les résultats d'examens mais aussi les données cliniques seront exploités pour le diagnostic initial et pour le suivi thérapeutique des patients. Une bonne sécurité informatique doit garantir la confidentialité, la disponibilité et l'intégrité des informations gérées.

À l'instar des infrastructures de recherche des « grands projets » scientifiques et technologiques, la médecine de précision, pour se développer, nécessite une mise en œuvre d'un système d'information qui puisse mobiliser les ressources du « Big Data » afin de stocker, gérer et offrir la capacité de traitement d'un énorme volume de données. Ce nouvel « impératif logistique » remet en cause l'organisation actuelle de la recherche, désormais jugée comme fragmentaire, afin de permettre la mutualisation des ressources.

C. LES NOUVEAUX BESOINS DE « PILOTAGE PAR LES DONNÉES »

Le concept de « Rapid Learning Health Care » a été initialement promu par l'Institut de médecine des États-Unis et repris dans le document programmatique de l'ASCO⁸, car il répond en partie aux nouveaux impératifs méthodologiques de la recherche, mais surtout permettra à terme l'intégration de la médecine génomique dans la pratique médicale.

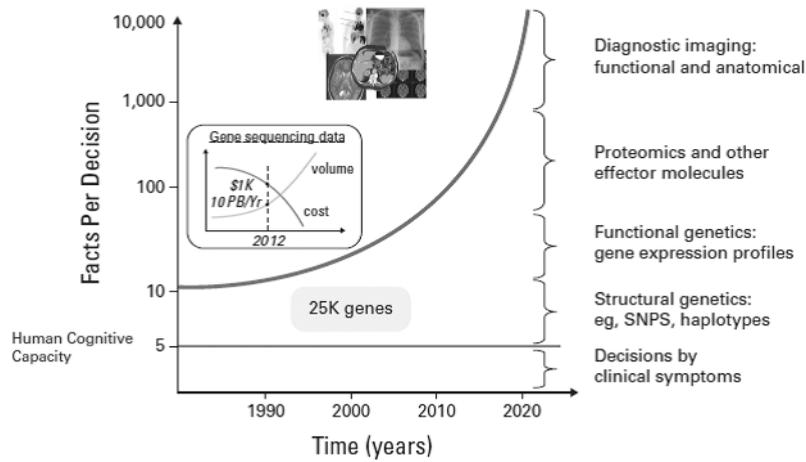
Dans un tel cadre, le dossier patient informatisé dispose de modules de prescriptions supportant des systèmes d'aide à la décision. Il va s'avérer indispensable pour faciliter l'inclusion de nouveaux patients dans les essais cliniques grâce à une fonction de repérage précoce fondée sur les données cliniques, démographiques et biologiques. La collecte et la communication des données, proches du temps réel, incluront les réactions aux traitements (données quantitatives et qualitatives). Ce « circuit rapide » permettra de faire bénéficier la recherche d'un cycle plus court et donc plus efficace, par exemple pour interrompre rapidement un essai clinique de phase III ou au contraire pour favoriser la diffusion de bonnes pratiques supportant

7. Les registres français, plutôt hétérogènes, offrent une couverture globale ne dépassant pas 30 % d'exhaustivité.

8. American Society of Clinical Oncology, l'ASCO organise le congrès annuel de référence pour juger des progrès du transfert de la recherche à la clinique.

la généralisation des thérapies ciblées dont l'efficacité a pu être validée plus rapidement. Les systèmes d'aide à la décision autoriseront la mise à jour régulière des derniers algorithmes ou chemins cliniques afin de garantir une bonne adaptation des pratiques pour le choix des biomarqueurs et l'adaptation des conduites thérapeutiques et leur pertinence

Il sera en effet rapidement quasiment impossible de tenir compte de l'ensemble de l'information désormais disponible⁹.



Un article reprenant les conclusions du séminaire organisé par l'Institut de médecine des États-Unis souligne que, exprimé en volume, le nombre d'éléments factuels à prendre en compte dans une décision médicale a connu une croissance exponentielle. Le volume des informations dépasse désormais largement la capacité cognitive humaine traditionnelle (décision fondée sur la clinique). L'introduction de l'information panomique (-omics) explique cette évolution¹⁰.

9. Il peut s'agir de donner un accès aux protocoles validés et mis à jour au moment de la prescription réalisée dans un dossier médical informatisé et tenant compte des différentes variables pertinentes. Des projets plus ambitieux visent une meilleure utilisation des données, notamment génomiques, grâce à l'intelligence artificielle (exemple du projet Watson d'IBM conduit en collaboration avec des centres de lutte contre le cancer et des centres de biologie moléculaire nord-américains tels que le MD Anderson).

10. A. P. Abernethy *et al.*, « Rapid-learning system for cancer care », *J Clin Oncol* 20 sept. 2010.

II. LES ENJEUX INDUSTRIELS

A. L'INDUSTRIE DE LA CONNAISSANCE ET LA RECHERCHE DE SUPRÉMATIE : UNE NOUVELLE « GUERRE DES ÉTOILES » ?

Le déploiement d'une telle infrastructure destinée à supporter la réorganisation de la recherche clinique en cancérologie figure désormais parmi les priorités stratégiques de plusieurs pays¹¹. Aux États-Unis, le besoin d'une véritable « révolution logistique » a été reconnu. Pour le président de l'ASCO, l'investissement dans la « logistique » est indispensable sauf à courir le risque de voir retarder tout progrès. Sans infrastructure adaptée et notamment sans investissement majeur dans l'informatique de santé, la révolution n'aura pas lieu¹². L'ASCO a lancé son programme CancerLink reprenant les préconisations de l'Institute of Medicine des États-Unis et notamment le « système d'apprentissage rapide » pour la prise en charge des cancers. L'objectif ambitieux fixé par l'ASCO serait d'assurer que, d'ici quinze ans, la collecte des données alimentant les bases de données provienne des dossiers médicaux de *l'ensemble des patients pris en charge par les oncologues américains*¹³ (c'est-à-dire susceptibles d'entrer dans des protocoles de recherche et de soins).

En Angleterre, le programme « Genomics England » devrait permettre le séquençage de 100 000 patients. Le projet prévoit la refonte du registre des cancers afin de constituer un seul registre national de deuxième génération susceptible d'agrèger les données « génotypiques » et « phénotypiques » déjà disponibles et de traiter les données de tous les patients anglais pris en charge suite à un cancer. Les informations sur l'accès aux modalités d'imagerie ou aux traitements thérapeutiques, les comptes rendus d'imagerie médicale ou d'anatomocytopathologie, entre autres, seront également documentés. Ce volet santé dédié à la médecine génomique fait partie d'un programme national « Big Data » actuellement étudié par le gouvernement anglais. La partie médicale pourrait être dotée d'un budget supérieur à 1 milliard de livres sterling (1,3 milliard d'euros).

Enfin, la Chine veut conquérir une place de premier rang au niveau international et mise notamment sur la société BGI (Beijing Genomics Institute, relocalisée à Shenzhen). En 2010, BGI a fait l'acquisition de 128 séquenceurs, ce qui, à

11. États-Unis, Angleterre, Chine, Singapour, Russie et France, avec des niveaux d'investissements annoncés cependant très variables.

12. « The Clinical Trials Infrastructure and the Future of Cancer Research », communication de G. W. Sledge, président de l'American Cancer Society of Clinical Oncology au Comité Cancer placé auprès de la Présidence des États-Unis (sept. 2010). V. égal. : <http://deainfo.nci.nih.gov/ADVISORY/pcp/pcp0910/summary.pdf>

13. « ASCO Vision for 2030 » ; v. not. le chapitre consacré à la transformation de la prise en charge du cancer grâce à l'informatique de santé intitulé « Big Data ».

Big Data-The Transformation of Cancer Care through health Information Technology
<http://www.asco.org/ASCOv2/Department%20Content/Communications/Downloads/ShapingFuture-lowres.pdf>

cette date, représentait la capacité totale de séquençage des États-Unis, soit 1/3 de la capacité mondiale¹⁴. La lutte pour la suprématie mondiale ne se limite pas aux capacités de séquençage et porte désormais sur la capacité de traitement des données et donc la composante informatique du Big Data¹⁵. Il s'agit également de parvenir à inclure le plus grand nombre de patients et/ou d'individus dans des protocoles de recherche. Rappelons enfin que la moitié des fondations gérées par des multimilliardaires a investi en cancérologie¹⁶. En général, ces projets supportent explicitement des visions faisant la part belle à la valorisation économique des recherches supportées par le secteur public et privé. En France, la médecine personnalisée a une importance stratégique reconnue. Un rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques permet de situer les enjeux : il fait référence à la « souveraineté nationale¹⁷ » et mentionne un risque de décrochage par rapport au Royaume-Uni, à la Chine et aux États-Unis.

Sur le plan industriel, les perspectives de croissance du « Big Data » en médecine ont été prises en compte par les grands opérateurs de plateformes. Google notamment, mais aussi Amazon et plus récemment Apple veulent se positionner comme des acteurs de premier plan pour répondre aux besoins de stockage – compte tenu des volumes à héberger prévus – mais aussi pour proposer les services associés (dont l'analyse des données). Les entreprises du secteur de l'informatique de santé et notamment les éditeurs de solutions de dossier médical ainsi que leurs fournisseurs privilégiés (dont Oracle, par exemple) sont également en train d'adapter leurs stratégies, ils peuvent compter sur une meilleure connaissance de « l'écosystème santé » face à l'entrée en lice des grands opérateurs de plateformes.

B. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE MARCHÉ DES ANTICANCÉREUX

Le marché mondial des médicaments dépassera les 1 000 milliards de dollars en 2016 (les États-Unis pour 30 % devant l'Union européenne et le Japon). Les médicaments anticancéreux représentent aujourd'hui la classe thérapeutique la plus importante sur le marché mondial avec un chiffre d'affaires d'environ 100 milliards

14. http://www.nih.gov/about/impact/impact_global.pdf

15. Il s'agit notamment d'offrir une solution pour le stockage des données et leur exploitation dans le « cloud », c'est-à-dire grâce à l'externalisation et la sous-traitance pour les CHU n'ayant pas la capacité d'investir dans des ressources locales. Des sociétés spécialisées comme Amazon ou Google explorent ce futur marché, au même titre que le principal concurrent chinois BGI. V. not. : « Genome giant offers data service », *Nature* 2011, 475, p. 435-437, <http://www.nature.com/news/2011/110726/full/475435a.html>

16. W. Broadmarch, « Billionaires with Big Ideas Are Privatizing American Science », *New York Times*, 15 mars 2014, <http://www.nytimes.com/2014/03/16/science/billionaires-with-big-ideas-are-privatizing-american-science.html>

17. « Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », <http://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-3061.pdf>

de dollars prévu en 2015 (soit près de deux fois le marché des antidiabétiques). Les trois médicaments anticancéreux les plus vendus en 2013 généraient un chiffre d'affaires total d'environ 20 milliards de dollars (il s'agit de trois médicaments produits par la société Roche sous les noms de Rituxan®, Avastin® et Herceptin®¹⁸). Ce segment connaît la plus forte croissance et sa rentabilité est globalement supérieure à la moyenne des autres classes grâce à une meilleure protection de la propriété intellectuelle, mais aussi parce que la production de biosimilaires est plus difficile que pour les génériques traditionnels. Le nouveau modèle économique des thérapies ciblées est comparable à celui des maladies orphelines. Des « niches busters » viendraient ainsi remplacer les « blockbusters ».

La conjonction de plusieurs facteurs (émergence de la médecine de précision, transition épidémiologique des pays émergents et vieillissement de la population dans les pays avancés) a rendu ce segment de marché très attractif. En 2013, aux États-Unis, plus de la moitié des projets de R & D biopharmaceutique concernait l'oncologie et le nombre d'essais cliniques en « médecine personnalisée » a été multiplié par trois en dix ans¹⁹. On s'attend à ce qu'une centaine de molécules innovantes soient introduites sur le marché dans les prochaines années. Dans de nombreux pays, les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont relativement rapidement obtenues, les régulateurs ayant aménagé une procédure d'accès rapide (FDA aux États-Unis et EMA en Europe). En France, par exemple, le Plan cancer III prévoit d'accélérer les procédures pour permettre de voir prescrits des médicaments innovants sans attendre les AMM²⁰.

III. UNE CRISE ANNONCÉE ?

La médecine de précision, notamment pour sa première application dans la lutte contre le cancer, devrait offrir une meilleure efficacité et contribuer à restaurer la capacité d'innovation thérapeutique grâce aux thérapies ciblées. Elle s'inscrit dans un contexte historiquement favorable depuis le lancement de Plans cancer (dans les années 1970 aux États-Unis et dans les années 1990 en France). Un discours mobilisateur porte sur les « avancées » largement relayées par les médias et par les agences spécialisées (notamment à l'occasion du congrès annuel de l'American Society for Clinical Oncology) et trouve un large écho auprès des médias

18. « Top 10 best-selling cancer drugs » of 2013, 29 mai 2014, <http://www.fiercepharma.com/special-reports/top-10-best-selling-cancer-drugs-2013>

19. *The biopharmaceutical pipeline*, PhRMA, janv. 2013 <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/phrmapipelinerreportfinal11713.pdf>

20. Présentation du Plan cancer III, Discours de M. François Hollande. Présidence de la République, févr. 2014.

<http://www.elysee.fr/declarations/article/presentation-du-plan-cancer-iii/>

et du public. Or, malgré ce contexte, il est possible de parler d'un « système en crise²¹ » face à des causes multiples susceptibles d'entraîner un important dérapage des coûts et le creusement d'inégalités déjà considérées aujourd'hui comme importantes dans certains pays.

A. LES SCANDALES SANITAIRES

Le marché des anticancéreux a été épargné par les scandales sanitaires. Cependant, l'industrie pharmaceutique est de plus en plus souvent critiquée. Les dépenses de marketing ont très fortement augmenté depuis une dizaine d'années (aux États-Unis, elles sont passées de 15 à 30, voire 57 milliards de dollars entre 1995 et 2005²²), elles sont aujourd'hui supérieures aux dépenses de Recherche et Développement et les entreprises développent des stratégies élaborées en renforçant les activités de lobbying et en resserrant encore les liens avec les leaders d'opinion et parfois avec les régulateurs et les associations de patients. En réponse au scandale du Mediator, le « Sunshine Act » français s'inspire de la Loi de réforme de santé américaine (Accountable Care Act). Le « Sunshine Act » américain se concrétisera à l'automne 2014 par la mise en ligne, par la direction de la sécurité sociale américaine (CMS, une branche du ministère de la Santé), de l'information sur les paiements et avantages reçus par des médecins américains et les centres hospitalo-universitaires. CMS prévoit que l'accès à ce site unique alimenté par les industriels permette aux patients de tenir compte des éventuels liens d'intérêts entre les médecins et les industriels (qu'il s'agisse de dons, honoraires, royalties sur des brevets, etc.).

Aux États-Unis également, la préférence pour les « deals de justice », permettant d'éviter les longs procès, témoigne d'une suite de « scandales sanitaires » d'importance croissante (voir **encadré**). Les entreprises sont incitées à réaliser elles-mêmes des audits approfondis et trouver un accord avec des instances fédérales en échange d'un abandon des poursuites judiciaires²³. Les motifs invoqués concernent les efforts commerciaux « hors AMM », la dissimulation d'information ou encore la corruption.

21. « Delivering High-Quality Cancer Care : Charting a New Course for a System in Crisis », Institute of Medicine, 2013.

<http://www.iom.edu/Reports/2013/Delivering-High-Quality-Cancer-Care-Charting-a-New-Course-for-a-System-in-Crisis.aspx>

22. « Pharma 2020 : le marketing du futur » (PriceWaterhouseCoopers).

<http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pharma-2020/assets/pwc-pharma-2020-marketing-future-french.pdf>

23. A. Garapon et P. Servan-Schreiber (dir.), *Deals de justice. Le marché américain de l'obésité mondialisée*, Paris, PUF, 2013.

Principaux « deals financiers » soldés par le paiement d'amendes fédérales par les entreprises pharmaceutiques aux États-Unis. Dans plusieurs cas, les autorités fédérales ont payé des « lanceurs d'alerte » travaillant dans les entreprises incriminées. *J & J* 1,1 milliard de dollars en 2012

GSK 3 milliards de dollars en 2011 (lanceur d'alerte vice-président Marketing)

Astra Zeneca 520 M\$ en 2010 (l'unique lanceur d'alerte a reçu 45 M\$)

Novartis 423 M\$ en 2010 (le lanceur d'alerte a reçu 25 M\$)

Pfizer 2,3 milliards de dollars en 2009 (les six lanceurs d'alerte ont reçu 102 M\$)

Elli Lilly 1,4 milliard de dollars en 2009

Sanofi 95 M\$ en 2009

Merck 670 M\$ en 2007

La succession des affaires peut altérer l'image de l'industrie pharmaceutique auprès du grand public, elles sont dorénavant couvertes par les médias grand public et de plus en plus de livres dénonçant une dérive des pratiques commerciales sont publiés. Certains articles²⁴ et ouvrages sont signés par des sommités médicales de premier plan et deviennent même des best-sellers^{25 26}.

B. LA QUALITÉ DES PUBLICATIONS EN QUESTION

Au-delà des cas de fraudes, en général assez médiatisés et dont le nombre semble augmenter, le milieu de la recherche médicale est ébranlé par des critiques internes²⁷.

La reproductibilité des résultats publiés est de plus en plus souvent mise en doute et les causes de l'augmentation des publications d'études biaisées sont multiples : les conflits d'intérêts et la recherche de promotion professionnelle et de subventions sont le plus souvent mis en avant. Plusieurs voix s'expriment pour demander une révision des critères scientifiques afin d'améliorer la reproductibilité et la pertinence des résultats par au moins un facteur 5^{28 29}. Une telle évolution contribuerait notamment à justifier l'accroissement de l'inclusion du nombre

24. E. J. Topol, M. D., « Failing the Public Health – Rofecoxib, Merck, and the FDA », *N Engl J Med* 21 oct. 2004, 351, p. 1707-1709, DOI : 10.1056/NEJMp048286

25. *The Truth About Drug Companies* par le Dr Marcia Angell, ancien éditeur en chef du prestigieux *New England Journal of Medicine*, Random House, 2005.

26. En France, les ouvrages des P^{rs} Even et Debré, par exemple.

27. J. P. A. Ioannidis, « Why Most Published Research Findings Are False », *PLoS Med* 2005, 2(8), e124. DOI : 10.1371/journal.pmed.0020124

28. V. E. Johnson, « Revised standards for statistical evidence », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110, n° 48, p. 19313-19317.

29. Jakobsen *et al.*, « The thresholds for statistical and clinical significance – a five-step procedure for evaluation of intervention effects in randomised clinical trials », *BMC Medical Research Methodology* 2014, 14, p. 34, <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/34>

de patients dans les essais cliniques recourant à la médecine génomique³⁰ et une plus grande rigueur méthodologique pour un domaine d'innovation qui va donc dépendre en grande partie de la mise en œuvre de traitements statistiques du « Big Data ».

La question de la localisation des informations pour l'exploitation statistique des résultats d'essais cliniques est également posée. Il est en effet utile de rappeler ici qu'une part importante des données de santé gérées dans le cadre des essais cliniques l'est par des entreprises spécialisées ou CRO (Contract Research Organizations) sous-traitantes spécialisées de l'industrie pharmaceutique³¹. Le contenu des bases de données utilisées par les CRO (Electronic Data Capture) est dissocié du dossier patient des établissements de soins (même quand ceux-ci sont correctement informatisés). Une partie des analyses est réalisée également chez les sous-traitants (par exemple, les traitements des images médicales, de la biologie, voire même les examens anatomocytologiques ou histologiques dans certains pays). L'accès aux données « sources » est le plus souvent restreint (accord de confidentialité, clauses de non-divulgateur) et cette mesure est souvent étendue aux organismes de régulation eux-mêmes (l'EMA européenne ou la FDA américaine). L'accès à l'ensemble des résultats des essais cliniques et donc aux résultats négatifs éventuels et qui n'auraient pas été publiés est de plus en plus souvent demandé pour la production de revues critiques³² (ou méta-analyse qui consiste à réétudier de façon critique les résultats d'un ensemble d'études). Plusieurs initiatives en faveur d'une meilleure transparence ont vu le jour, citons « l'Open Data Campaign » du *British Journal of Medicine* qui stipule que les auteurs doivent s'engager à rendre accessibles les données brutes anonymes des essais cliniques publiés dans cette revue si la demande est fondée. L'European Medicine Agency a lancé une consultation dans le but de faire évoluer la réglementation sur ce point et garantir notamment un accès facilité aux données brutes³³.

C. L'ENVOLÉE DES PRIX DES MÉDICAMENTS

Le niveau de plus en plus élevé des prix des nouvelles thérapies ciblées est désormais dénoncé par des oncologues, y compris nord-américains. Ils n'hésitent pas

30. J. P. A. Ioannidis *et al.*, « Improving Validation Practices in “Omics” Research », *Science* 2011, 334, p. 1230.

31. Aux États-Unis, les CRO reçoivent environ 60 % du financement de la recherche clinique par l'industrie pharmaceutique http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_trial

32. L'accès aux données dissimulées (« *hidden data* ») sur l'efficacité du Tamiflu a été obtenu par un groupe Cochrane sous contrat avec le gouvernement anglais avec l'appui du *British Medical Journal*. Après cinq années de démarches, la revue critique a permis d'établir que les effets bénéfiques ont été surestimés et les effets secondaires sous-estimés. L'historique du « *tamiflu-gate* » a été mis en ligne par le BMJ : <http://www.bmj.com/tamiflu>

33. Draft pour consultation « *publication and access to clinical-trial data* », EMA, juin 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000556.jsp

à publier des alertes dans la presse grand public. Aux États-Unis, leur prix moyen a été multiplié par deux en dix ans et est passé de 5 000 \$ à 10 000 \$ pour un traitement mensuel. Les nouvelles autorisations octroyées par la FDA en 2012 concernaient douze nouveaux médicaments anticancéreux dont onze ont eu un prix fixé à plus de 100 000 \$ par an. Sur ces douze nouveaux médicaments, seuls trois ont permis d'augmenter le taux de survie et deux d'entre eux pour moins de deux mois³⁴.

De telles alertes ont pu avoir pour effet de contraindre certains industriels à revoir le prix des thérapies ciblées. Cela a été notamment le cas après la publication d'un éditorial de chercheurs de l'un des plus importants centres de lutte contre le cancer aux États-Unis (Memorial Sloan Kettering de New York). À la suite de la publication où les auteurs rendaient compte de leur décision de ne pas prescrire un médicament nouveau (le Zaltrap® de Sanofi), Sanofi a été contraint de diminuer de moitié un prix initialement fixé à 11 000 \$ pour un mois de traitement^{35 36}.

Des oncologues et hématologues ont également dénoncé une dérive des prix des thérapies ciblées. Le prix de l'Imatinib (Glivec®, Novartis) a été fixé à 2 000 \$ par mois lors de son introduction sur le marché en 2001. Le volume d'indication de ce médicament a largement dépassé les estimations initiales compte tenu de résultats cliniques exceptionnels. Son prix officiel a atteint 7 600 \$ par mois de traitement en 2012 aux États-Unis, soit près de quatre fois le prix d'introduction alors qu'il est resté stable en Europe et en France. Le prix initial tenait compte d'un retour sur investissement de la R & D amorti sur deux ans³⁷.

Il est également intéressant de rappeler que les prix des médicaments varient d'un pays à l'autre. Ils sont en général inférieurs en Europe comparés aux États-Unis (– 30 %). Ces deux régions représentent plus de 80 % des échanges mondiaux et abritent les sièges des dix plus grandes entreprises mondiales (six américaines et quatre européennes). Les échanges mondiaux ont été multipliés par six entre 1995 et 2006 (+ 15 % de croissance annuelle) et totalisent 400 milliards de dollars. Pour l'OCDE, ces échanges conditionnent en grande partie la capacité de R & D de l'industrie pharmaceutique et leur libéralisation pourrait s'avérer profitable aussi bien pour l'industrie pharmaceutique que pour ses effets d'entraînement, notamment dans les pays émergents³⁸ ; 70 % des nouveaux médicaments dans le monde sont désormais d'abord autorisés par la FDA et bénéficient, aux États-Unis, d'un prix fixé librement par les industriels. En pratique, les réglementations peuvent

34. H. Kantarjian, T. Fojo, L. Zwelling, « Making cancer drugs less expensive », *Washington Post*, 23 févr. 2013, http://www.washingtonpost.com/opinions/making-cancer-drugs-less-expensive/2013/02/22/d8c8983e-7795-11e2-aa12-e6cf1d31106b_print.html

35. P. B. Bach, L. B. Saltz, R. E. Wittes, « In Cancer Care, Cost Matters », *New York Times*, 14 oct. 2012.

36. A. Pollack, « Sanofi Halves Price of Cancer Drug Zaltrap After Sloan-Kettering Rejection », *New York Times*, 8 nov. 2012.

37. Groupe de 100 experts de la CML, « Price of drugs for chronic myeloid leucemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices : perspective of CML experts », *Blood* 25 avr. 2013.

38. Working Party of the Trade Committee, « Trade & Innovation : Pharmaceuticals », *OECD Trade Policy Working Paper* mars 2011, n° 113.

autoriser des organisations de santé à renégocier le prix, mais cette « liberté » est variable selon les pays.

Aux États-Unis, les prix de référence sont imposés si le médicament est prescrit pour un patient assuré par l'assurance maladie publique fédérale (Medicare, qui assure les plus de 65 ans, c'est-à-dire les plus gros consommateurs). Medicare est donc contrainte de rembourser le médicament au prix fixé par l'industrie. Les assureurs privés, les réseaux de soins et les établissements, ne traitant pas que cette population, ont le loisir de négocier d'importantes remises *via* des centrales d'achats ou en direct (les prix obtenus restent souvent confidentiels et cette confidentialité fait partie de la transaction). Les assureurs peuvent également imposer des mesures de contrôle variées telles que les autorisations préalables à la prescription (Pharmaceutical Benefit Manager³⁹). Ces marges de manœuvre ne sont pas systématiquement répercutées et les écarts de prix entre le prix de référence et le prix négocié peuvent parfois contribuer à asseoir la rentabilité des organisations de santé américaines⁴⁰ ou des oncologues installés également en cabinet de ville⁴¹. Comme aux Pays-Bas, une régulation par le marché permet de relativiser l'importance du prix de référence industriel utilisé par les agences centrales et celui-ci serait d'ailleurs de plus en plus gonflé pour permettre de prendre en compte les effets des négociations locales. En Europe, certains pays permettent aux organisations de soins de négocier individuellement les prix (par exemple aux Pays-Bas). Au niveau international, une « guerre des prix » est engagée depuis une dizaine d'années avec la négociation du prix de médicaments génériques anti-HIV destinés au continent africain. Certains pays ont choisi de contester les brevets, ainsi l'Inde a décidé unilatéralement de générer le serafenib (Nevaxar® de Bayer) et a fait de même avec l'imatinib (Glivec®, Novartis). Le serafenib sera produit localement et rendu disponible sur le marché pour un coût annuel de 2 800 \$ contre près de 100 000 \$ aux États-Unis et 50 000 \$ en France. Plus récemment, l'Inde a réussi à négocier le prix du Soforsbuvir, un médicament antiviral pour l'hépatite C (Sovaldi®, Gilead Sciences, États-Unis). La société Gilead a consenti un prix de 2 000 \$ pour trois mois de traitement contre 80 000 \$ aux États-Unis et en Europe.

D. UNE CAPTURE DE LA RÉGULATION ?

Aux États-Unis, la part des nouveaux médicaments innovants par la FDA dans le monde est passée de 20 % en 1992 à environ 70 % aujourd'hui. Entre 2003 et 2010,

39. United Health, « Insurers And “Targeted Biologics” for Cancer : A Conversation with Lee N. Newcomer », *Health Aff* 2008, vol. 27.

40. Cet aspect est notamment abordé dans le dossier spécial publié par le magazine *Time* en 2013 et intitulé : « A Bitter Pill : Why Medical Bills are Killing Us », *Time Magazine*, avr. 2013. <http://time.com/198/bitter-pill-why-medical-bills-are-killing-us/>

41. Les oncologues américains ont le loisir de facturer les chimiothérapies et un prix élevé assureraient un meilleur revenu. Cette activité peut être assimilée à la propharmacie (interdite en France sauf rares exceptions).

sur les 23 médicaments anticancéreux autorisés à la fois par la FDA américaine et l'EMA européenne, tous ont d'abord été autorisés aux États-Unis⁴² (avec un délai d'environ 8,6 mois aux États-Unis et 12,2 mois en Europe). Cette évolution est expliquée en partie par la mise en œuvre, à partir de 1992, de procédures d'autorisation accélérée (Prescription Drug User Fee Act ou PDUFA). La FDA a désormais un rôle prépondérant dans l'orientation des marchés et dans les mécanismes de fixation des prix des médicaments dans le monde. Sur la même période, la FDA est progressivement devenue dépendante du financement provenant de l'industrie pharmaceutique. Le coût de l'enregistrement d'une nouvelle molécule payé par un laboratoire pharmaceutique était de 300 000 \$ en 1992, et de 576 000 \$ en 2002. Il avoisine aujourd'hui les 2 millions de dollars et la contribution totale de l'industrie dépasse dorénavant les 500 millions de dollars, soit plus de 10 % du budget total de l'Agence fédérale américaine. La plus grande partie de ces revenus couvre les coûts internes des procédures d'autorisation accélérée pour des médicaments, et notamment pour les nouvelles thérapies ciblées en oncologie.

Sur longue période et malgré la crise économique, on constate, parmi d'autres indicateurs, un maintien de la marge bénéficiaire nette des entreprises pharmaceutiques, qui reste l'une des plus importantes parmi l'ensemble des secteurs de l'industrie et des services⁴³. Globalement, elle s'établit à environ 20 % pour les plus grandes entreprises (les entreprises de biotechnologie peuvent largement dépasser ce taux de profit). Le maintien d'une telle marge sur longue période traduit, pour certains économistes, un dysfonctionnement des mécanismes de marché et ils évoquent l'existence d'une « capture de la régulation⁴⁴ ».

Le traité de libre-échange transpacifique (TPP) pourrait avoir un impact sur les dépenses de santé de pays ayant historiquement une politique restrictive de gestion des prix des médicaments (le Japon, l'Australie et la Nouvelle-Zélande). Une problématique voisine pourrait éventuellement se développer dans le cadre des négociations du Traité de libre-échange transatlantique (TAFTA). Les échanges commerciaux concernant le médicament ont connu une forte croissance depuis quelques dizaines d'années et les mesures proposées portent sur l'extension de la période couverte par les brevets d'une part, et sur le respect de l'application du prix de référence d'autre part. Les mesures proposées pourraient notamment interdire aux organismes centraux des États signataires de chercher à diminuer ces prix

42. « FDA User Fee Agreements : Strengthening FDA and the Medical Products Industry for the Benefit of Patients », audition du Dr Janet Woodcock, FDA, devant la Commission Santé du Sénat des États-Unis. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Mars 2012, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm297390.htm>

43. Ainsi, en 2002, les bénéfices conjugués des dix plus grosses entreprises pharmaceutiques listées parmi les « fortunes 500 » ont atteint 40 milliards de dollars, une somme supérieure à la totalité des bénéfices des 490 entreprises restantes.

44. Situation dans laquelle une institution publique de régulation privilégie les intérêts financiers d'acteurs privés. Théorie développée par l'économiste américain Georges Stigler, Prix Nobel d'économie en 1982.

grâce à la prise en compte d'un prix pondéré observé à l'international ou grâce à des conventions imposées de type « prix/volume ». Selon l'association américaine Public Citizen, certaines mesures du traité TPP pourraient aller jusqu'à une remise en cause du modèle d'assurance maladie universelle de certains pays qui avait réussi à maintenir un contrôle efficace de la dépense pharmaceutique⁴⁵.

IV. LA RECHERCHE DE SOLUTIONS

A. LE REMBOURSEMENT CONDITIONNÉ PAR LA VALEUR

L'American Society of Clinical Oncology a récemment créé une « Task Force » sur le coût du cancer. L'évolution rapide des coûts des thérapeutiques et des techniques diagnostiques fait courir le risque d'une augmentation des inégalités d'accès déjà très importantes dans ce pays. La Task Force entend notamment favoriser une meilleure information des patients confrontés à une augmentation rapide du « reste à charge ». Le risque de déremboursement est important et le fardeau financier du cancer se traduit par une moins bonne observance, un renoncement aux soins et même des faillites personnelles (actuellement 2 % des patients souffrant de cancer). La situation rencontrée aux États-Unis peut se reproduire dans les autres pays avancés confrontés notamment aux surcoûts des innovations thérapeutiques (les écarts de prix sont moins importants dans le domaine du diagnostic). Ainsi, en France, le risque de déremboursement peut être considéré comme important avec une menace pesant sur le taux jusqu'ici accordé aux affections de longue durée ou encore avec l'introduction du remboursement conditionnel⁴⁶ qui revient à limiter l'accès ou/et augmenter le reste à charge. Les conséquences des déremboursements commencent en général par affecter les populations les moins favorisées au même titre d'ailleurs que les restrictions d'accès implicites⁴⁷.

Outre les mécanismes favorisant la renégociation et la négociation des prix sur les marchés, l'introduction de nouveaux modèles médico-économiques est une voie privilégiée. Le recours à l'évaluation du rapport coût/efficacité des nouveaux médicaments et notamment du prix de revient d'une année de vie gagnée pondérée par

45. http://www.citizen.org/documents/JP%20NHI%20Pricing%20Draft%202015%20PM%20MK_2.pdf

46. Il s'agit du remboursement de la pression positive continue dans l'apnée du sommeil, v. dossier du Cercle des décideurs numérique et santé qui donne la parole aux différentes parties prenantes.

« Quel avenir pour le remboursement conditionné par l'observance », *Cahier du Cercle Numérique et Santé*, mai 2014. Accessible en ligne : http://www.cercle-decideurs-sante.fr/uploads/FromFcK/files/les_cahiers-mai14-n2-bdef.pdf

47. Par exemple, pour les nouveaux traitements visant le traitement de l'hépatite C, la plus forte prévalence est notamment retrouvée en milieu carcéral et chez les toxicomanes.

la qualité (QALY) est réalisé par certains pays (Royaume-Uni, Canada, Australie, secteur privé aux États-Unis). En Angleterre, le National Institute for Clinical Excellence (NICE) produit des recommandations fondées sur l'évaluation de l'efficacité et du rapport coût/efficacité de nouveaux médicaments. NICE peut refuser le remboursement si le gain évalué est en général supérieur à environ 40 000 € par année, mais ce seuil peut varier, notamment dans le domaine de la cancérologie⁴⁸. Une autre piste est représentée par la mise en place d'un « contrat de partage de risque fondé sur les résultats » entre l'industriel et l'organisation de santé : le paiement final dépendra d'indicateurs portant sur l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle technologie. Cette nouvelle approche a l'avantage de permettre de prendre en compte le degré d'incertitude quant à l'efficacité « dans la vraie vie » d'une innovation coûteuse qui aurait notamment bénéficié d'une autorisation accélérée. À titre d'exemple, la Catalogne a récemment signé un contrat de partage des risques fondé sur la performance pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules par gefinitib (Iressa®, Astra Zeneca). Si les résultats attendus prévus dans l'accord ne sont pas obtenus, le laboratoire remboursera le coût des traitements⁴⁹. Un accord de ce type a été signé en 2007 par le NHS anglais dans l'indication du Velcade® Johnson & Johnson dans le myélome multiple⁵⁰ suite à une décision de NICE de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments remboursables.

Une autre voie est déjà prévue pour les autorisations rapides qui peuvent être accompagnées d'une demande de suivi grâce à l'organisation d'études cliniques de phase III « post-AMM ». Il s'agit de vérifier leur sécurité et leur efficacité sur un nombre de patients statistiquement plus significatif qui participeront à ce type d'essai clinique. On comprend donc que la recherche d'une accélération de l'introduction des nouvelles thérapies ciblées peut contribuer à justifier le déploiement du système d'information (comme CancerLink aux États-Unis) qui devrait permettre de disposer rapidement des données des phases III/IV. Ce nouveau schéma a également pour objectif de retirer du marché des médicaments n'ayant pu démontrer une amélioration de la balance bénéfice/risque « dans la vraie vie ». Le nombre de retraits des nouveaux médicaments anticancéreux devrait donc logiquement augmenter à l'avenir. Cette mesure explique notamment le retrait de l'autorisation du bévacizumab (Avastin®, Roche) dans les indications de cancers du sein métastases. L'autorisation a été retirée en novembre 2011 par la FDA⁵¹ après étude des

48. Des fonds spéciaux permettent cependant un certain niveau de prise en charge hors remboursement.

49. Source : G. de Pourville, « L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats », 2013, http://www.ces-asso.org/sites/default/files/Contrats_de_partage_des_risques.pdf

50. R. Launois *et al.*, « Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament », http://www.reesfrance.com/IMG/pdf/140410_Contrats_d_acces_au_marche_remboursable_vRees_-FIG10_-.pdf

51. En Europe et donc en France, l'indication a été maintenue par l'EMA (European Medicine Agency).

résultats des études complémentaires qui avaient été prévues et demandées lors de l'autorisation initiale obtenue en 2008 dans le cadre de la procédure d'autorisation « accélérée et prioritaire ».

B. OPTER POUR UNE RÉGULATION FAVORISANT L'ADAPTATION DES PROCESSUS

Deux interprétations peuvent découler de l'application de la théorie de la capture de la régulation. Pour certains, elle témoigne d'un abandon d'une fonction régalienne et des insuffisances de protection des citoyens au profit d'intérêts privés (v. affaires *Vioxx* aux États-Unis ou *Mediator* en France). On enregistre de fortes réactions critiques face aux projets de déremboursement ou de remboursement conditionnel à l'observance (comme pour l'apnée du sommeil en France). Une autre approche critique porte sur la bureaucratisation centrale et la solution résiderait dans la limitation des pouvoirs de l'État et une meilleure efficacité du marché. En matière de santé, la notion de pertinence milite en faveur d'une plus grande efficacité de l'adaptation des processus et des pratiques sur le terrain. Si l'informatique de santé, comme nous l'avons vu, doit être appelée à jouer un rôle croissant, l'alignement des incitations reste cependant indispensable. Ainsi, la négociation d'accord prix/volume au niveau central – comme en France – peut être interprétée comme un frein à une meilleure organisation locale et viendrait donc freiner l'adoption des « bons » comportements de prescription tenant compte à la fois de l'efficacité et des préférences individuelles des patients. Ce constat a pu servir à justifier la proposition de suppression des listes en sus et donc l'intégration du prix de thérapies ciblées dans les groupes homogènes de patients⁵². Ainsi, en oncologie, pour une même pathologie prise en charge, la coexistence de protocoles recommandés et validés par les organisations professionnelles rend compte d'écart de prix d'un facteur 20 pour des résultats quasiment identiques⁵³. L'usage de paiement par épisode de soins inciterait les prescripteurs à ne plus systématiquement prescrire le médicament le plus cher ou à justifier leurs décisions. Il a également été rappelé que dégager des marges de négociation locales peut s'avérer particulièrement efficace pour la négociation des prix (qu'il s'agisse de médicaments innovants ou de génériques). En France, les effets de la centralisation des décisions expliquant l'effet de structure sur le marché peuvent être rapprochés des critiques extrêmement dures émanant des organismes d'audit et de contrôle public (IGAS, Rapports de mission). Un tel constat ne peut que rappeler les analyses déjà produites dans les années 1980 et portant sur la juxtaposition d'un « centralisme technocratique » et d'un « bricolage local ». Pour l'auteur, ce modèle de régulation expliquait notamment les échecs des projets ambitieux, notamment dès lors que l'évolu-

52. Ou la suppression de l'autorisation de la propharmacie pour les oncologues aux États-Unis.

53. P. Bach, « Episode-Based Payment for Cancer Care : A Proposed Pilot for Medicare », *Health Aff* mars 2011, vol. 30, n° 3, p. 500-509.

tion des besoins nécessite une offre de réseau et la construction d'une masse critique performante, d'une part, et une orientation technologique impliquant le « grand public », d'autre part⁵⁴.

C. UN NOUVEAU RÔLE POUR LA DÉMOCRATIE SANITAIRE

Une participation accrue des patients à la recherche médicale visant un taux d'inclusion nettement supérieur nécessite une plus grande transparence. Il s'agit notamment de garantir que l'exploitation des données individuelles soit réalisée dans l'intérêt des patients et des futurs patients. Il s'agit de garantir la qualité des travaux entrepris et d'éviter de voir se développer des incompréhensions sur la finalité « réelle » des recherches (on pense notamment à la critique portant sur l'inflation des dépenses de marketing des laboratoires et à la dénonciation de l'existence d'essais cliniques sans valeur scientifique réelle et qui serviraient avant tout à influencer la prescription). Il s'agit donc de se prémunir contre les effets de conflits d'intérêts et le risque de dérives commerciales afin de restaurer une confiance indispensable⁵⁵. Dans le nouveau contexte, la question de l'efficacité de l'effort de recherche suppose une bonne disponibilité de l'infrastructure nécessaire à la recherche translationnelle. La confidentialité comme « point de fixation » du débat sur l'informatique de santé ne saurait masquer le caractère indispensable de ces « infrastructures », leur caractère stratégique justifiant un fort investissement. Cette question est partiellement abordée dans le débat sur « l'open data » mais ne doit pas être circonscrite aux données existantes et porter sur l'exploitation future des nouvelles données utiles à la médecine de précision. Ce point est particulièrement important si l'on considère comme probable une évolution des procédures d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles thérapies ciblées associant allègement des barrières à l'entrée initiale sur le marché et production obligatoire d'études post-AMM « contractuelles ». Le « système d'information » est d'ores et déjà indispensable pour véritablement développer la recherche translationnelle, il servira également à améliorer la pertinence des indications de la médecine de précision, et enfin, la pharmacovigilance en dépendra également. Une plus grande transparence semble donc indispensable et devrait nécessairement accompagner l'assouplissement éventuel des contraintes réglementaires. Cette transparence doit permettre dans le même temps de faciliter l'industrialisation et la valorisation des recherches. La question de la valorisation économique (et donc celle des données ainsi collectées) est une donnée nouvelle qui ne peut être comprise et abordée qu'en référence à un système de valeurs. Les notions de non-commercialisation du corps humain ou encore de « dons d'information » restent traditionnellement privilégiées en France

54. Y. Stourdzé, *Pour une poignée d'électrons : pouvoir et communication*, « Exil et redéploiement », Fayard, 1987. NB : Yves Stourdzé a été le directeur du Centre d'étude des systèmes et des technologies avancées de 1979 à 1987.

55. Que l'industrie pharmaceutique, *via* le LEEM en France, appelle de ses vœux.

et dans le monde. Dans le même temps, la mise en perspective des importants profits générés par l'industrie mais aussi, dans certains pays, par les organisations de santé peut poser problème. Or dans les systèmes de santé européens, le maintien d'un prix de marché non compatible avec la recherche d'un accès universel et qui engendrerait une exclusion croissante d'une partie des patients peut ressortir, *in fine*, comme une nouvelle source d'inégalités particulièrement inacceptable. La cancérologie est donc en première ligne. Le risque de voir des conflits internes au système est grand et peut favoriser la survenue de nouveaux « scandales sanitaires », notamment si les gouvernements sont perçus comme « capturés » par les intérêts privés, voire favorisant la « politique industrielle » aux dépens de la justice sociale et de la sécurité.

À partir de ce constat, une plus grande implication des associations de patients et de représentants de la société civile s'avère souhaitable si ce n'est indispensable face à un risque accru de défiance forte. Avec la montée en puissance de la recherche translationnelle et de la médecine de précision, la complexité des informations dépassera de très loin tout ce qui rend d'ores et déjà difficile le travail des experts : médecins, chercheurs, agences, groupes indépendants, juges. La participation des associations de patients et des représentants de la société civile doit donc être progressivement élargie aux instances de contrôle et de régulation⁵⁶. Plusieurs pays ont adapté les modalités de participation des représentants des patients : associations, patients-experts, mais aussi représentants de la société civile. Citons notamment le « Citizen Council » anglais rattaché à l'agence NICE, chargé des évaluations médico-économiques⁵⁷, composé de 30 membres. Ainsi, l'activité de NICE fait explicitement référence à des principes éthiques et moraux. Une telle démarche est consubstantielle de la mise en œuvre de l'appréciation du caractère acceptable et fondé du financement d'une innovation respectant les principes d'équité, de justice et de non-discrimination. Elle devrait permettre d'assurer une meilleure acceptabilité d'arbitrages souvent difficiles, tout en rendant lisibles les mesures de régulation prises par les gouvernements et leurs agences. Les patients et leurs représentants sont également impliqués dans la réflexion sur les thèmes de recherche médicale. L'Angleterre (avec le programme Involve et ses 30 comités, par exemple) et l'Australie sont considérées comme des pionnières tandis que le Danemark met en œuvre une participation accrue aussi bien en matière de recherche que d'organisation des soins. En France, l'introduction de la composante « éthique » dans les projets Siric a été prévue. Dans le cadre du projet Carpem, le laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale a pris la responsabilité du volet « éthique ». La participation de représentants d'associations de patients constitue sans doute une première⁵⁸.

56. C'est par exemple une revendication du CISS français qui demande à pouvoir siéger au sein du Comité économique des produits de santé. Cette requête est refusée notamment au motif que le CEPS a à connaître des secrets industriels.

57. http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/citizenscouncil/citizens_council.jsp

58. <http://www.carpem.fr/dimension-ethique>

Libre disposition au public des tests génétiques et médecine personnalisée : éléments de discussion

Henri-Corto Stoeklé

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale,
Université Paris Descartes*

Guillaume Vogt

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale,
Université Paris Descartes, Institut IMAGINE, INSERM U1163*

Marie-France Mamzer-Bruneel

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale,
Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris*

Christian Hervé

*Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale,
Université Paris Descartes*

Le 14 avril 2003, après treize ans de recherches intensives, la mobilisation de plusieurs milliers de chercheurs et un budget global estimé à 3 milliards de dollars, le projet génome humain atteint son objectif principal : établir le séquençage complet du génome humain. Aujourd'hui, l'opération ne prend que quelques heures, ne mobilise qu'un technicien et ne coûte que quelques milliers de dollars, et il est plus que probable que les prix continueront encore à chuter dans les années à venir. Par définition, le séquençage de l'ADN équivaut à déterminer la séquence en nucléotides d'un fragment d'ADN donné jusqu'au génome entier d'un individu appelé aussi « *Whole Genome Sequencing* » (WGS), à la différence du génotypage appelé aussi « *Genome Wide Association* » (GWA) ou étude d'association pangénomique qui recherche chez plusieurs individus des variants génétiques polymorphes en commun d'un SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou plusieurs nucléotides (CNV, *Copy Number Variation*, Microsatellites) potentiellement associés à des « gènes délétères », c'est-à-dire des gènes dont certains de leurs allèles associés à ces marqueurs peuvent être à l'origine de pathologies graves chez l'homme. Ces deux approches ayant un même objectif, celui d'améliorer nos connaissances sur les causes génétiques de certaines maladies, mais offrant des résultats qualitativement et quantitativement significativement différents pour un coût qui ne fait que se rapprocher financièrement, favorisent les études de WGS dans les laboratoires.

Depuis 2006, les États-Unis ont vu se développer sur leur territoire des sociétés privées comme « 23andMe » pratiquant majoritairement des études de GWA et non de WGS afin de proposer directement aux consommateurs une offre de génomique dite « personnalisée », financièrement très abordable et facile d'accès grâce à Internet, susceptible de fournir des facteurs de risques génétiques dans le cas de maladies comme le cancer. Mais, en raison de l'absence de cadre formel préexistant, cette offre s'est avérée très problématique pour le consommateur car ces informations, relatives à son état de santé, étaient directement accessibles *via* Internet, sans accompagnement par un professionnel de santé et au final globalement peu informatives sur son état de santé présent ou futur en raison de l'approche du GWA qui peu à peu a montré ses limites dans un cadre d'application à une médecine prédictive généraliste. Ainsi, le 22 novembre 2013, 23andMe s'est vu interdire par la Food and Drug Administration (FDA) la commercialisation de leur kit permettant l'analyse de données génétiques liées à la santé. Cette décision de la FDA laisse ouverte la question du moyen et du but de l'utilisation de ces techniques dans le domaine de la santé, notamment dans le champ du cancer : quels avantages concrets ont tiré les utilisateurs de ce service de dépistage génétique rétrospectif « à la carte » ? Pour quelles raisons ces pratiques ont-elles été et continuent à être interdites en France ? Enfin, si les techniques de GWA ont montré leurs limites dans le domaine de la santé *via* ces sociétés privées, est-ce qu'une utilisation médicale en routine des techniques de WGS, bien plus informatives, est envisageable en France ? Et si oui, de quelle façon ?

I. DU GWA AU « DATA BANKING »

La société 23andMe, dont le nom fait référence aux 23 paires de chromosomes chez l'homme, est une entreprise américaine basée à Mountain View en Californie aux États-Unis. Elle est spécialisée dans le secteur des biotechnologies et a été fondée en 2006 par Linda Avey et Anne Wojcicki, dont les liens d'intérêts avec le géant informatique Google sont manifestes puisqu'elle fut l'épouse de l'un de ses fondateurs. De 2007 à 2012, Google fut l'un des principaux investisseurs des quatre séries d'investissement pour le développement de son activité (**Figure 1**) qui ne serait autre que la constitution d'une biobanque financée en partie par ses consommateurs. L'entreprise fonctionne sur un modèle commercial « BtoC » (*Business to Consumer*, entreprise visant une clientèle de particuliers) et non « BtoB » (*Business to Business*, entreprise visant une clientèle d'entreprises) et propose au consommateur une analyse génétique des risques de développer une maladie et/ou de l'ascendance *via* un kit disponible uniquement sur Internet mais dont l'utilisation et la présentation des résultats se font sans l'accompagnement par un professionnel de santé (source : site internet de 23andMe) (**Figure 2**). Le prix du kit et de l'analyse génétique a diminué d'un facteur 10 depuis la mise sur le marché de leur produit, passant de 1 000 dollars en 2007 à 100 dollars en 2012 (**Figure 3**). Cette diminution a été bien entendue accélérée par la baisse des coûts de la technique. Pour cela, 23andMe utilise une puce à ADN Illumina « Human Omni Express-24 ». Cette puce de génotypage permet de détecter des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Certains de ces SNP ont été associés à des facteurs de risque ou à des groupes ethniques identifiés dans la littérature scientifique, fondement du principe du GWA. Le problème est que toutes ces études ne sont pas comparables entre elles en termes de reproductibilité car elles reposent sur de multiples restrictions qui n'ont pas toujours été explorées extensivement : groupe ethnique, pénétrance, phénotype plus ou moins homogène, biais de recrutement, gène ou non identifié (**Figure 4**) (Ducournau *et al.*, 2011), que 23andMe semble tenter de prendre en considération lors du rendu des résultats, alors que cette compréhension ne peut être envisagée que pour des professionnels. Ainsi, la comparaison entre des prévisions fondées sur l'histoire médicale et celles fournies par l'étude des SNP montre que ces derniers n'apportent guère d'information supplémentaire, ce qui pourrait remettre en cause l'utilité clinique des profils de SNP (Mihaescu, van Hoek *et al.*, 2009). Les aléas des études d'association génome entier permettent de comprendre ces limites : les gènes (parfois plus d'une centaine) ayant une association démontrée avec la maladie ne rendent généralement compte, à eux tous, que d'une faible partie de l'héritabilité de l'affection (Jordan, 2009).

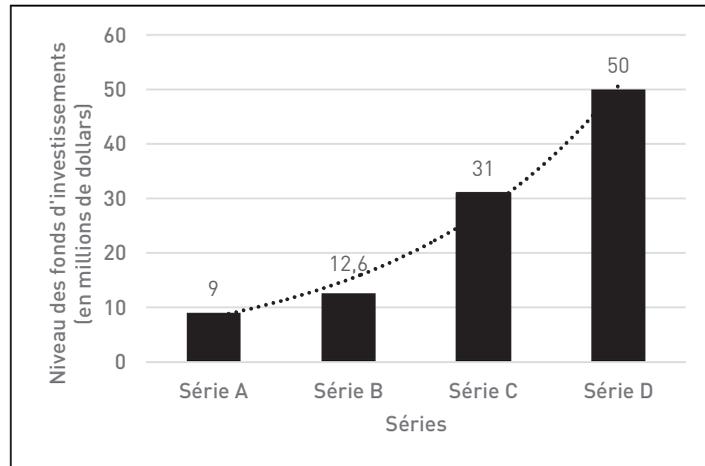


Figure 1.a

Séries	Mois/année(s)	Fonds (en millions \$)	Investisseurs
Série A	mai 2007	9	Google, Genentech, Mohr Davidow Ventures, New Enterprise Associates
Série B	juin 2009	12,5	Google, Sergey Brin
Série C (1)	nov. 2010	22	Johnson & Johnson Development Corporation, New Enterprise Associates, Google Ventures
Série C (2)	janv. 2011	9	Johnson & Johnson Development Corporation
Série D	déc. 2012	50	Google Ventures, Yuri Milner, MPM Capital, New Enterprise Associates, Sergey Brin, Anne Wojcicki

Figure 1.b

Figure 1 : a) graphique représentant l'évolution croissante des fonds d'investissement au cours du temps ; b) tableau présentant les différentes séries d'investissements, leurs dates, leurs montants ainsi que le nom des principaux investisseurs

1^{re} étape → Commande du kit uniquement en ligne. La livraison à l'international est possible.

2^e étape → Une fois le kit arrivé au domicile du client, ce dernier doit enregistrer le code-barres spécifique fourni afin que l'entreprise puisse traiter les informations par la suite.

3^e étape → Le kit permet d'effectuer un prélèvement de salive dont l'exercice exact est expliqué dans la notice. Une fois le prélèvement fait, le client doit envoyer l'échantillon à 23andme grâce à un emballage préaffranchi fourni avec le kit.

Le client a 12 mois à compter de la date d'achat pour utiliser son kit. Expédié en 1-2 jours ouvrables. Les résultats sont délivrés 3-4 semaines après réception de votre échantillon.

Figure 2 : Principe d'utilisation du kit en trois étapes explicitées sur le site internet de la société

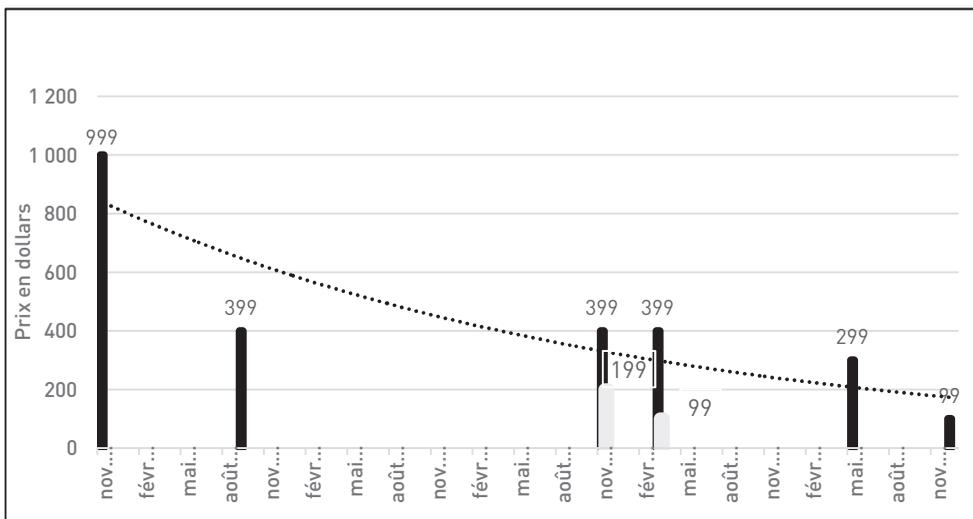


Figure 3 : Graphique représentant l'évolution du prix du kit au cours des mois et années. Novembre 2010 : 399 dollars ou 199 dollars + 5 dollars par mois (au moins un an). Mars 2011 : 399 dollars ou 99 dollars + 9 dollars par mois (au moins un an)

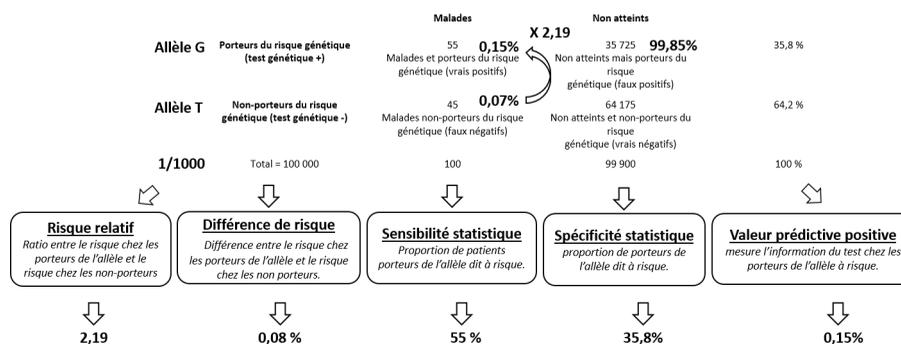


Figure 4 : Adapté à partir de Ducournau *et al.*, 2011. Exemple de maladie multifactorielle pour un scénario de 100 000 individus avec une prévalence de 1/1000. Le risque relatif des porteurs de l'allèle G est de 2.19, ce qui veut dire que les individus porteurs de l'allèle G ont deux fois plus de chance de développer la maladie, malgré une valeur prédictive seulement de 0,15 % (0,15 % des individus porteurs de l'allèle G sont malades) et une différence de risque de 0,08 % entre les individus malades porteurs de l'allèle G et les individus malades porteurs de l'allèle C

Devant l'engouement des consommateurs avec près d'un million de consommateurs américains (Jordan, 2013), dont 650 000 personnes génotypées en sept ans par la seule société 23andMe (Figure 5) et les conséquences délétères secondaires liées à des prises de décision parfois irréversibles au vu de leurs résultats par les personnes concernées mal informées (« mutilations préventives » injustifiées), la FDA, en fin 2013, a décidé d'interdire ces pratiques. Selon cette agence, la commercialisation par 23andMe de tests génétiques individuels non autorisés contrevenait à la loi fédérale en vendant des tests, dont la fiabilité n'était pas démontrée, comme des tests prédictifs de facteurs de risques médicaux, sans les avoir soumis aux règles de commercialisation répondant aux critères qualité des dispositifs médicaux (Annas *et al.*, 2014). Le 22 novembre 2013, la FDA a donc sommé 23andMe d'arrêter la commercialisation de leur kit dans l'indication de la détermination de données génétiques liées à la santé. Cinq jours seulement après l'envoi du courrier de la FDA, une Californienne, Lisa Casey, a intenté un recours collectif pour 5 millions de dollars, invoquant une publicité mensongère. En effet, comme l'a souligné le journaliste scientifique Charles Seife, ces tests génétiques « font partie d'une vaste opération de collecte d'informations réalisée à l'insu du public ». Lorsque les clients de 23andMe se connectent à leur compte, ils sont invités à remplir un questionnaire sur leur mode de vie, leurs antécédents familiaux et leur santé, ajoutant ainsi une valeur épidémiologique à leurs données génétiques, qui sont ensuite utilisées par la division recherche de la société 23andMe, sans oublier tous les autres petits questionnaires qui jalonnent le site internet durant sa navigation.

En fournissant ces informations, les clients de 23andMe contribuent à la création par la société d'une « biobanque » de grande valeur. En d'autres termes, les clients sont devenus des produits. En effet, la baisse du prix du kit à 99 dollars en décembre 2012 coïncide avec un investissement massif de plus de 50 millions de dollars (**Figures 1 et 3**) illustrant bien la volonté de la société de baisser le prix afin d'augmenter considérablement son nombre d'utilisateurs (source : www.23andme.com) pour accroître la taille de sa biobanque, laquelle pourrait susciter un intérêt considérable pour les professionnels de santé du public mais aussi du privé, en particulier les assureurs dont l'utilisation ne favoriserait probablement pas l'équité dans l'accès aux soins.

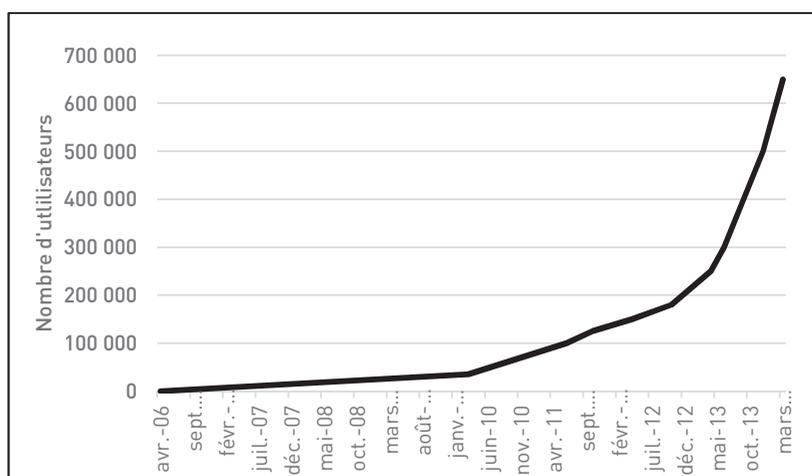


Figure 5 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'utilisateurs au cours des mois et des années. L'augmentation quasiment exponentielle du nombre d'utilisateurs coïncide avec la baisse du prix du kit à 99 dollars en novembre 2012 (Figure 3)

II. ÉLÉMENTS DE RÉGULATION DES TESTS GÉNÉTIQUES EN FRANCE

Il est indéniable que certains facteurs prédisposants dont on connaît clairement les mutations causales sont des facteurs de risque réels importants (Sobol, Narod *et al.*, 1989, Yandell, Campbell *et al.*, 1989) que certains usagers aimeraient connaître ou qui seraient utiles pour une éventuelle prise en charge thérapeutique. La majorité des informations pertinentes fournies par des sociétés comme 23andMe concernent le domaine de la cancérologie, en particulier le cancer du sein (Ducournau *et al.*, 2011). Et pour cause, rien qu'en France, près de 355 000 personnes font l'objet d'un diagnostic de cancer chaque année, soit environ 200 000 hommes et

155 000 femmes (Plan cancer 2014-2019). Cependant, à ce jour, 10 % des cancers sont déjà connus pour se développer dans un contexte de prédisposition héréditaire (Sobol, 1993 ; Guimbaud, 2005 ; Stoppa-Lyonnet et Lenoir, 2005 ; Turnbull et Hodgson, 2005), ce qui veut dire que près de 35 500 cas de cancer sont imputables à un facteur génétique majeur et se transmettent sur un mode d'hérédité mendélienne monogénique ou monofactorielle. En effet, des mutations très fiables prédisposant aux cancers les plus fréquents, tels le cancer du sein et le cancer du côlon (Eisinger *et al.*, 1998), ont été identifiées. De telles découvertes ont permis le développement de tests de prédisposition génétique au cancer dans de multiples pays comme en France, mais la loi de bioéthique restreint les indications de l'« examen des caractéristiques génétiques » d'une personne aux seules fins médicales ou de recherche scientifique, bien qu'elle ne précise pas clairement la nature des tests auxquels elle se réfère. Dans le cadre médical, ces tests « génétiques » permettent soit d'établir le diagnostic d'une maladie génétique (et le cas échéant de permettre une prise en charge de plus en plus ciblée) sans pour autant définir les caractéristiques génétiques de la personne concernée, soit de rechercher les variations d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner le développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille (**Figure 6**). Ce qui n'est pas le cas de ces tests en accès libre où des individus sains et ne présentant pas d'antécédents familiaux peuvent se faire génotyper et déterminer leur risque d'apparition de différents cancers.

Article 16-10, Code civil, alinéa 1. L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.

Article 16-13, Code civil. Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques.

Article 16-10, Code civil, alinéa 2. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révoquant sans forme et à tout moment.

Article L1131-1, Code de la santé publique, alinéa 2. Lorsqu'il est impossible de recueillir le consentement de cette personne ou, le cas échéant, de consulter la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6, la famille ou, à défaut, un de ses proches, l'examen ou l'identification peut être entrepris à des fins médicales, dans l'intérêt de la personne.

Figure 6 : Principale législation encadrant la pratique des tests génétiques en France

Ainsi, la question de nouvel encadrement spécifique aux tests génétiques en accès libre sur Internet a été évoquée par différentes instances : l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques (« L'évaluation de l'application de la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique », 20 nov. 2008), l'Agence de la biomédecine (« Le bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 », 2008) et la mission d'information sur la révision des lois bioéthiques (Rapport d'information

n° 2235 déposé le 20 janv. 2010). Elles proposent d'une part que soit inscrite dans la loi l'interdiction pour les particuliers de se prévaloir des résultats de ces tests en France, et d'autre part que l'Agence de la biomédecine soit chargée d'une veille sur les sites proposant ces tests afin d'en assurer la qualité et la validité (Ducourneau *et al.*, 2011).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

À la lumière de l'analyse des dérives dans l'utilisation de ces techniques aux États-Unis, notamment au travers de l'expérience de 23andMe, il devient nécessaire d'élaborer des règles de bonnes pratiques avant l'usage en routine de ces nouvelles technologies du séquençage à haut débit du génome humain. Dans le champ du cancer, en France, les tests génétiques sont également autorisés, après le consentement éclairé et écrit du patient, dans le cadre de recherches cliniques qui permettraient la mise en œuvre de nouvelles thérapies spécifiques à chaque tumeur, mais aussi la caractérisation de nouveaux facteurs de risque génétiques de cancer, afin d'élaborer de nouveaux tests de diagnostic génétique plus performants. En d'autres termes, ces tests favoriseraient l'essor d'une médecine plus personnalisée et mieux prédictive au cancer et une recherche biomédicale construisant des bio-banques avec les patients, mais avec un professionnel de santé les accompagnants et l'encadrement éthique d'un comité de la protection de la personne (CPP). Le problème est que demain, de grands champs pathologiques comme le cancer seront divisés en sous-champs avec des thérapies personnalisées posant l'inévitable question du coût, celle de la prise en charge du remboursement par la Sécurité sociale et les assurances, et donc celle de l'équité dans l'accès aux soins. La baisse drastique du prix et la facilité d'analyse du séquençage à haut débit dans la recherche clinique (**Figure 7**) permettront d'étendre ce diagnostic, aujourd'hui limité à une fraction de gènes, à la totalité du génome, révélant inévitablement une augmentation des incidentalomes (Kohane *et al.*, 2006), c'est-à-dire de la découverte fortuite d'autres maladies non associées directement à ce que l'on recherchait, curable ou incurable. Ainsi, un patient qui viendrait consulter pour un problème gastrique se verrait peut-être averti qu'il va développer un cancer du sein... Il devient donc urgent d'établir une régulation de l'usage de ces tests génétiques afin de déterminer dans quelles circonstances et dans quel but ces tests pourront (devront) être utilisés, et comment interpréter et restituer aux patients la quantité et la complexité des données génétiques générées, tout en assurant la meilleure protection possible pour les patients sans pour autant ralentir l'avancée des recherches médicales en France, qui bien que nos lois soient très contraignantes nous permettent d'essayer de poser les bonnes questions au bon moment, avant un procès ou une souffrance humaine.

Dans ce contexte, il devient urgent de s'intéresser aux conséquences futures de l'utilisation de ces technologies pour le développement d'une médecine personnalisée appliquée au cancer en France. Une première contribution à de telles recommandations viserait à documenter les éléments éthiques à prendre en compte pour garantir la meilleure protection possible des personnes humaines s'y prêtant. Une recherche qui s'articulerait autour de deux axes : 1) les conditions de l'utilisation des tests, et 2) l'interprétation des données génétiques, et ce, en gardant en perspective la protection des patients. Pour cela, il faudrait réaliser dans un premier temps une recherche qualitative exploratoire par plusieurs séries d'entretiens semi-directifs auprès de plusieurs personnalités impliquées à chacun des niveaux de responsabilité (médecins, scientifiques, juristes, philosophes, économistes, assureurs, politiques et représentants d'associations de patients atteints de cancer), afin de dégager les éléments pertinents pour l'élaboration d'un questionnaire destiné à une consultation citoyenne nationale pour la protection des patients (**Figure 8**). Une approche éthique de la médecine personnalisée appliquée au cancer qui permettrait d'ouvrir un nouveau champ de réflexion sur des règles de bonnes pratiques dans la recherche clinique, dans le but final de l'équité d'accès aux soins du patient.

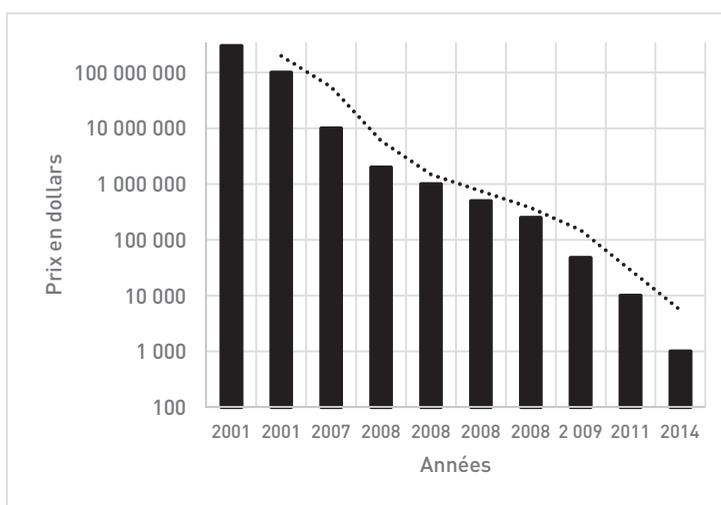


Figure 7 : Graphique représentant l'évolution du prix séquençage par génome humain en dollars depuis 2001 jusqu'à aujourd'hui. Sources NHGRI

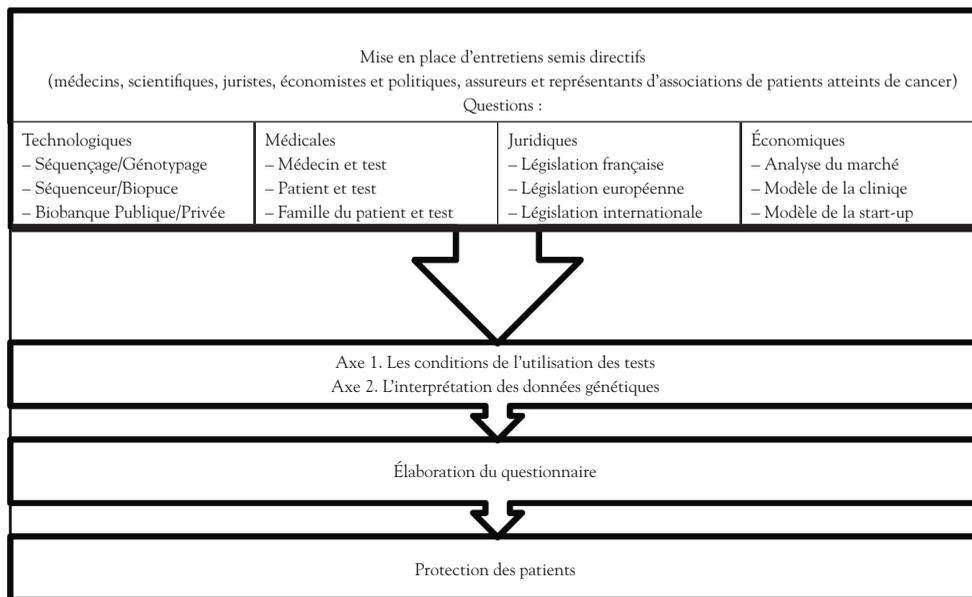


Figure 8 : Tableau de bord de l'approche éthique souhaitée

RÉFÉRENCES

- <https://www.23andme.com/>
<https://www.genome.gov/>
 Loi n° 2011-814 du 7 juill. 2011 relative à la bioéthique.
 Plan cancer 2014-2019.
 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, p. 95-102.
 EISINGER F., SOBOL H., SERIN D., WHORTON J., « Hereditary breast cancer, circa 1750 », *Lancet* 1998a, 351, p. 1366.
 INSERM – Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Tests génétiques : Questions scientifiques, médicales et sociétales », 2008.
 GUIMBAUD R., « Indications and role of genetic counselling for cancer predisposition », *Gastroenterol Clin Biol* 2005, 29(6-7), p. 711-714.
 JORDAN B., « The decline of genome-wide association studies », *Med Sci (Paris)* 2009, 25(5), p. 537-539.
 JORDAN B., « A surprising commercial success », *Med Sci (Paris)* 2013, 29(12), p. 1167-1170.

KOHANE I. S., MASYS D. R., ALTMAN R. B., « The incidentalome : a threat to genomic medicine », *JAMA* 2006, 296(2), p. 212-5.

MARUSYK A., *et al.*, « Intra-tumour heterogeneity : a looking glass for cancer ? », *Nat Rev Cancer* 2012, 12(5), p. 323-334.

MIHAESCU R., *et al.*, « Evaluation of risk prediction updates from commercial genome-wide scans », *Genet Med* 2009, 11(8), p. 588-594.

SOBOL H., « Heredity and cancers », *Rev Prat* 1993, 43(4), p. 480-486.

SOBOL H., *et al.*, « Hereditary medullary thyroid carcinoma : genetic annalysis of three related syndromes. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine », *Henry Ford Hosp Med* 1989, J 37(3-4), p. 109-111.

STOPPA-LYONNET D., LENOIR G., « Cancer genetic predisposition : current events and perspectives 2005 », *Med Sci (Paris)* 2005, 21(11), p. 962-968.

TURNBULL C., HODGSON S., « Genetic predisposition to cancer », *Clin Med* 2005, 5(5), p. 491-498.

YANDELL D. W., *et al.*, « Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene : their application to genetic counseling », *N Engl J Med* 1989, 321(25), p. 1689-1695.

Médecine personnalisée : de la délimitation entre le soin et la recherche

Bénédicte Bevière-Boyer¹

*Maître de conférences-HDR à l'Université de Paris VIII,
Membre de IODE (UMR CNRS n° 6262²)*

Résumé : La distinction traditionnelle entre la recherche et le soin se révèle peu à peu inadaptée dans le cadre de la médecine stratifiée limitée à de petits groupes de patients puis lors de la médecine personnalisée de précision susceptible d'intervenir sur un seul individu. Un nouveau paradigme d'une relation médicale se dessine et nécessite de nouvelles qualifications juridiques.

Mots clés : médecine personnalisée, médecine stratifiée, médecine de précision, soin, recherche, relation médicale, suivi.

« Pendant des siècles, la médecine s'est préoccupée de soigner. Aujourd'hui, elle s'est donné comme but ultime de prévenir la maladie plutôt que d'avoir à la guérir. Pour y parvenir, il faut la prédire³. »

1. benedictebeviere@hotmail.com Les liens internet de cet article ont été consultés en avril 2014.

2. <http://www.univ-paris8.fr/EA-1581-Droit-medical-et-de-la>

3. Comité consultatif national d'éthique (CCNE), Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal, n° 5, 13 mai 1985, <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis005.pdf>

Les progrès dans les domaines de la génétique, de la génomique, des biotechnologies, de la bio-informatique, de l'imagerie, de l'utilisation des données personnelles (Big Data), de la thérapie génique, de la pharmaco-génomique, etc.⁴, bouleversent de manière significative la pratique de la médecine, « science ayant pour objet la santé ; l'art de prévenir et de traiter les maladies⁵ ». La relation médicale classique, personnalisée, tenant au colloque singulier entre le patient et le praticien, se transforme en raison du développement croissant des sciences et des techniques. En découle une autre forme de médecine personnalisée⁶ se concentrant sur une connaissance sans cesse plus fine de l'individu au niveau de sa génétique et de son environnement. La personne est davantage appréhendée par son identité biologique et physique unique, identifiable par des caractéristiques qui lui sont propres, distincte des autres individus⁷.

Cette appréhension de la singularité du patient offre un champ plus élargi d'investigations spécifiques ayant des objectifs prédictifs, préventifs, curatifs plus efficaces. Le développement croissant de la médecine stratifiée est généré par la constitution de sous-groupes de patients en considération de leurs biomarqueurs assez proches, répondant de manière à peu près similaire à des actions thérapeutiques plus ciblées. Peu à peu, l'identité physique, mentale, biologique, génétique propre à chaque patient tend à se préciser. Elle pourrait donner lieu à la mise en place d'une médecine unique, personnalisée à chaque personne appréhendée par les quatre P : « prédictif, préventif, personnalisé et participatif ». Le paradigme classique de la relation de soins tendrait alors à être substitué par une relation médicale spécifique de l'individu, générée par un suivi pendant toute son existence. Cette nouvelle approche, en cours de constitution, va engendrer des transformations concernant la distinction juridique entre le soin et la recherche qui risque, corrélativement, de se révéler inadaptée. Le degré de personnalisation sera tel que la qualification classique de soins est susceptible d'être discutée. Il en est de même pour la recherche telle qu'elle est définie actuellement. Ces incertitudes

4. Des techniques de séquençage, du stockage, de la chimie combinatoire, du criblage à haut débit, du diagnostic moléculaire, etc. Sur ces différentes notions : OPECST, Rapport du 14 oct. 1999, *Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*, présenté par M. F. Sérusclat : <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0201.pdf>

5. Dictionnaire de l'Académie française : nom féminin XII^e siècle, *medicine*, emprunté du latin *medicina*, « art du médecin ; remède » : <http://atilf.atilf.fr/academie9.htm>

6. Il ne sera pas fait état dans cet article de la difficulté de la délimitation de la médecine personnalisée qui a plusieurs appréhensions possibles. Sur cet aspect : Rapport Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) n° 1724, Assemblée nationale, n° 306, Sénat, 22 janv. 2014, *Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*, par A. Claeys et J.-S. Viatte, p. 14.

http://www.senat.fr/fileadmin/Fichiers/Images/opepst/auditions_publics/rapport_1724_medicine_perso_provisoire.pdf ; European Science Foundation, rapport oct. 2012, p. 14 : http://www.esf.org/uploads/media/Personalised_Medicine.pdf

7. Les champs d'intervention de la médecine personnalisée sont notamment : le cancer, les maladies rares telles que la drépanocytose, la sclérose latérale amyotrophique, la mucoviscidose, la progéria, les maladies cardiovasculaires, les vaccinations, les maladies virales chroniques comme l'hépatite B ou le VIH, le diabète.

sont sources de risques pour les professionnels de la santé, astreints à des obligations et à des responsabilités juridiques différentes selon qu'ils se placent dans des relations de soins ou de recherches. La pertinence de la distinction entre le soin et la recherche doit alors être appréciée au regard des développements de la médecine personnalisée au stade précurseur de la stratification générée par sous-groupes de patients (I) et au stade de la médecine de précision au sens strict, limitée à une seule personne (II).

I. LA DISTINCTION JURIDIQUE ENTRE LE SOIN ET LA RECHERCHE ENCORE PERTINENTE DANS LE CADRE PRÉCURSEUR DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE STRATIFIÉE

Bien que la médecine stratifiée constitue une nouvelle forme de pratique permettant une relative individualisation des patients en raison des sous-groupes stratifiés les regroupant, force est de constater que la distinction classique entre la recherche et le soin peut être maintenue (A). Toutefois, cette évolution de la pratique médicale nécessite des adaptations (B).

A. LE MAINTIEN DE LA DISTINCTION CLASSIQUE JUSTIFIÉ PAR UN STADE DE RECHERCHES PUIS DE SOINS

Une des questions fondamentales qui se pose est de savoir si la médecine stratifiée doit être appréhendée comme une activité de recherche ou de soin. Cette question est délicate dans la mesure où il n'existe pas de définitions précises. Généralement, la définition donnée à la médecine stratifiée se fonde sur le soin, à savoir « adapter le médicament au mécanisme de la maladie préalablement identifiée à partir de l'analyse du génome⁸ » ou encore « trouver les molécules soignantes les plus appropriées et donc aboutir à une plus grande efficacité médicale avec un taux d'échec limité⁹ ». Elle permet de mieux cibler les traitements en leur donnant une plus grande efficacité, de réduire les effets secondaires et d'éviter la prescription de médicaments inadaptés, inutiles, inopérants pour certains patients¹⁰.

8. Séance commune Académie des sciences et Académie nationale de médecine organisée par Hugues de Thé et Guy Leverger, 23 avr. 2013, Académie des sciences : http://www.academie-sciences.fr/activite/conf/interacad_230413.pdf

9. OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv. 2014, p. 14.

10. Au-delà même de l'efficacité thérapeutique ciblée, permettant d'éviter de délivrer des traitements inadaptés à des patients, il est aussi possible d'envisager les conséquences économiques que cela peut engendrer dans la mesure où seuls les médicaments efficaces sont prescrits. Ceci permet de rationaliser les dépenses.

Au préalable, des essais cliniques sont nécessaires, particulièrement dans le domaine des outils du diagnostic moléculaire (biomarqueurs) par l'intermédiaire de nouvelles technologies de détection et d'amplification¹¹. Il en est de même pour la mise au point de médicaments issus de thérapies cellulaires¹². Des recherches sont notamment réalisées dans le domaine des stratégies ciblées¹³. La phase des essais préalables existe donc bien dans le domaine de la médecine stratifiée et continue de constituer la condition *sine qua non* de la mise au point de nouvelles thérapeutiques permettant de développer une médecine plus ciblée en considération des marqueurs des patients¹⁴. Cet aspect est déterminant et constitue le pan essentiel de la recherche et du développement des industries pharmaceutiques de ces prochaines années¹⁵.

Le maintien du *distinguo* classique entre la recherche et le soin a pour conséquence juridique l'application des articles L. 1121-1 à L. 1126-1 du Code de la santé publique portant sur les recherches biomédicales et les articles L. 1110-1 à L. 1115-2 du Code de la santé publique concernant les droits des personnes malades et des usagers du système de santé. En résultent des régimes juridiques différenciés pour la recherche et le soin et donc des obligations et des responsabilités distinctes. Ce maintien de la dichotomie classique entre la recherche et le soin doit toutefois s'accompagner d'adaptations justifiées par les spécificités de la stratification.

B. LA NÉCESSITÉ D'UNE ADAPTATION JURIDIQUE CONCERNANT LES NOTIONS DE RECHERCHE ET DE MÉDECINE STRATIFIÉE

Si la distinction classique entre la recherche¹⁶ et le soin perdure encore pendant cette période de transition constituée par la médecine stratifiée, s'amorcent déjà de nouvelles problématiques majeures comme la nécessité de repenser notre modèle

11. <http://www.cooperation-sante.fr/html/colloque/conf-18-10-2012/medecine-personnalisee.pdf>

12. Pour des précisions sur les recherches réalisées dans ce domaine en France : OPECTS, Rapport du 22 janv. 2014, p. 40.

13. J.-P. Moatti, « Médecine dite personnalisée : leçon économiste pour la recherche sur le VIH », ANRS : www.anrs.fr/content/download/4833/26961/file/JP%20MOATTI.pdf

14. Par exemple, le premier traitement issu de la médecine personnalisée a été introduit par le laboratoire pharmaceutique Roche. Il s'agit de l'herceptine dans le domaine du cancer du sein. Un test génétique permet d'identifier les patients pour lesquels ce traitement est bénéfique. OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p. 14.

15. Ceci est d'autant plus essentiel que le rapport de l'OPECTS du 13 févr. 2013 sur la médecine personnalisée mentionne une « baisse de l'innovation et de bénéfices pour l'industrie pharmaceutique, car la plupart des médicaments les plus vendeurs tombent ou tomberont dans le domaine public à court ou à moyen terme... En termes de recherche et de développement de nouveaux marchés, l'avènement de la médecine personnalisée semble bénéfique », p. 25.

16. Pour un exposé des différentes recherches réalisées actuellement dans le domaine de la médecine personnalisée : OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p. 48 s. ; OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 13 févr. 2013, p. 21 s.

d'essais cliniques et d'évaluation du médicament légitimée par le besoin d'« absorber l'arrivée de 90 nouvelles molécules en cancérologie dans les cinq ans qui viennent, ciblées sur des petites populations de patients¹⁷ ». La médecine stratifiée justifie une recherche, elle aussi stratifiée, limitant le nombre de sujets d'essais. Cette nouvelle stratégie de recherche implique des adaptations concernant les modalités de réalisation, motivées par l'apparition de techniques sans cesse plus performantes, d'outils d'analyse d'autant plus efficaces qu'ils sont plus rapides. Elle permet l'obtention de résultats ciblés pour de petits groupes de sujets. Ces mutations, aussi bien dans le domaine de la recherche que de la médecine stratifiée, pourraient s'accompagner de réformes juridiques. Les essais s'orientent peu à peu vers un objectif plus médical qu'expérimental puisque les sujets d'essais sont sélectionnés en raison de leurs caractéristiques spécifiques, particulièrement leurs biomarqueurs. Par exemple, les nouvelles molécules de thérapie génique, en cours d'essai, sont ciblées par rapport aux caractéristiques de groupes restreints de patients. La frontière entre la médecine et la recherche devient ainsi de plus en plus ténue et floue, ce qui peut déjà amorcer des incertitudes quant aux qualifications juridiques à adopter.

À ce stade se pose, par exemple, la question du contenu de l'information à donner au sujet de recherche quant à sa participation à un projet d'essai, notamment concernant l'objectif de l'essai, les bénéfices attendus, les alternatives médicales¹⁸. Participer à un essai de thérapie ciblée est certes encore de la recherche, mais s'oriente de plus en plus vers le soin. Les bénéfices pour le patient s'en trouvent par conséquent accrus, même s'il existe toujours des incertitudes consécutives à toute recherche. Corrélativement, le consentement de la personne est d'autant plus difficile à qualifier qu'il correspond à une sorte d'intermédiaire entre l'accord à la recherche et celui à la médecine stratifiée. Les comités de protection des personnes (CPP¹⁹) risquent d'être confrontés à des difficultés croissantes en matière d'appréhension des essais, concernant leurs qualifications et leurs délimitations, particulièrement à l'égard de « l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé²⁰ ».

Au-delà même des difficultés inhérentes à la médecine personnalisée stratifiée, qui constitue une étape transitoire vers la médecine de précision, d'autres vont progressivement apparaître lors du développement d'une médecine de pointe basée sur un seul individu. La distinction juridique classique entre le soin et la recherche, déjà mise à mal lors de la médecine stratifiée, risque d'être remise en cause en raison de l'inadaptation de ces notions à l'égard des nouveaux déploiements de la médecine personnalisée.

17. Pr A. Buzyn, hématologue, présidente de l'INCa, audition publique du 25 juin 2013, OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p. 44.

18. CSP, art. L. 1122-1.

19. En vertu de l'art. L. 1121-4 du CSP, une recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du CPP.

20. CSP, art. L. 1123-7.

II. LA DISTINCTION JURIDIQUE ENTRE LE SOIN ET LA RECHERCHE INADAPTÉE DANS LE CADRE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DE PRÉCISION

« Une nouvelle manière de penser est nécessaire si l'humanité veut survivre²¹. »

La médecine personnalisée, grâce au développement accéléré des techniques de pointe et des procédés nouveaux d'analyses biologiques, tend à devenir une médecine de haute précision dont la cible unique est le patient placé au cœur du dispositif. Cet objectif d'une médecine sur mesure est d'autant plus justifié que la personne n'est plus uniquement prise en considération compte tenu de sa maladie mais plus globalement en fonction de ses caractéristiques biologiques, génétiques, de son environnement, de ses comportements et de sa responsabilisation accrue quant à la prévention et aux traitements. Cette nouvelle appréhension²² est mise en exergue par les quatre P (« prédictive, préventive, personnalisée, participative²³ »). Elle intervient en aval pour une meilleure connaissance de la personne (aspect prédictif) et au stade du développement de la maladie (actions prédictives, préventives, diagnostiques²⁴ et thérapeutiques). Elle mène à un changement des paradigmes actuels de la médecine et la recherche. Ces qualifications devenant inefficaces, il convient de relever le nouveau paradigme de la relation médicale de précision (A), nécessitant une appréhension juridique spécifique (B).

A. L'INADAPTATION DES QUALIFICATIONS CLASSIQUES DE SOIN ET DE RECHERCHE NÉCESSITANT LA RECONNAISSANCE D'UN NOUVEAU PARADIGME DE LA RELATION MÉDICALE DE PRÉCISION

La médecine personnalisée de précision ne prend pas en considération uniquement le patient, mais la personne dans sa globalité. La qualification classique des soins n'est plus appropriée car trop restrictive. Il en est de même du profil génétique ou des marqueurs d'un individu qui, à première vue, pourraient trop rapidement conduire

21. A. Einstein.

22. European Science Foundation, rapport oct. 2012 : http://www.esf.org/uploads/media/Personalised_Medicine.pdf : « Personalised medicine is a new approach to classifying, understanding, treating and preventing disease based on data and information on individual biological and environmental differences » (p. 7).

23. Le patient est actif dans la délivrance des informations sur son histoire lors des actions de prévention afin de limiter, de freiner le développement de la maladie, de modifier son environnement susceptible d'accroître l'apparition de la pathologie, etc.

24. Permettant d'identifier l'apparition de la maladie dès le premier stade de son développement, envisager le traitement spécifique compte tenu du profil génétique, le dispenser au bon moment pour une action curative performante et optimale.

à des approches déterministes²⁵. En fait, la personne doit être appréhendée dans un environnement beaucoup plus large que son seul aspect biologique, génétique, physique et médical²⁶. Elle doit aussi être appréciée en considération de facteurs environnementaux. Ceci laisse une place importante à l'épigénétique²⁷, fortement liée à l'histoire de vie de l'individu et de ses aïeux, à son contexte personnel (anxiété, stress), à son lieu d'existence (ville ou campagne), à ses habitudes alimentaires, etc. Le profilage génétique n'est donc pas suffisant pour décrypter à lui seul, en fonction des déterminants individuels de santé, les prédispositions d'une personne. Sa prise en compte globale est nécessaire, le plus tôt possible, dès son plus jeune âge²⁸. Un suivi régulier pendant l'existence de l'individu permet d'appréhender ses susceptibilités²⁹ à certaines pathologies. Cet aspect prédictif est essentiel puisqu'il pose les bases d'un nouveau paradigme de la relation médicale. Cette dernière n'est plus seulement limitée aux soins. Elle s'avère plus large puisqu'elle embrasse la prédiction, la prévention, la détection de signes avant-coureurs du développement d'une maladie, le traitement personnalisé en considération de l'identité génétique de la personne, de son environnement général, etc. La personne, au centre de ce processus continu d'attentions et d'actions, tend alors à être de plus en plus active, participative, coopérative et responsable³⁰. Elle devient l'élément clé des actions de prédiction, de prévention, de diagnostic et de traitement.

Cette nouvelle appréhension de la relation médicale globale, qui se concentre sur une seule personne, bouleverse la différenciation classique entre le soin et la recherche, qui devient insuffisante puisque toutes les actions, quelle que soit leur nature (prédictive, préventive, diagnostique, curative), convergent vers un seul individu. La notion classique de recherche, telle qu'elle est définie par l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique, « organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales », n'est plus adaptée dans le cadre de la médecine de précision puisqu'elle ne prend plus appui sur une multiplicité de sujets de recherches ou du moins sur des groupes stratifiés de personnes. Sa finalité n'est plus le développement

25. Séance commune Académie des sciences et Académie nationale de médecine organisée par Hugues de Thé et Guy Leverger, 23 avr. 2013, préc.

26. Il est de plus en plus fait état d'une objectivation de la personne à travers la pratique médicale. Le corps du patient est davantage appréhendé que l'individu dans son individualité et sa singularité. Cette vision restrictive n'est pas respectueuse de la dignité de la personne.

27. Sur la notion, voir la contribution dans cet ouvrage de N. Belrhomari, « Épigénétique et médecine personnalisée : la liberté de choix du patient ». Sur la question, v. aussi : <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique> ; <http://www.nationalgeographic.fr/4114-epigenetique-heredite-genes/page/2/> http://www.lemonde.fr/sciences/article/2014/02/17/les-secrets-de-l-heredite-epigenetique_4368151_1650684.html

28. Reste à savoir s'il est réellement possible, en l'état actuel de la législation, de pouvoir utiliser les données issues du diagnostic prénatal ou du diagnostic préimplantatoire dont les objectifs sont ciblés et limités. Sont posées de nouvelles problématiques telles que l'exploitation des données dans le cadre de la médecine personnalisée ainsi que la confidentialité de celle-ci.

29. Dans ce sens, A. Kahn, OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p. 16.

30. Sur la question de la responsabilisation croissante des personnes : OPECTS, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv. 2014, p. 67.

des connaissances biologiques ou médicales de l'être humain pris dans un sens général. Elle se focalise sur l'état de santé et la qualité de vie d'un seul individu. Cette approche de la médecine de précision s'organise donc par la mise en place de stratégies de suivis, de prédictions, de préventions, de diagnostics, de soins adaptés en considération de la spécificité des individus. La recherche et le soin se mêlent pour laisser place au concept de relation médicale personnalisée, qui suppose une attention permanente portée à l'individu de sa naissance jusqu'à sa mort. Cette surveillance, s'appuyant sur l'état physique et mental, les données génétiques, l'épigénétique, l'environnement de chaque individu, devient singulière. Elle évolue sans cesse en considération des transformations des données de la personne. Les stratégies de détections, de diagnostics, de soins, de suivis tiennent compte de l'ensemble des données concernant la personne qui n'est plus appréhendée uniquement physiquement et biologiquement, mais aussi compte tenu de son cadre de vie, de ses habitudes alimentaires, de ses états de stress, d'angoisse, etc. La médecine personnalisée devient alors une médecine « sur mesure » où la prise en charge de la personne est sans cesse adaptée en raison de ses caractéristiques et de ses spécificités. Cette approche, déjà amorcée par la médecine stratifiée, devrait rapidement se développer en raison des évolutions générées par les progrès techniques et scientifiques et des nouvelles formes de recherches orientées vers les données de santé.

La recherche n'est pas, pour autant, remise en question puisqu'elle se place au centre de l'évolution de l'homme. Elle s'oriente davantage vers la mise en œuvre des techniques³¹ scientifiques, médicales et autres permettant des observations, des appréhensions et des analyses de précision. Elle tend à privilégier la mise au point de stratégies, de méthodes extrêmement ciblées. Elle devient pluridisciplinaire, puisque de multiples compétences sont nécessaires que ce soit au niveau de la biologie, de la génétique, des techniques, de la psychologie, de l'anthropologie, de la sociologique, de l'éthique, des statistiques, etc.³². En cela, la recherche devient un outil de la relation médicale personnalisée plus qu'un préalable comme dans le cas de la médecine stratifiée. Elle nécessite, par conséquent, de nouvelles appréhensions juridiques concernant sa définition et sa mise en œuvre, le dispositif actuel, tel qu'énoncé par les articles L. 1121-1 à L. 1126-11 du Code de la santé publique, se révélant inadapté. Cette nécessité de réformer le droit est d'autant plus nécessaire que le nouveau paradigme de la relation médicale de précision doit lui aussi faire l'objet d'une reconnaissance juridique adéquate.

31. Pour des développements sur la recherche sur les nouvelles technologies : OPECST, Rapport Médecine personnalisée, 22 janv 2014, p. 84.

32. Dans le sens de l'intervention d'un tiers expert dans le colloque singulier du médecin/patient : OPECST, Rapport Médecine personnalisée, 13 févr. 2013, p. 14. Il est fait référence notamment aux experts susceptibles d'appréhender les marqueurs biologiques ; rapport du 22 janv. 2014, p. 65. Sur la question du décloisonnement entre les disciplines scientifiques : p. 75.

B. LA NÉCESSITÉ D'UNE RECONNAISSANCE JURIDIQUE ADÉQUATE DU NOUVEAU PARADIGME DE LA RELATION MÉDICALE DE PRÉCISION

Le titre premier du livre premier du Code de la santé publique, portant sur la « Protection des personnes en matière de santé », est intitulé « Droits des personnes malades et des usagers du système de santé ». Il se focalise uniquement sur les patients. Or, le nouveau paradigme de la relation médicale de précision va plus loin puisqu'il appréhende la personne dans sa globalité, autant en tant que personne potentiellement malade que patient. Dès lors, le paradigme juridique classique, tel qu'il est envisagé par les articles L. 1110-1 et suivants du Code de la santé publique, ne paraît plus adapté à la médecine personnalisée de précision en cours de constitution. Ceci nécessite, de la part du législateur, une attention toute particulière compte tenu de l'évolution des nouvelles pratiques dans le domaine médical. À cet égard, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECTS³³) est particulièrement actif puisqu'il a initié divers rapports portant directement ou indirectement sur les évolutions de la médecine personnalisée. Il en est ainsi notamment du rapport du 14 octobre 1999, *Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*³⁴, du rapport du 13 février 2013, *Étude de la faisabilité de la saisine – Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée*³⁵ et du rapport du 22 janvier 2014, *Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*³⁶. Ces travaux témoignent de l'attention des parlementaires à l'égard des transformations actuelles de la pratique médicale et des réflexions engagées pour se préparer progressivement à des réformes juridiques dans ce domaine. La relation médicale de précision nécessitera notamment la mise en place de nouvelles dispositions concernant la prédiction, la prévention, le diagnostic, le traitement de chaque personne prise individuellement dans un accompagnement de vie. En la matière, outre le soin, largement organisé par le Code de la santé publique, d'autres notions sont déjà initiées telles que, par exemple, l'examen des caractéristiques génétiques³⁷, la prévention³⁸, l'éducation thérapeutique³⁹, la qualité de prise en charge⁴⁰, la qualité de vie⁴¹, notions ayant un lien direct avec la médecine personnalisée. Elles devront être adaptées, dans un premier temps, aux évolutions de la médecine stratifiée puis, ensuite, à celles de la médecine de précision.

33. <http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opekst-index.asp>

34. Présenté par M. F. Sérusclat : <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0201.pdf>

35. Présenté par A. Claeys et J.-S. Vialatte : http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oechst/faisabilite_medecine_personnalisee.pdf

36. Présenté par A. Claeys et J.-S. Vialatte : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-off/i1724.pdf>

37. CSP, art. L. 1131-1 à L. 1133-10.

38. CSP, art. L. 1110-1, L. 110-3, L. 110-4, L. 1111-2.

39. CSP, art. L. 1161-1 à L. 1161-6.

40. CSP, art. L. 1112-2, L. 1112-3.

41. CSP, art. L. 1161-1.

D'autres dispositions devront être initiées notamment au regard du suivi général de la personne durant toute son existence. À cet égard, des enjeux fondamentaux se dessinent en matière de santé publique, d'assurance maladie⁴² et d'assurances complémentaires⁴³. Des contraintes importantes pourraient apparaître, incitant chaque individu à se responsabiliser en adoptant des comportements « adéquats » en considération de son profil de santé. La pression étatique, sociale, familiale pourrait devenir très forte. L'édition de règles sera malaisée puisqu'il n'est pas évident que les personnes acceptent une surveillance constante de leur état physique et mental ainsi que de leurs conditions d'existence (environnement), qui, dans une certaine mesure, pourrait constituer une atteinte à leur liberté d'agir. Il n'est pas certain non plus que tous les individus souhaitent connaître les informations les concernant visant à initier une relation médicale dans la durée qui risque d'être angoissante et difficile à intégrer et à gérer. Le droit actuel respecte la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic suite à un examen des caractéristiques génétiques⁴⁴. Il en est de même, plus généralement dans le cadre du soin, du souhait d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic⁴⁵. Reste à savoir s'il en sera de même concernant la connaissance des données personnelles concernant le devenir de santé dans le cadre d'une relation médicale de précision.

Outre une nécessaire réorganisation juridique d'un accompagnement médical de vie dans le cadre d'une médecine personnalisée, le législateur devra aussi envisager diverses mesures en matière d'organisation du système de santé qui, outre les aspects préventifs et curatifs, devra de plus en plus intégrer le prédictif et l'action participative des personnes concernant leur santé. La formation des professionnels de santé devra être adaptée et renforcée⁴⁶. L'accessibilité aux différents moyens de la médecine personnalisée devra pouvoir être possible pour l'ensemble des citoyens, au risque de mettre en péril le droit à la santé⁴⁷ et le principe du droit fondamental à la protection de la santé⁴⁸ par des discriminations tenant à l'accès à la médecine de précision. Cet objectif sera malaisé à atteindre en raison des coûts générés par ce nouveau type de pratique médicale. Toutefois, la diminution rapide des

42. Selon le rapport de l'OPECST du 13 févr. 2013, Mme H. Gaumont-Prat précise « qu'il est probable qu'à l'avenir les systèmes de santé ne paieront plus pour des médicaments mais pour des résultats », p. 32. Par ailleurs, ce même rapport précise que « la tentation de lier l'assurance maladie au comportement du patient sera forte : le risque de remise en cause de la médecine de solidarité entre les bien portants et les malades augmentera », p. 34.

43. Selon le rapport de l'OPECTS du 22 janv. 2014 sur la médecine personnalisée, « à l'étranger avec les assurances privées qui personnalisent la tarification du risque et évoluent en fonction du risque et de l'observance du traitement par le malade », p. 67.

44. CSP, art. L. 1131-1-2.

45. CSP, art. L. 1111-2.

46. Sur cette nécessité : OPECST, Rapport du 22 janv 2014, p. 69 s.

47. La chambre sociale de la Cour de cassation, le 29 juin 2011, a ainsi précisé que « le droit à la santé... est au nombre des exigences constitutionnelles », *D.* 2011. 1830 ; *Soc.* 31 janv. 2012, *D.* 2012. 445.

48. CSP, art. L. 1110-1.

coûts des tests génétiques⁴⁹ ouvre les perspectives d'un nouveau paradigme économique de la relation de soin personnalisée. Le suivi des personnes, donnant l'occasion d'anticiper, de mieux circonscrire les maladies et de davantage cibler les traitements efficaces, permettra la réalisation de substantielles économies de santé. Des efforts devront par ailleurs être réalisés pour des structurations territoriales et sociales adaptées, au risque de voir apparaître des inégalités d'accès à la médecine personnalisée et de créer des discriminations et des stigmatisations.

49. Selon le rapport de l'OPECST du 13 févr. 2013 sur la médecine personnalisée : « Le coût du séquençage du génome humain, et de l'ADN et de l'ARS en général, a baissé ces dernières années... Ainsi, il était de 100 millions de dollars il y a une douzaine d'années, de quelques centaines de milliers de dollars au milieu des années 2000, il est aujourd'hui inférieur à 1 000 \$ et s'apprête à descendre à 100 \$ », p. 18.



Épigénétique et médecine personnalisée, la liberté de choix du patient

Nadia Belrhomari

Docteur en droit,

*Membre associée du laboratoire Sources du droit, institutions
et Europe (SDIE) de l'Université Paris Est,*

*Membre associée du laboratoire Droit médical et droit de la santé
(EA1581) de l'Université Paris Lumières*

Moins de quinze ans après le décryptage complet du génome humain, les fulgurants progrès de la biologie moléculaire (mais pas seulement) ont fait émerger de nouvelles approches thérapeutiques personnalisées. Anticipant le développement de la maladie et la réponse au traitement des maladies, celles-ci promettent une prise en charge individualisée, adaptée au profil génétique de l'individu. La médecine personnalisée¹ repose en effet sur l'identification de variations génétiques qui signalent une susceptibilité individuelle à déclencher une maladie dans un environnement donné. Le calcul du surplus de risque de contracter une maladie par rapport à la population générale est ainsi son horizon.

Cette médecine sur mesure se pratique d'ores et déjà en oncologie. L'ADN tumoral du patient est prélevé, puis comparé à celui du malade. Ces deux actions permettent de cibler les gènes délétères de la tumeur qui seront ensuite traités, du moins si la personne est éligible au traitement². La médecine personnalisée, loin

1. La médecine personnalisée concerne surtout les maladies polygéniques et polyfactorielles. Il s'agit d'affections relativement communes comme le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires ou encore la maladie d'Alzheimer. Sont en revanche exclues de son champ les maladies monogéniques. Car les tests génétiques sont dans ce cas binaires, concluant avec certitude qu'une personne est atteinte ou non de la pathologie (on est donc dans le cadre d'un diagnostic positif et non dans celui d'un calcul de risques). Ce principe cependant admet des exceptions, lorsque les maladies monogéniques présentent des défauts de pénétrance. Dans ce cas, en effet, il est possible d'être porteur de l'allèle responsable de la maladie sans la déclarer.

2. Le patient est jugé éligible au traitement quand il existe un médicament ciblé qui peut agir efficacement et spécifiquement sur les cellules tumorales atteintes.

de se limiter à détecter des risques de maladies, englobe également la pharmacogénétique³.

Pour autant, le déclenchement de la pathologie détectée par le test génétique n'est pas systématique. Il est étroitement lié à l'exposition à d'autres facteurs, environnementaux et/ou comportementaux spécifiques. Si la médecine personnalisée permet donc d'établir la probabilité d'apparition d'une maladie en déterminant le profil de risque d'une personne face à cette pathologie, elle n'autorise que cela.

C'est ce que nous apprend l'épigénétique⁴ qui lie notre génotype et notre phénotype. Cette seule considération impose de penser que nos caractères dépendent de nos gènes hérités, mais aussi des marques épigénétiques portées par la chromatine⁵. Ce sont ces modulations chimiques du génome qui, opérées à chaque unité de temps par l'environnement, font de chaque homme un être vivant génétiquement instable, en constante évolution. Témoignent d'ailleurs de ce phénomène, s'il en était besoin, les résultats de plusieurs expériences menées il y a quelques années⁶.

3. La pharmacogénétique vise à prédire la façon dont une personne réagira à un médicament en fonction de son génome. L'objectif est de permettre d'adapter la délivrance de médicaments aux patients chez lesquels ils seront efficaces et non toxiques, tout en déterminant les doses optimales. Ainsi, l'abacavir (un anti-HIV) peut provoquer des réactions potentiellement mortelles d'hypersensibilité. Or, selon plusieurs études, ces réactions concernent 48 % à 61 % des patients porteurs d'un allèle HLA (anti-gène des leucocytes humains) particulier mais seulement 0 % à 4 % des patients non porteurs de cet allèle. Plusieurs pays, dont la France, recommandent donc de s'assurer que les personnes ne sont pas porteuses de cet allèle avant d'entreprendre un traitement à l'abacavir. D'autres études ont mis en relief l'utilité clinique de tester deux marqueurs génétiques pour prédire l'efficacité d'un anticoagulant majeur, la warfarine. Un site internet américain propose ainsi aux médecins de déterminer le bon dosage en fonction du génotype de leurs patients.

4. Le terme « épigénétique » a été proposé pour la première fois par Conrad Waddington dans les années 1940 comme « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits qui font apparaître le phénotype ». Mais aujourd'hui, la définition la plus courante de l'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence de l'ADN ». Pour prendre une métaphore, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture.

5. La chromatine désigne un complexe constitué par l'ADN et les protéines chromosomiques (histones et autres). C'est donc de l'ADN filiforme non concentré, présent dans les cellules eucaryotes en interphase. Autrement dit, la macromolécule d'ADN est associée à diverses protéines dont les histones qui sont organisées en nucléosomes.

La molécule d'ADN s'enroule autour de chaque nucléosome en réalisant deux tours complets et se prolonge jusqu'au nucléosome suivant par un ADN internucléosomique. On distingue l'euchromatine, décondensée, peu colorable, et l'hétérochromatine, condensée, très colorable. Seule l'euchromatine est transcrite.

6. Plusieurs expériences menées en attestent. Par exemple, celle des clones qui permettent d'apprécier cette correspondance imparfaite entre génotype et phénotype : le clone de la brebis Dolly n'était pas exactement sa copie conforme. De la même manière, le clone du chat Copycat, pourtant exactement identique au niveau génétique, diffère de son modèle originel par le phénotype au niveau du pelage.

Ces modifications épigénétiques pouvant en outre se transmettre à travers quelques générations⁷, elles font intervenir, au sein même de notre filiation, la transmission de ce que l'environnement nous fait devenir.

Si à cela nous intégrons l'aléatoire résultant des processus biologiques qui président à la création de la vie humaine, tous les éléments convergent pour penser chaque homme comme fondamentalement et génétiquement imprévisible. Une imprévisibilité qui empêche *a priori* toute possibilité de prédiction⁸, ce qui est pourtant le défi de la médecine personnalisée.

Ainsi donc, loin des débats récurrents sur l'inné et l'acquis, il existe ainsi un continuum dont résulte l'Homme et qui le façonne au fil du temps. L'Homme, en agissant sur son environnement, contribue tout autant à le modeler. Or, en l'état actuel de nos savoirs, aucune donnée scientifique – ou alors très peu – ne vient préciser les modalités de mise en œuvre de ces interactions permanentes gènes/environnement. Le juriste ne peut ignorer ce fait.

L'inférence est en effet que rien, aujourd'hui, ne garantit qu'une thérapie ciblée puisse effectivement éradiquer la pathologie à laquelle elle s'attaque puisque l'action thérapeutique menée ne peut être que ponctuelle. Elle s'inscrit dans un temps *t* et ignore par là même les effets de l'adaptation du génome à son environnement direct et indirect.

La médecine personnalisée vise pourtant à terme, non à prévenir, mais bien à prédire l'effet des médicaments, ce qui autorise une prédiction de la survenue des pathologies. Ici, l'action médicale cesse d'être réactive puisqu'il ne s'agit plus de lutter contre la maladie déclarée du patient. Elle se veut, avec la participation accrue de la personne et l'aide d'outils technologiques et informatiques, avant tout proactive.

La médecine personnalisée modifie ainsi l'approche que l'on se fait de l'efficacité médicale. Insidieusement mais certainement, celle-ci glisse de la recherche de la qualité de la survie à celle de la probabilité de survie. Jean Dausset n'a-t-il pas affirmé que si, dans le passé, à partir de la médecine curative s'est développée la médecine préventive, puis maintenant la médecine prédictive, « le chemin inverse est désormais suivi : la prédiction précède la prévention qui, elle-même,

7. Selon une étude, des femmes hollandaises enceintes lors de la famine qu'ont connue les Pays-Bas en 1944 ont mis au monde des enfants plus petits que la moyenne. Parmi ces enfants devenus adultes, les femmes ont à leur tour accouché d'enfants qui présentaient les mêmes caractéristiques que leur grand-mère maternelle : ils étaient eux aussi de plus petite taille que la moyenne, alors même que leurs mères n'avaient pas souffert de la famine. La famine vécue par la génération précédente a entraîné des modifications épigénétiques qui ont été transmises à la génération suivante. V., R. C. Painter, « Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life », *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* sept. 2008, vol. 115, p. 1243–9 (PMID 18715409).

8. Du moins sauf à développer les recherches sur les facteurs environnementaux agissant sur le génome et sur l'histoire biologique des individus.

précède le traitement⁹ » ? Dans ce cycle impérieux, le patient dispose-t-il encore de sa liberté de choix ?

La médecine personnalisée est une médecine à la carte offrant le bon médicament à la bonne personne au bon moment¹⁰. L'objectif est de cibler, non la personne dans sa globalité, mais sa pathologie, sa tumeur par exemple. Or, si nous intégrons l'épigénétique, nous savons que certains facteurs, en inactivant le gène protecteur contre la tumeur, la font apparaître. Ce n'est donc pas la mutation elle-même qui enclenche la formation de la tumeur mais bien son fonctionnement par rapport à son environnement.

Impredictibilité génétique de l'homme, probabilité d'apparition d'une pathologie : autant d'éléments qui impactent nécessairement l'autonomie de volonté de la personne. Car pour décider, il faut comprendre, ce qui nécessite une information préalable réelle. Pour le juriste en effet, la liberté de choix de la personne se confond avec l'autonomie de volonté du sujet de droit et donc son consentement à l'acte médical.

Or il existe tout un corpus législatif qui vient protéger l'autonomie de volonté de la personne humaine, support de sa dignité. En attestent, en France, les articles 16-1¹¹ et 16-3¹² du Code civil, ou encore l'article L22-1-1 du Code de la santé publique¹³. Ces règles découlent des principes fondamentaux du droit que sont notamment l'inviolabilité et l'intégrité du corps humain.

L'information médicale qui doit être transmise à la personne, objet des soins, est juridiquement encadrée. Cet encadrement résulte notamment de la mise en

9. V., J. Dausset, *10 Nobel per il futuro*, IV edizione Milano, 1996.

10. Il s'agit là du but ultime de la médecine personnalisée. Celle-ci tente actuellement d'adapter le traitement au plus près des caractéristiques individuelles d'un patient. Une telle personnalisation ne signifie cependant pas que des médicaments soient créés pour un seul individu. En fait, la médecine personnalisée se traduit, actuellement, par sa capacité à classer les individus en sous-populations selon des critères qui peuvent être la prédisposition à certaines maladies ou encore la réponse à un traitement particulier. Avec pour finalité ultime d'éviter les effets secondaires des traitements et ainsi de réduire les coûts qui y sont associés. Il n'est pas question ici d'une médecine à la carte, offrant le bon médicament à la bonne personne au bon moment. Sans doute le passage de cette médecine personnalisée à une médecine totalement prédictive dépend-il de l'état d'avancement de la recherche et de la mise au point de médicaments de plus en plus sophistiqués ainsi que de biomarqueurs.

11. Cet article dispose que « le corps humain est inviolable ».

12. Selon cet article, « il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir ».

13. Cet article dispose qu'« aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue par l'article L22-1 -1. Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur ».

pratique des articles L1111-2 du Code de la santé publique¹⁴, 7¹⁵ et 35¹⁶ du Code de déontologie médicale, ainsi que des recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information établies par la Haute Autorité de santé et homologuées par un arrêté du ministre chargé de la Santé. Le thérapeute doit ainsi fournir au patient une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Et cette information est en principe due au patient quel que soit le diagnostic ou le pronostic, que celui-ci soit grave ou non, sauf si le patient en décide autrement. La Cour de cassation voit désormais dans la violation de cette règle un préjudice d'impréparation aux conséquences du risque que le juge ne doit pas laisser sans réparation¹⁷.

Or cette obligation d'information à la charge du thérapeute dans l'exercice de la médecine personnalisée pose problème si l'on considère les phénomènes épigénétiques. Des télescopages entre la portée de cette obligation et le principe d'autonomie de volonté risquent en effet d'impacter la liberté de choix du patient à plusieurs niveaux.

14. Selon l'article L.-2 du Code de la santé publique, al. 1 : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. » Al. 2 : « Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser. » Al. 3 : « Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. » Al. 4 : « La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission. »

15. L'article 7 du Code de déontologie médicale (CSP, art. R. 4127-7) dispose que « le médecin doit écouter, examiner, conseiller ou soigner avec la même conscience toutes les personnes quels que soient leur origine, leurs mœurs et leur situation de famille, leur appartenance ou leur non-appartenance à une ethnie, une nation ou une religion déterminée, leur handicap ou leur état de santé, leur réputation ou les sentiments qu'il peut éprouver à leur égard ».

16. Aux termes de l'article 35 du Code de déontologie médicale (CSP, art. R. 4127-35), « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension ». Selon l'article 36 du même code (CSP, art. R. 4 27-36), « le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences. Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité ». Les obligations du médecin à l'égard du patient lorsque celui-ci est un mineur ou un majeur protégé sont définies à l'article 42 du Code de déontologie médicale.

17. V. Civ. 1^{re}, 23 janv. 2014, n°12-22.123.

I. IMPRÉDICTIBILITÉ GÉNÉTIQUE DE L'HOMME ET LIBERTÉ DE CHOIX DU PATIENT

La considération de l'imprédictibilité génétique de l'homme impacte en premier lieu le caractère libre que doit présenter le consentement. Peut-on en effet considérer que, dans l'intérêt des avancées scientifiques qui servent l'humanisme thérapeutique, une personne puisse effectuer un soin personnalisé sans véritablement y avoir consenti ? Le consentement porte en effet ici sur la prise en charge de la maladie, une tumeur cancéreuse par exemple, elle-même liée à des anomalies génétiques. Cette prise en charge ignore cependant l'existence de phénomènes épigénétiques et, en conséquence, les causes réelles des mutations.

Certes, le médecin qui est tenu de prodiguer à son patient des soins attentifs et diligents doit le faire conformément aux données acquises de la science¹⁸. Il demeure néanmoins que l'équipe médicale n'ignore pas, au moment où elle prodigue les soins, que le traitement est « comme inscrit dans le temps » : l'action thérapeutique menée, même à titre expérimental, ne s'attache pas à la profondeur du mal, mais seulement au mal apparent. Avec toutes les conséquences que cela implique pour le patient, objet des soins personnalisés. Même si l'action thérapeutique menée aboutit à la guérison de la tumeur, rien, compte tenu de ce que nous avons dit précédemment, ne garantit que celle-ci ne réapparaîtra pas à un autre instant, telle quelle ou sous une autre forme.

Il est vrai qu'aucune action médicale ne garantit jamais, de manière absolue, une guérison. C'est d'ailleurs pour cette raison que le médecin n'est, sauf dérogations, tenu qu'à une simple obligation de moyens. Mais au concept de soins personnalisés se rattache, du moins en raison des données actuelles de la science, un risque inhérent, non aux actes de soins eux-mêmes, mais au contexte dans lequel ces soins s'inscrivent. Un contexte qui génère par lui-même un risque d'impréparation à l'éventualité que l'épreuve thérapeutique subie par le patient soit, à terme, vaine.

Doit-on dans ces conditions néanmoins fournir cette information – corollaire du principe d'auto-détermination – au malade ? Le médecin pourrait en effet préciser son ignorance compte tenu de l'état actuel des avancées scientifiques. Mais une telle information ne risque-t-elle pas d'affecter, d'anéantir la personne prise en charge et, par ricochet, de lui causer un préjudice moral ? Un préjudice qui risque à son tour d'impacter son environnement... Le thérapeute ne se confronterait-il pas alors au devoir de bienfaisance auquel il est tenu ?

En 1950, Louis Portes disait de la relation médecin-malade qu'elle était la rencontre d'une confiance (celle du malade) et d'une conscience (celle du médecin). Mais aujourd'hui, si cette confiance n'est plus aveugle, elle génère cependant, dans

18. V., Civ. 1^{re}, 20 mars 2014, n° 13-12407, Rejet. V. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?oldAction=rechExpJuriJudi&idTexte=JURITEXT000028761364&fastReqId=2282005&fastPos=18>

le domaine spécifique de la médecine personnalisée, une information du soigné qui s'avère insidieusement mais nécessairement limitée et donc secondaire. Doit-on en déduire que le principe d'autonomie de volonté de la personne est violé et qu'en conséquence le consentement est vicié ?

Une chose est sûre : dans cette spirale infernale, le médecin se retrouve finalement pris au piège de ses propres devoirs, ceux d'information et de bienfaisance. C'est l'éternel conflit entre les devoirs de bienfaisance et d'autonomie, mais qui prend ici une couleur toute particulière, celle de l'automatisme. Tout se passe comme si notre ignorance des mécanismes qui président notre évolution avait un prix, celui de déprécier la place et le rôle de la personne, malade ou porteur sain, dans le colloque singulier médecin-patient.

La médecine personnalisée est pourtant un terrain privilégié de l'anticipation d'événements qui ne peut se passer de la participation active de la personne, objet des soins. Il y a là une anomalie, une antinomie qui se complexifie avec l'existence de plusieurs autres risques de collisions.

II. PROBABILITÉ D'APPARITION D'UNE PATHOLOGIE ET LIBERTÉ DE CHOIX DU PATIENT

Plusieurs télescopages peuvent en effet avoir lieu avec la liberté de choix du patient.

En premier lieu, la médecine prédictive se résume aujourd'hui, nous l'avons précisé, à un calcul de « surplus de risque » de contracter une maladie par rapport à la population générale qui nécessite la réalisation d'un test génétique. Deux hypothèses peuvent être envisagées : la personne accepte ou refuse l'exécution de celui-ci.

Dans le second cas (la personne refuse la réalisation du test), la question se pose de savoir si elle pourra néanmoins recourir aux soins personnalisés, alors même qu'il est impossible de déterminer son éligibilité aux soins envisagés. La problématique est identique dans le premier cas (la personne a accepté de réaliser le test), dès lors que les résultats du test ne la rendent pas éligible à une thérapie ciblée et/ou à un programme de prévention. La discrimination qui en résulterait sur le terrain de l'accès équitable aux soins semble constituer en effet une atteinte à sa liberté de choix. Par exemple, si les calculs de risque pour la sclérose en plaques s'affinent¹⁹, ils auront peu d'utilité en termes de prise en charge si aucun traitement n'est simultanément développé dans le but d'empêcher l'apparition de la maladie ou d'enrayer sa progression.

19. Certains sont déjà disponibles sur Internet.

Une autre question se pose : celle de savoir si la personne, alors même qu'elle a accepté de réaliser le test génétique, est en mesure d'appréhender, à sa juste valeur, la notion de risque qui est inhérente aux résultats de ce test. Nous l'avons dit, le déclenchement de la pathologie n'est pas systématique puisque conditionné par l'exposition à des facteurs environnementaux et/ou comportementaux spécifiques. L'inverse est tout aussi vrai : un test négatif ne garantit pas que la personne ne soit pas touchée par la maladie. Témoignent de cette réalité plusieurs études²⁰. Selon celles-ci, le calcul de prédisposition n'entraîne aucun effet psychologique particulier²¹. Aucun comportement spécifique de prévention (un changement de régime ou la pratique d'une activité sportive, par exemple) n'est en outre adopté à la suite de la réalisation d'un test de susceptibilité. Un risque supérieur à la moyenne ne suffit pas à modifier les comportements dès lors qu'il demeure faible. Autre enseignement : les personnes qui auraient besoin d'adopter des comportements sains sont démotivées par des facteurs d'ordre génétique. Ainsi, la connaissance d'un « mauvais » capital génétique générerait un relatif fatalisme qui amoindrirait l'intérêt pour des informations de prévention, ce qui aurait l'effet inverse de celui que vise précisément la médecine prédictive !

À cet effet pervers s'ajoutent d'autres considérations susceptibles d'entacher l'autonomie de volonté du patient. La réalisation d'un test génétique est un processus long et complexe qui s'articule en plusieurs étapes. Celles-ci vont du recueil et du traitement de l'échantillon d'ADN (ou d'ARN, acide ribonucléique) d'un individu jusqu'à l'interprétation et la rédaction du résultat, base du conseil génétique. Or, à chacune de ces étapes, des erreurs humaines peuvent s'introduire, affectant par là même le résultat, et donc la valeur de prédiction du test.

Un test se caractérise par deux critères indépendants du patient. Le premier est celui de sa sensibilité qui correspond à la probabilité qu'un test soit positif si le patient est porteur de la maladie. Le second critère réside dans sa spécificité, c'est-à-dire la probabilité qu'un test soit négatif si le patient est indemne de la maladie ciblée. Or, alors même que la conception d'un test est encadrée²², les critères d'exi-

20. Ces études ont été menées après qu'une entreprise, Life Length, a proposé aux consommateurs de mesurer la longueur des télomères pour estimer le temps qui leur restait à vivre.

21. Cela est particulièrement vrai lorsque les tests sont accompagnés de conseils et d'explications.

22. Les laboratoires publics comme privés de biologie médicale doivent en effet respecter les recommandations résultant du guide de bonne exécution des analyses (GBEA) de décembre 1994, réactualisé en 1999. « En France, les praticiens réalisant les tests génétiques ainsi que leurs laboratoires doivent être agréés. Ces agréments peuvent concerner la totalité des tests génétiques ou être limités à certains d'entre eux. La loi distingue l'étape de l'agrément donné par l'Agence de la biomédecine de l'autorisation qui dépend de l'Agence régionale d'hospitalisation. Concernant les trousseaux mis sur le marché, leur utilisation relève du Code de la santé publique et de ses dispositions relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur mise sur le marché est soumise à l'obtention du marquage CE. Il s'agit là uniquement des qualités techniques du test, mais non de sa validité clinique, c'est-à-dire de l'évaluation du service rendu au patient. Celui-ci doit être informé de la fiabilité et de la qualité de l'information donnée par ces tests. Le CCNE insiste bien sur le fait que leur pratique injustifiée risque de conforter l'idée illusoire d'un déterminisme génétique. »

Voir <http://www.automesure.com/library/pdf/genetiquelegallardaillousept09.pdf>

gence de sa qualité peuvent fluctuer d'un État à un autre. Les laboratoires n'obéissent en effet pas tous à des exigences communes de qualité technique.

Il en résulte un défaut de standardisation technique²³, préjudiciable au patient.

La mise au point d'un test présuppose en outre une connaissance approfondie de l'état du patient, mais aussi plus largement des séquences génétiques et de leur mode de fonctionnement. Or cet état de connaissance peut différer sensiblement selon le lieu de mise en œuvre du test.

Tous ces facteurs – harmonisation ou non de la qualité des tests (mais pas seulement), développement harmonieux ou non des savoirs – influent nécessairement sur la qualité intrinsèque des tests génétiques. Ils affectent par là même la prédiction qui en résulte et, ce faisant, la décision finale du patient. Sa liberté de choix risque ainsi de s'en trouver biaisée.

L'exploitation des données résultant des tests peut tout autant altérer la liberté de choix du patient. En effet, prendre en compte les phénomènes épigénétiques impose naturellement de pouvoir recueillir le maximum de données sur le patient et son environnement. Le thérapeute devrait donc pouvoir exploiter l'ensemble des résultats d'un test génétique. Ce qui comprend les informations qui n'étaient pas forcément l'objet initial de la recherche. Pourtant, en l'état actuel de notre droit²⁴, ce travail de recueil des données est impossible, sauf consentement libre, éclairé et écrit du sujet de droit, objet de la recherche clinique. Or il est souvent bien difficile de contacter, plusieurs années après, d'anciens patients pour leur demander une nouvelle autorisation d'exploiter leurs données. Les chercheurs/thérapeutes peuvent-ils, pour servir l'humanisme thérapeutique, exploiter ces données en l'ab-

23. Il convient cependant de relever qu'un réseau européen, EuroGentest, en coopération avec Orphanet, s'attache au développement et à l'harmonisation des tests, à leur standardisation, à l'accréditation des laboratoires (mise en place d'une norme ISO en 2). Le processus d'accréditation est initié en France et sera obligatoire en 2016. L'objectif est notamment d'organiser la formation des professionnels médicaux et techniques ainsi que l'information du public. Les réglementations devront notamment évoluer avec les progrès techniques, scientifiques et médicaux.

24. Ainsi, l'article L 2-2 du Code de la santé publique, modifié par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004, dispose en son alinéa 1 que « le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment ». Il dispose cependant en son alinéa 2 que « l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé ». Autrement dit, une telle utilisation à une fin différente est possible si et seulement si la personne a été au préalable dûment informée de cette autre fin. Elle doit en outre n'avoir émis aucune opposition.

sence de nouvelles autorisations ? La Convention d'Oviedo²⁵, comme la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme²⁶, posent comme principe que l'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science²⁷. Mais la recherche du bien commun ne devrait-elle pas légitimer un tel accès, fût-ce au prix d'une transgression de la loi ? La reconnaissance d'une telle possibilité imposerait certainement le passage d'un modèle de consentement individuel éclairé à un modèle de consentement général, dans lequel les personnes accepteraient de voir leurs informations stockées et conservées aux fins de travaux de recherche ultérieurs non encore déterminés au moment où elles consentent. L'article 6 des lignes directrices de l'OCDE sur les biobanques et les bases de données de recherche en génétique humaine (BGH) admet déjà une telle idée²⁸. L'Organisation mondiale de la santé y est également favorable, même si elle pose certaines conditions²⁹. Quant à l'Islande, l'Estonie, le Royaume-Uni, l'Australie, l'Allemagne, la Suisse et le Japon, ils ont aussi adopté des lois ou des politiques nationales explicites sur ce point³⁰.

Il demeure toutefois qu'au regard du droit positif, le changement de finalité, dans la mesure où il impose *ipso facto* le renouvellement du consentement

25. Il s'agit de la Convention du 4 avr. 1997 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, dite « Convention d'Oviedo ».

26. V. l'article 3 intitulé « Dignité humaine et droits de l'homme » de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme du 19 oct. 2005, en son alinéa 2, qui dispose que « les intérêts et le bien-être de l'individu devraient l'emporter sur le seul intérêt de la science ou de la société ».

27. V. l'article 2 intitulé « Primauté de l'être humain » de la Convention d'Oviedo.

28. Le point 4.6 intitulé « Pratiques exemplaires » des lignes directrices de l'OCDE sur les biobanques et bases de données de recherche en génétique humaine de 2009 dispose que « lorsque la loi applicable le permet et les organes compétents l'autorisent, les opérateurs des BGH peuvent envisager d'obtenir un consentement qui permettra d'utiliser les spécimens biologiques et/ou données pour étudier des thèmes de recherche actuellement impossibles à prévoir. Les participants devraient alors être pleinement informés de la portée d'un tel consentement et des garanties supplémentaires devraient être mises en place pour assurer la protection des participants ». Voir <http://www.oecd.org/fr/science/biotech/44054924.pdf>, p. 16.

29. Selon l'OMS, « dans certains cas, il peut être souhaitable d'obtenir un consentement général et ouvert à la recherche ultérieure, dont l'objet, les limites ou les conséquences sont actuellement inconnus. Dans de tels cas, le consentement général ultérieur est seulement autorisé lorsqu'il est possible de garantir l'anonymat et que les sujets concernés ne risquent pas de subir des conséquences inattendues. S'il n'est pas possible d'offrir cette garantie ou si l'association des données à leur sujet est nécessaire à la recherche, alors il faut obtenir un consentement individuel à chaque recherche. L'adoption de dispositions de temporarisation, en vertu desquelles le consentement serait assorti d'une période de validité limitée, peut être envisagée comme solution pour assurer la protection adéquate des intérêts individuels ». V., F. Dekkers et coll., *Genetic Databases : Assessing the Benefits and Impact on Human and Patient Rights, Report of the Working Group of the World Health Organization's European Partnership on Patients' Rights and Citizens' Empowerment*, Genève, Organisation mondiale de la santé, 2003. En ligne : Organisation mondiale de la santé.

30. V. pour l'Islande : Act on Biobanks n° 110 (2000). Pour l'Estonie : Human Genes Research Act (2001). Pour le Royaume-Uni : Human Tissue Act (2004). Pour l'Australie : National Statement on Ethical Conduct in Human Research (2007). Pour l'Allemagne : National Ethics Council Opinion on Biobanks for Research (2004). Pour la Suisse : Biobanks : Obtainment, Preservation and Utilization of Human Biological Material (2006). Pour le Royaume-Uni, le Medical Research Council, Human Tissue and Biological Samples for Use in Research (2001).

du patient, ne va pas dans ce sens³¹. C'est là, sans nul doute, le prix du respect du principe d'autonomie de volonté.

Pourtant, la tradition française se réclame en théorie d'une vision volontariste au sein de laquelle l'intérêt général, émanation directe de la volonté générale, transcende les intérêts particuliers, donc individuels. Cela n'impose-t-il pas que l'individu doive se comporter comme un citoyen concourant, de façon libre et égale, à la formation de la volonté générale et, par là même, à la recherche du bien commun ?

III. PARTAGE DES DONNÉES ET LIBERTÉ DE CHOIX DU PATIENT

La prise en compte de l'épigénétique exige du patient, malade ou porteur sain, de délivrer au médecin et au biologiste le plus grand nombre de données possible sur son mode de vie, ses habitudes alimentaires par exemple. Ces informations, une fois analysées et triées, en appellent d'autres, cette fois transmises par les thérapeutes qui avertissent l'individu de ce qu'il risque, compte tenu de son profil génétique, en perpétuant son mode de vie actuel (une consommation excessive de tabac, de graisses animales ou de sucre, par exemple). Ils intiment de ce fait une double obligation au patient, celle de ne plus faire ce qu'il faisait avant le résultat du test, et

31. Plusieurs affaires récentes illustrent les difficultés résultant de l'obtention d'un consentement utilisé à des fins de recherche secondaire sans renouvellement du consentement initial. D'autres affaires concernent des situations dans lesquelles le consentement initialement recherché a été formulé en des termes très généraux. Ainsi, au Texas, des parents ont-ils intenté une poursuite civile contre le département de la Santé de l'État pour avoir négligé d'obtenir leur consentement aux fins de la conservation et de l'utilisation des échantillons sanguins de leur nouveau-né. Les parents ont notamment fait valoir qu'une telle pratique sans consentement constituait une violation de leurs droits à la liberté et à la vie privée garantis par les quatrième et quatorzième amendements de la Constitution américaine et les lois étatiques applicables (voir *Plainte Beleno c/Tex. Dept. of State Health Services*, n° SA-09-CA-188-FB (W.D. Tex. 2009).

<http://www.genomicslawreport.com/wp-content/uploads/2010/01/Beleno-complaint.pdf>). Cette affaire a notamment abouti à la destruction de plus de quatre millions d'échantillons sanguins obtenus entre 2002 et 2009 sans le consentement parental (voir *Accord de règlement et quittance, Beleno c/ Tex. Dept. of State Health Services*, n° SA-09-CA-188-FB (W.D. Tex. 2009), résumé dans Indiana University Centre for Bioethics, "Newborn Blood Spot Banking : Approaches to Consent », *PredictER Law and Policy Update*. <http://bioethics.iu.edu/programs/predicter/legal-updates/newborn-blood-spot-banking/>. Autre exemple : celui de la tribu Havasupai d'Arizona qui, après avoir accepté que les échantillons d'ADN de ses membres soient collectés pour explorer l'incidence élevée de diabète de type 2 dans la tribu, a appris que ces collectes avaient été exploitées dans le cadre d'autres travaux de recherche. Conséquence : elle a assigné en justice l'Université de l'État de l'Arizona. Or, bien que les participants aient signé un formulaire de consentement général, selon lequel leur sang récolté pouvait servir à l'étude des causes de troubles comportementaux ou médicaux, l'Université a finalement mis fin au litige en indemnisant la tribu (v. A. Harmon, « Where'd You Go With My DNA ? », *The New York Times*, 25 avr. 2010. <http://www.nytimes.com/2010/04/25/weekinreview/25harmon.html>).

celle d'opérer le plus rapidement possible un changement radical dans ses habitudes de vie, sous peine d'anéantir l'action médicale préconisée.

La médecine personnalisée impose ainsi, non plus seulement une participation, mais une responsabilisation accrue des patients dans la prise en charge de leur propre santé. Loin d'être une médecine de rapprochement avec le patient, de partage de son intimité, elle est par essence une médecine de précision qui s'appuie sur les données individualisées du patient³².

Mais, dans ce processus, peut-on affirmer que la personne dispose encore de sa liberté de choix ? Plus en effet le patient, malade ou porteur sain, est informé sur la perspective actuelle de sa santé future, et plus, logiquement, il doit en tenir compte, sauf à remettre en cause l'utilité d'être informé. Il devrait donc naturellement se conformer aux « prescriptions » médicales, en adoptant notamment des comportements préventivement adaptés à son état de santé. Tout se passe alors comme si cette nouvelle obligation, en liant ainsi la volonté de la personne, anéantissait sa liberté. Comme si finalement la liberté individuelle, alors même qu'elle est juridiquement garantie, s'effaçait devant la certitude du risque de santé et le déterminisme comportemental que sa connaissance et sa reconnaissance génèrent. La liberté, garantie par le droit, apparaît alors plus formelle que réelle, le titulaire de la liberté ne disposant, en pratique, d'aucune véritable liberté de choix.

Nombre de fumeurs susceptibles, par exemple, de développer une cardiomyopathie ou un cancer des poumons souhaitent pourtant s'arrêter de fumer sans jamais vraiment y parvenir. Faudra-t-il engager leur responsabilité dans la mesure où ils ne respectent pas l'une des « prescriptions » médicales ? Ne risque-t-on pas à terme d'assister à l'émergence d'une société hygiéniste qui transformerait l'assurance maladie en une véritable police des mœurs ? Ne devrait-on pas plutôt, pour préserver la liberté de choix de la personne, penser autrement notre système médical et le centrer, non plus sur un simple parcours de soins, mais sur un parcours de santé qui offre une approche globale allant du médical au social ?

Il s'agit là sans aucun doute d'un choix sociétal, d'une perspective de vie qui doit concilier la personne et le citoyen. Les conditions socio-économiques et donc le politique ne sont jamais bien loin : de même que l'espace et le temps dans lequel nous vivons, elles modèlent aussi nos comportements de vie !

* *
*

Finalement, la santé individuelle est la résultante momentanée de la dynamique d'adaptation inscrite dans un temps et un espace qui sont ceux de son expression. Elle est ainsi un équilibre, une homéostasie devant la force de la sélection,

32. Ainsi considérée, la médecine personnalisée met fin à la médecine de masse dont les médicaments dits « blockbusters » soignent une pathologie pour devenir une médecine à la carte dont le médicament stratifié est adapté dans son indication et dans son dosage au métabolisme du patient.

un état en perpétuelle évolution. C'est ce que nous apprend fondamentalement l'épigénétique. Il nous appartient simplement d'intégrer ce fait et de développer en conséquence la recherche en épigénétique pour étudier tout à la fois les facteurs qui favorisent l'adaptation (la santé) et ceux qui induisent l'expression d'une « désadaptation » (la maladie). Car, en définitive, et c'est sans doute une chose heureuse, l'Homme est avant tout un être social...



Médecine personnalisée et problèmes éthiques soulevés par le cancer en gériatrie

Tristan Cudennec⁽¹⁾, Sophie Moulias^(1,2),
Charlotte Naline⁽¹⁾, Rodolphe Daire⁽¹⁾,
Lucie Aubert⁽¹⁾, Laurent Teillet⁽¹⁾

(1) Service de Médecine gériatrique, HUPIFO site Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, Université Versailles Saint-Quentin

(2) Laboratoire d'éthique médicale, Université Paris Descartes

L'oncogériatrie, qui correspond à la prise en charge des patients âgés ayant un cancer, est un rapprochement relativement récent de deux disciplines qui viennent rassembler leurs évaluations afin de définir une stratégie optimale de soins pour les personnes concernées. Cette activité est confrontée à de multiples problématiques, qu'elles soient de l'ordre de la démographie, de la santé publique, de l'état des connaissances scientifiques dans le domaine désigné, du choix au plus juste des options thérapeutiques, des croyances de chacun appartenant au soin ou non, des moyens humains ou encore des considérations éthiques qui viennent compléter ces situations.

I. POURQUOI S'INTÉRESSER AUX CANCERS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE ?

En France, selon les données de l'Insee, l'espérance de vie à la naissance en 2013 était de 85 années pour les femmes et de 78,7 années pour les hommes¹. Au

1. Institut national de la statistique et des études économiques. *Bilan démographique et Situation démographique*. www.insee.fr

1^{er} janvier 2014, la population des personnes âgées de 75 ans et plus approchait les 5 millions de personnes et représentait plus de 9 % de la population nationale. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 18 % de cette population². Lorsque l'on s'intéresse à l'espérance de vie à un âge donné, des données sont disponibles pour la période 2009-2011. Ces informations sont apportées tableau 1.

Tableau 1 : Espérance de vie en France à un âge donné pour la période 2009-2011

Âge	Femmes	Hommes	Moyenne
70 ans	18,5	14,9	16,8
75 ans	14,4	11,5	13,1
80 ans	10,6	8,5	9,7
85 ans	7,4	5,9	6,8
90 ans	5	4,1	4,7
95 ans	3,3	2,8	3,2

Malheureusement, ces données sont des valeurs moyennes qui ne tiennent pas compte de l'autonomie fonctionnelle des personnes et de leurs comorbidités. Walter³ s'est intéressé à la dispersion autour de ces valeurs moyennes en définissant des quartiles supérieur et inférieur dans la population nord-américaine. Ainsi, une femme âgée de 75 ans, présentant une perte d'autonomie fonctionnelle et des comorbidités, correspondant par conséquent au quartile inférieur, avait une espérance de vie de 6,8 années. Au cours de la même période, une femme âgée de 90 ans, indemne de comorbidité et ayant une autonomie fonctionnelle préservée, correspondant alors au quartile supérieur, avait une espérance de vie identique, soit de 6,8 années.

En France, en 2008, 80 % de la mortalité (53 % de femmes) concernait les personnes âgées de 65 ans et plus, contre 36 % (66 % de femmes) après l'âge de 85 ans. Les principales causes de mortalité étaient les cancers (29,6 %), les maladies cardiovasculaires (27,5 %), les accidents (4,6 %) dont les chutes et leurs conséquences. La maladie d'Alzheimer (3,2 %) était la 4^e cause reconnue de mortalité, alors qu'elle occupait le 11^e rang en 2000⁴.

2. Institut national de la statistique et des études économiques. *Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2014, France métropolitaine*. www.insee.fr

3. L. C. Walter, K. E. Covinsky, « Cancer screening in elderly patients : a framework for individualized decision making », *JAMA* 2001, 285(21), p. 2750-6.

4. A. Aouba, M. Eb, G. Rey, G. Pavillon, E. Jouglu, « Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000 », *Bull Épidémiol Hebd.* 2011, 22, p. 249-55.

A. CANCER ET PERSONNES ÂGÉES

Le cancer dans la population des personnes âgées de 75 ans et plus, définissant le terme d'oncogériatrie, pose plusieurs problématiques, allant de la fréquence de son incidence dans cette population à son dépistage ou encore aux modalités de sa prise en charge pluridisciplinaire.

1. Incidence et mortalité

L'Institut national de veille sanitaire (InVS) tient à jour des registres nous permettant de connaître les chiffres d'incidence et de mortalité imputables aux cancers par sexe et par âge. Ces données, concernant l'ensemble des cancers (tumeurs solides et hémopathies malignes) et signifiées par localisations principales, en population globale et pour la population des personnes âgées de 75 ans et plus, sont synthétisées dans le tableau 2⁵.

Tableau 2 : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2012

Localisations	Incidence		Mortalité	
	Population globale	75 ans et plus	Population globale	75 ans et plus
Prostate	53 465	15 359 (29 %)	8 950	6 992 (78 %)
Sein	48 763	11 619 (24 %)	11 886	5 706 (48 %)
Côlon et rectum	42 152	19 039 (45 %)	17 722	11 144 (63 %)
Poumon	39 495	10 323 (26 %)	29 949	10 149 (34 %)
Vessie	11 965	6 106 (51 %)	4 772	3 118 (65 %)
Rein	11 573	3 660 (32 %)	3 957	2 191 (55 %)
Tous cancers (tumeurs solides et hémopathies malignes)	355 354	115 310 (32,5 %)	148 378	77 005 (52 %)

5. Institut national de veille sanitaire. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides.* www.invs.sante.fr

2. Le dépistage

En France, les politiques de santé publique ont mis en place le dépistage pour différents cancers comme celui du sein par la réalisation d'une mammographie ou celui du cancer du côlon-rectum par la recherche de sang occulte dans les selles. Cependant, ce dépistage de masse s'arrête à l'âge de 75 ans pour devenir individuel ! Même si certaines études ont montré un retard à la prise en charge (dépistage, diagnostic, traitement) chez la personne âgée impliquant de fait un pronostic plus péjoratif⁶, d'autres travaux ont montré que la réalisation de ce dépistage n'était pas forcément corrélée à une meilleure qualité de prise en charge. Ainsi, une étude américaine⁷, menée auprès de 2 410 personnes âgées de plus de 70 ans, s'est intéressée au devenir à un an des 9 % d'entre eux qui ont présenté une recherche de sang occulte dans les selles positives. Les résultats montrent que 42 % ont bénéficié d'une prise en charge adaptée avec la réalisation d'une coloscopie. L'âge de la personne et l'existence de comorbidités n'étaient pas corrélés à la qualité de la prise en charge. De plus, 76 % n'ont pas bénéficié de suivi *ad hoc* à cinq ans. Les auteurs se sont alors intéressés aux motifs expliquant une mauvaise prise en charge. Ces derniers étaient le fait que le praticien qui avait demandé l'examen n'a pas pris connaissance de son résultat dans 43 % des cas, un refus du patient de pratiquer la coloscopie dans 26 % des cas, ce qui correspond à une réalité clinique dans la vraie vie, et l'existence de comorbidités sévères rendant la réalisation de l'examen complexe dans uniquement 10 % des situations.

3. Le poids de l'âge et des comorbidités comme obstacles à la prise en charge

De nombreux travaux objectivent des divergences de prise en charge entre la population des personnes âgées avec cancer et celle des plus jeunes. Truong⁸ a montré auprès de près de 5 000 femmes âgées de 50 à 89 ans et ayant un cancer du sein justifiant d'un traitement par radiothérapie que ce traitement était délivré chez 93 % des femmes âgées de 50 à 64 ans contre 74 % chez les femmes âgées de 75 ans et plus. Même si ces résultats sont encourageants par rapport à ceux de Veronesi en 1993⁹, une marge de progrès persiste sachant qu'il n'existe pas de différence de tolé-

6. M. Verselli, R. Capocaccia, A. Quaglia, C. Casella, A. Puppo, J. W. Coebergh, « Relative survival in elderly European cancer patients : evidence for health care inequalities », The EURO-CARE Working Group, *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, 35(3), p. 161-79.

7. C. M. Carlson, K. A. Kirby, M. A. Casadei, M. R. Partin, C. E. Kistler, L. C. Walter, « Lack of follow-up after fecal occult blood testing in older adults : inappropriate screening or failure to follow up ? », *Arch Intern Med* 2011, 171(3), p. 249-56.

8. P. T. Truong, V. Bernstein, M. Lesperance, C. H. Speers, I. A. Olivotto, « Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer », *Am J Surg* 2006, 191(6), p. 749-55.

9. U. Veronesi, A. Luini, M. Del Vecchio, M. Greco, V. Galimberti, M. Merson, F. Rilke, V. Sacchini, R. Saccozzi, T. Savio, *et al.*, « Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast », *N Engl J Med* 1993, 328(22), p. 1587-91.

rance du traitement entre ces deux populations, si ce n'est la fatigue plus fréquente dans le second groupe et principalement en rapport avec les transports que cette modalité de prise en charge impose. Une étude nationale française multicentrique a montré¹⁰ que le diagnostic de cancer du sein était plus régulièrement porté à un stade métastatique chez les patientes âgées de 75 ans et plus par rapport à celles âgées de 65 à 74 ans (52 % vs 39 %). De la même manière, lorsque l'on s'intéresse au registre de la Côte-d'Or pour la période de 1988 à 1998 concernant la prise en charge des patients présentant un cancer colique, le pourcentage de patients âgés de stade III et âgés de plus de 75 ans bénéficiant d'un traitement adjuvant était de 24 % contre 86 % pour les moins de 65 ans. Ces chiffres sont respectivement de 7 % et de 58 % pour les tumeurs à des stades avancés¹¹. Un travail plus récent s'est intéressé à la prise en charge au cours de la première année de suivi, en fonction de l'âge et du statut métastatique au diagnostic, de 31 665 patients ayant un cancer colorectal en France en 1999¹². Les auteurs montrent que pour les 42 % de patients âgés de 75 ans et plus, en l'absence de l'existence de métastase synchrone, le taux de chirurgie est de 82,5 % contre 83 % chez les patients plus jeunes. Une chimiothérapie adjuvante leur est administrée dans 15 % des cas contre 29 % dans l'autre population. De plus, le délai entre le diagnostic et le geste chirurgical était plus court chez les patients les plus âgés (8 vs 23 jours). En revanche, en contexte métastatique, une chimiothérapie est proposée aux plus âgés dans 48 % des cas contre 85 % chez les patients plus jeunes. Toujours en contexte métastatique, les médianes de survie étaient respectivement de 8,4 et 22,1 mois, et la survie globale observée était meilleure lorsque les patients bénéficiaient d'un traitement par chimiothérapie.

Il est souvent évoqué dans la littérature ou lors de communications orales le fait que l'âge n'entre pas en considération dans la prise de décision. Le principal facteur discriminant est l'existence de comorbidités. Un travail ayant inclus 2 921 patients ayant un cancer colorectal au cours de la période 2004-2007 a montré que l'âge du patient avait tout de même un impact dans les décisions de choix thérapeutiques. En effet, pour les patients indemnes de comorbidités (score de Charlson à 0), il existait des différences statistiquement significatives de prise en charge pour les patients âgés de moins de 75 ans, de 75 à 84 ans, et de 85 ans et plus. Les pourcentages étaient à la baisse pour les plus âgés, qu'il s'agisse de chirurgie (77,4 vs 59,6 %), de chimiothérapie adjuvante lors de stade III (95,5 vs 17,4 %), de chimiothérapie palliative (82,4 vs 11,9 %) ou de radiothérapie pour les cancers rectaux

10. G. Freyer, A. C. Braud, P. Chaibi, M. Spielmann, J. P. Martin, G. Vilela, D. Guerin, L. Zelek, « Dealing with metastatic breast cancer in elderly women : results from a French study on a large cohort carried out by the Observatory on Elderly Patients », *Ann Oncol* 2006, 17(2), p. 211-6.

11. E. Mitry, A. M. Bouvier, J. Esteve, J. Faivre, « Improvement in colorectal cancer survival : a population-based study », *Eur J Cancer* 2005, 41(15), p. 2297-303.

12. S. Doat, A. Thiébaud, S. Samson, P. Ricordeau, D. Guillemot, E. Mitry, « Elderly patients with colorectal cancer : treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study », *Eur J Cancer* 2014, 50(7), p. 1276-83.

classés T3/T4 M0 (85,7 vs 14,3 %) ¹³. Ces résultats sont également retrouvés lorsque l'on s'intéresse à la prise en charge chirurgicale. Latkauskas ¹⁴ a montré auprès de 686 patients (22,5 % âgés de plus de 75 ans) ayant un cancer colorectal que les plus âgés étaient plus souvent pris en charge dans un contexte (24 vs 14 %), plus souvent au stade d'occlusion (40 vs 26,5 %) et présentaient davantage de complications (46 % vs 33 %). Force est de constater que l'âge avancé du patient reste une barrière à l'accessibilité aux traitements spécifiques.

4. Vieillesse physiologique et conséquences sur la thérapeutique

Il existe de façon physiologique au cours du vieillissement des modifications qui vont être à l'origine de conséquences significatives sur les effets des thérapeutiques oncologiques spécifiques, et notamment sur les toxicités qu'ils peuvent engendrer ¹⁵. À titre d'exemples, il existe au cours du vieillissement un ralentissement de la réparation de l'ADN qui va être à l'origine d'une toxicité prolongée des molécules employées, une diminution des réserves médullaires favorisant une toxicité hématologique plus sévère, une diminution de l'absorption par atrophie de la muqueuse digestive, une altération de la distribution des drogues du fait d'une augmentation du volume masse grasse/masse maigre, ou encore des réductions du métabolisme et de l'excrétion des drogues par diminution des masses hépatiques et rénales.

B. VERS UN RAISONNEMENT ONCOGÉRIATRIQUE

Il existe dans cet exercice deux principaux problèmes. Le premier consiste en l'absence de règle de prise en charge des patients âgés cancéreux, qui sont exclus de la plupart des essais et des recommandations. Le second repose sur l'absence de standard thérapeutique, alors que l'âge seul n'est théoriquement pas une contre-indication aux traitements. Ces problèmes sont à l'origine de deux écueils, celui d'insuffisamment traiter (du seul fait de l'âge, en interdisant le recours aux traitements récents, en réduisant les posologies) qui peut être à l'origine d'une perte de chance oncologique, ou celui de trop traiter (utilisation des traitements standards sans évaluation des conséquences potentielles) nécessitant de bien identifier les facteurs prédictifs de faisabilité.

13. V. Quipourt, V. Jooste, V. Cottet, J. Faivre, A. M. Bouvier, « Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults : a French population-based study », *J Am Geriatr Soc* 2011, 59(4), p. 694-8.

14. T. Latkauskas, G. Rudinskaite, J. Kurtinaitis, R. Janciauskiene, A. Tamelis, Z. Saladzinskas, D. Pavalkis, « The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment », *BMC Cancer* 2005, 5, p. 153.

15. L. Repetto, « Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer », *J Support Oncol* 2003, 1(4), Suppl. 2, p. 18-24.

La prise de décision en oncogériatrie nécessite la confrontation de deux évaluations, celle de l'oncologue et celle du gériatre. Il est toujours nécessaire de connaître la place du cancer dans l'histoire médicale du patient. Face à l'hétérogénéité de la population qui nous intéresse et des formes de cancers rencontrées, il n'est pas toujours aisé de savoir si le patient va mourir de son cancer ou de ses comorbidités, s'il est capable de supporter un traitement oncologique actif ou si le traitement proposé est plus néfaste que bénéfique.

1. Le dépistage

Il est indispensable. Il relève de l'utilisation d'un outil simple à utiliser, validé et ne nécessitant pas de connaissance gériatrique particulière. Sous l'impulsion de l'InCA (Institut national du cancer), l'étude multicentrique Oncodage¹⁶ a permis de valider, auprès de 1 597 patients âgés en moyenne de 78,2 ans, le questionnaire « G8 ». La sensibilité du G8 est de 76,5 % et sa spécificité est de 64,4 %. Le score varie de 0 à 17. Un score inférieur ou égal à 14/17 est le reflet d'une fragilité gériatrique et justifie le recours à une évaluation gériatrique en complément de celle proposée par l'oncologue. Dans cette étude, 54 % des patientes présentaient un cancer du sein (14 % côlon-rectum, 10 % poumon) et 91 % avaient un *performance status* (PS) entre 0 et 2. Les principales anomalies retrouvées dans les évaluations gériatriques étaient une perturbation aux IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) dans 48 % des cas, une situation de malnutrition évaluée par le MNA (*Mini Nutritional Assessment*) dans 44 % et l'existence de comorbidité évaluée par la CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric*) dans 42 % des cas. L'échelle est présentée en annexe 2.

Annexe 2 : le questionnaire « G8 »

	Items	Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile

16. P. Soubeyran *et al.*, « Validation of the screening tool in geriatric oncology : the ONCODAGE project », *J Clin Oncol* 2011, 29 (suppl, abstr 9001).

E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Le patient prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 ans 1 : 80-85 2 : < 80
	Score total	0-17

2. L'apport de l'évaluation gériatrique

La pertinence de cette évaluation a été démontrée dans plusieurs études au cours des cinq dernières années. Plusieurs d'entre elles se sont intéressées à l'impact de cette évaluation sur la détection de syndromes gériatriques non connus jusque-là et à leur influence sur la prise de décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Une étude belge¹⁷ réalisée auprès de 1 967 patients âgés en moyenne de 76 ans et pris en charge dans 10 hôpitaux différents a tenté de répondre à ces interrogations. Ces patients ont bénéficié d'un G8, puis d'une évaluation gériatrique dans 71 % des cas. Dans 51 % des cas, des syndromes gériatriques jusque-là non identifiés ont été repérés. Dans 25 % des cas, ces évaluations ont été suivies d'interventions gériatriques. En revanche, dans 38 % des cas, les oncologues n'avaient pas pris connaissance des résultats de l'évaluation gériatrique réalisée. Cependant, les cliniciens ont appris à travailler ensemble puisque ce dernier chiffre variait entre 49 % à six mois du début de l'étude pour atteindre 34 % à un an. Enfin, l'évaluation gériatrique a modifié le traitement oncologique dans 25 % des cas. Ce dernier chiffre est confirmé par les résultats de la cohorte francilienne ELCAPA qui retrouve également une modification du choix thérapeutique oncologique par l'évaluation gériatrique dans 21 % des cas, avec des objectifs de traite-

17. C. Kenis, D. Bron, Y. Libert, L. Decoster, K. Van Puyvelde, P. Scalliet, P. Cornette, T. Pepersack, S. Luce, C. Langenaeken, M. Rasschaert, S. Allepaerts, R. Van Rijswijk, K. Milisen, J. Flamaing, J. P. Lobelle, H. Wildiers, « Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer : results of a prospective multicentric study », *Ann Oncol* 2013, 24(5), p. 1306-12.

ment à la baisse surtout en ce qui concerne la chimiothérapie¹⁸. Les items impliqués dans ces modifications de décision de traitement étaient l'ADL (*Activities of Daily Living*) (OR 1.25) et la dénutrition (OR 2.99). Le suivi à un an des 421 patients de cette cohorte montre que, lorsqu'elle était programmée, la chimiothérapie n'a pas été réalisée selon le plan de traitement dans 39 % des cas¹⁹ (non débutée, lignes partielles). Même si l'évaluation gériatrique est chronophage, elle permet d'identifier les comorbidités, d'estimer un pronostic, de hiérarchiser les priorités de prise en charge et d'établir un schéma thérapeutique commun avec le plan de soin personnalisé oncologique. Elle permet également d'optimiser le suivi ultérieur. L'objectif de cette évaluation est de prendre en compte tous les facteurs médicaux et sociaux du patient et d'estimer les ressources disponibles²⁰. Mc Corkle a montré que l'évaluation gériatrique augmente la survie des patients âgés ayant un cancer qui en ont bénéficié par rapport à ceux qui n'en ont pas bénéficié, y compris dans les situations palliatives de prise en charge²¹.

3. Les « RCP »

Il existe probablement autant de modalités de RCP que de spécialités médicales. Cependant, leur organisation en oncologie est bien codifiée. Elle doit réunir au minimum trois professionnels de santé de différentes disciplines pour décider, après la présentation de chaque dossier, d'une stratégie diagnostique, thérapeutique ou palliative²². L'évaluation gériatrique doit être réalisée au préalable, dans le cas inverse la pertinence de la présence du gériatre à cette réunion est discutable. Une attention toute particulière doit être accordée à la présentation du dossier clinique de chaque patient, chaque information venant participer au choix thérapeutique et par conséquent aux modalités de la suite de la prise en charge de chaque patient. Il est nécessaire, lors de la réalisation des évaluations, de connaître les différentes options thérapeutiques envisageables et leurs complications prévisibles comme le syndrome confusionnel en contexte chirurgical, l'asthénie au cours de la radiothérapie, ou les toxicités favorisées par les produits de chimiothérapie ou les thérapies ciblées. L'avenir de la prise en charge du patient dépend de la déci-

18. P. Caillet, F. Canoui-Poitrine, J. Vouriot, M. Berle, N. Reinald, S. Krypciak, S. Bastuji-Garin, S. Culine, E. Paillaud, « Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer : ELCAPA study », *J Clin Oncol* 2011, 29(27), p. 3636-42.

19. M. Laurent, E. Paillaud, J. L. Lagrange, M. Carvahlo-Verlinde, P. Caillet, A. Le Thuaut, E. Liuu, H. Vincent, C. Tournigand, S. Culine, F. Canoui-Poitrine, « Predictors of cancer treatment failures in elderly : Results from the ELCAPA-03 cohort study », *J Geriatr Oncol* 2012, 3(1), p. S50-1.

20. A. M. Epstein, J. A. Hall, R. Besdine, E. Cumella Jr., M. Feldstein, B. J. McNeil, J. W. Rowe, « The emergence of geriatric assessment units. The "new technology of geriatrics" », *Ann Intern Med* 1987, 106(2), p. 299-303.

21. R. McCorkle, N. E. Strumpf, I. F. Nuamah *et al.*, « A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients », *J Am Geriatr Soc* 2000, 48(12), p. 1707-13.

22. HAS. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Fiche technique méthode – 31 janv. 2013. www.has-sante.fr

sion prise en RCP. Cependant, une étude nationale multicentrique s'est intéressée entre autres aux différents spécialistes participant aux RCP pour des patients de plus ou de moins de 75 ans. Pour la population des patients les plus âgés, la proportion de gériatres participant aux RCP n'était que de 2 %, celle des médecins généralistes de 4 %²³.

C. QUANTITÉ ET QUALITÉ DE VIE

Il est usuel de parler de qualité de vie en médecine gériatrique. Le monde des « soignants » se positionne dans cette marche, plutôt que dans une quête perpétuelle de gain en termes de quantité de vies gagnée.

Dans ce contexte, deux études semblent pertinentes à évoquer. La première²⁴, franco-américaine, reposait sur des questionnaires anonymes sur les souhaits de traitement adressés à 320 patients avec ou sans cancer, âgés de plus de 70 ans. Deux scénarios étaient proposés, soit une chimiothérapie « lourde », soit une chimiothérapie « modérée ». Les résultats de cette étude ont montré que lorsque vous êtes américain, vous êtes favorable à une chimiothérapie « lourde » respectivement dans 70,5 et 73,8 % des cas lorsque vous avez un cancer ou lorsque vous n'en avez pas. Concernant la chimiothérapie « modérée », les chiffres sont de 88,5 et 95,2 %. Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations concernées. En revanche, concernant la population française, la chimiothérapie « lourde » est envisagée respectivement pour 77,8 et 34 % des personnes avec ou indemnes de cancer. S'agissant de la chimiothérapie « modérée », ces chiffres sont de 100 et 67,9 %. Il y a dans ces populations des différences significatives dans la façon d'envisager un traitement, que vous soyez atteint d'un cancer ou non.

Une autre étude menée en Suisse s'est penchée sur les intentions de prise en charge de 622 patients âgés en moyenne de 77 ans, suivis pendant dix-huit mois, et porteurs d'une insuffisance cardiaque très évoluée. L'objectif de cette étude était d'évaluer de façon prospective les préférences de prise en charge (soins intensifs *vs* prise en charge médicale « standard ») en fin de vie²⁵. Les résultats montrent que 74 % d'entre eux n'étaient pas disposés à échanger du temps de survie pour l'amélioration de la qualité de vie. De plus, cette proportion a augmenté au fil du temps, passant à 85 % à douze mois et à 87 % à dix-huit mois. Dans 51 % des cas, les patients souhaitaient des soins optimaux comprenant la réanimation.

23. G. Freyer, A. C. Braud, *et al.*, « Dealing with metastatic breast cancer in elderly women... », art cit.

24. M. Extermann, G. Albrand, H. Chen, S. Zanetta, R. Schonwetter, G. B. Zulian, A. Cantor, J. P. Droz, « Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy ? », *J Clin Oncol* 2003, 21(17), p. 3214-9.

25. H. P. Brunner-La Rocca, P. Rickenbacher, S. Muzzarelli, R. Schindler, M. T. Maeder, U. Jeker, W. Kiowski, M. E. Leventhal, O. Pfister, S. Osswald, M. E. Pfisterer, H. Rickli (TIME-CHF Investigators), « End-of-life preferences of elderly patients with chronic heart failure », *Eur Heart J* 2012, 33(6), p. 752-9.

Il n'est donc pas certain que notre souhait de vouloir favoriser une optimisation de la qualité de vie soit totalement en accord avec les souhaits rarement exprimés des patients concernés. Ceci impose de replacer systématiquement le patient âgé souvent fragile et polypathologique au centre de la démarche de soin, de rechercher son avis. Le cancer est une nouvelle maladie parmi d'autres, chroniques et potentiellement invalidantes. Il n'existe pas de solution toute faite pour décider des modalités de prise en charge en oncogériatrie, mais la nécessité d'évaluations et de débats fréquents afin d'optimiser la qualité de la prise en charge, qu'il s'agisse de thérapeutiques oncologiques spécifiques ou de soins de confort. La véritable difficulté de l'exercice oncogériatrique est d'identifier les patients fragiles afin de leur proposer un traitement juste. Il ne faut jamais oublier que l'espérance de vie moyenne d'une personne âgée de 80 ans est encore de 9,7 ans !



La requalification des données de soins en données de recherche : enjeux éthiques et blocages normatifs

Marie-France Mamzer-Bruneel ^{(1),(2)},
Christian Hervé ⁽¹⁾

*(1) Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA4569,
Université Paris-Descartes, Paris-Sorbonne Cité*

*(2) Hôpital Necker-Enfants malades,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris*

L'application des technologies de l'information et de la communication à l'ensemble des activités en rapport avec la santé donne progressivement naissance à une « e-santé », qui regroupe tous les aspects numériques liés à la santé, qu'il s'agisse de contenus numériques, ou de nouvelles pratiques nées de l'application de ces nouvelles technologies à des activités en rapport avec la santé, dont la télémédecine. Une agence spécifique dédiée aux systèmes d'information partagés de santé (ASIP santé) est chargée, depuis sa création en 2009, du développement du programme national « Hôpital Numérique », dont le fil rouge est l'amélioration du service rendu aux patients dans la garantie du respect de la confidentialité des données recueillies. Ce programme stratégique est destiné à répondre au nouveau besoin de partage des informations concernant les patients, indispensable à la coordination des soins tout le long de parcours alternant souvent des séjours en structures sanitaires avec des séjours en structures médico-sociales. Au-delà de cet objectif de coordination des soins au service des individus, l'ASIP santé met également le système d'information au service des domaines de la veille et de l'alerte sanitaire¹. Mais l'intérêt de ces données générées par les prises en charge médico-sociales dépasse celui de la seule veille sanitaire. En effet, la possibilité de leur utilisation à visée

1. J. Bossi, « Le développement de la e-santé : un cadre juridique confronté à l'exigence du partage », in C. Hervé, M. S. Jean, E. Martinent (éd.), *Les systèmes informatisés complexes en santé. Banque de données, télémédecine : normes et enjeux éthiques*, Dalloz, 2013.

de recherche est particulièrement intéressante à un moment où la révolution informatique constituée par l'avènement des « Big Data » met en parallèle à la disposition de la société des outils informatiques d'une puissance extraordinaire. Leurs capacités de calcul, de stockage, de traitement et d'analyse à très haute vitesse de volumes massifs de données individuelles diverses sont susceptibles de bouleverser totalement les pratiques de médecine et de recherche dans le domaine de la santé. C'est le cas des entrepôts de données, ou « Data Ware-House », qui constituent une nouvelle génération de serveurs informatiques et qui, grâce à ces nouvelles technologies, permettent l'échange d'informations entre des plateformes technologiques différentes utilisant leurs logiciels propres. Mis au point pour le monde de l'entreprise, ils se développent désormais dans le champ de la santé et permettent de centraliser un très grand volume de données provenant de plusieurs sources, notamment de bases de données internes aux établissements de soins. La collecte des données peut être automatisée du fait de la capacité de l'entrepôt à se connecter aux systèmes et aux applications existantes. Au moment de leur importation, les données sont converties avant d'être archivées sous une forme uniforme et organisée en vue de leur exploitation ultérieure. Le stockage se fait après dé-identification ou pseudonymisation, mais le retour à l'identité des personnes sources reste toujours possible. Les entrepôts de données constituent ainsi *de facto* des plateformes de ressources de données capables de fonctionner pour les besoins de la recherche soit en autonomie, soit en association avec des plateformes de ressources biologiques au sein d'institutions communes ou dans le cadre de partenariats multiples. Ces nouvelles plateformes, capables de produire de nouvelles connaissances, ou de contribuer à la création de nouvelles hypothèses de recherche, dont la puissance et la nature dépendent des périmètres du partage des données, pourraient constituer le socle du développement systématique de cette nouvelle forme de médecine, appelée tantôt « médecine prédictive », tantôt « médecine de précision », voire improprement « médecine personnalisée ». Le principe général de ce nouveau paradigme médical est en opposition avec le modèle plus ancien d'une médecine curative qui reposait sur le développement de médicaments proposés à un grand nombre de personnes atteintes d'une même maladie, au prix d'une efficacité individuelle aléatoire, et de toxicités nombreuses. Ces plateformes pourraient ainsi favoriser l'identification de nouveaux facteurs de risque de maladies, voire permettre le développement de nouveaux traitements, ciblant des biomarqueurs partagés par plusieurs individus, et qui définiraient en quelque sorte de nouveaux groupes « homogènes » de malades. Cette approche, déjà prometteuse dans le champ du cancer, est tout aussi séduisante dans la prise en charge des maladies rares. La puissance de son développement est étroitement dépendante du volume des données stockées, et incite de plus en plus à des partages de données au sein de périmètres dont l'élargissement potentiel ne connaît plus de limites techniques, et expose au risque de compromettre certains droits fondamentaux des personnes sources, au premier rang desquels ceux du droit au respect du secret médical et de la confidentialité des données. Les défis à relever sont nombreux, depuis la sécurisation des données à la définition de règles de bon usage, en passant par la garantie de leur fiabilité et la création de

nouveaux métiers. La question de fond porte néanmoins sur la définition des limites à poser à l'extension du mouvement « Open data » aux données de santé, dans une société où la transparence semble être érigée comme une nouvelle valeur désirable.

I. L'ÉMERGENCE D'ENTREPÔTS DE DONNÉES DE SANTÉ EN FRANCE EST UNE RÉALITÉ

Le développement de la e-santé est conçu pour répondre aux exigences d'un système de soins qui évolue en permanence, pour tenter de s'adapter aux nouveaux besoins de notre société. Il s'agit de garantir des soins de qualité, tout en maîtrisant les coûts liés aux dépenses de santé. De nouveaux outils sont indispensables pour favoriser l'émergence de nouvelles formes de prise en charge qui semblent s'imposer (parcours coordonné de soins, télémédecine), dans un esprit de promotion d'une juste décision médicale et d'un accès équitable aux soins. L'atteinte de ces objectifs nécessitera donc le partage des outils et la circulation des données de santé, dans ce double objectif d'efficacité et d'équité. Les besoins d'informatisation n'ont donc jamais été aussi importants pour la prise en charge médicale, et justifient en eux-mêmes l'usage des nouvelles infrastructures informatiques, et la création de nouveaux types de bases de données, propices à leur partage, autant qu'à l'évaluation des performances des nouveaux modèles de prises en charge, appelés à évoluer. Des plateformes de ressources de données informatisées se constituent, regroupant des données individuelles de santé, des données socio-économiques, le corpus évolutif des connaissances acquises, voire des données issues de la recherche. Le développement de ces plateformes représente une opportunité inédite pour les besoins de la recherche, en raison du grand volume des données stockées et de la puissance des outils de traitement, mais leur expansion est inégale sur le territoire français. Par ailleurs, deux modèles différents coexistent aujourd'hui, répondant à des philosophies différentes et soumis à des contraintes variables.

A. LE GRAND ENTREPÔT DE L'ÉTAT

La base publique de données de santé la plus importante actuellement dans notre pays est le système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui constitue le premier entrepôt de données de santé français. Un rapport ministériel remis en septembre 2013 à la ministre de la Santé Marisol Touraine en rappelle brièvement les contours et les évolutions récentes². Créé par le

2. P.-L. Bras, inspecteur général des affaires sociales, avec le concours d'A. Loth, administrateur général, directeur de projet à la DREES, *Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé*. <http://www.drees.sante.gouv.fr/rapport-sur-la-gouvernance-et-l-utilisation-des-donnees-de-11202.html>

Code de la sécurité sociale, inscrit dans la loi du 23 décembre 1998, et géré par la Caisse nationale de l'assurance maladie, le SNIIRAM consignait initialement les données provenant des « feuilles de soins » (soit environ 1,2 milliard d'enregistrements par an). Depuis 2007, des informations médico-administratives, tirées du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et issues des résumés de sortie hospitaliers, sont intégrées au SNIIRAM. Des informations sur le statut vital des personnes et la date éventuelle de décès y sont également intégrées. Enfin, un dispositif expérimental, qui pourrait devenir pérenne, apparie les données médicales des certificats de décès, initialement destinées au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), avec le SNIIRAM. La finalité initiale du SNIIRAM n'était que de contribuer à la connaissance de la nature et de la répartition des dépenses de l'ensemble des régimes d'assurance maladie, dans un objectif de maîtrise des dépenses. Depuis 2004, il est prévu d'utiliser également ces données dans un objectif de définition, mise en œuvre et évaluation de politiques de santé publique. Aujourd'hui, la consommation de soins et l'état de santé de la plupart des habitants de notre pays sont décrits dans l'entrepôt, les données issues de plusieurs bases distinctes étant chaînées entre elles par un numéro d'anonymat, alors que l'identité, la date et le lieu de naissance, et le NIR (numéro d'inscription au répertoire national d'identification, communément appelé numéro de sécurité sociale) y sont occultés pour des impératifs de respect de l'anonymat des personnes. Les potentialités de cet entrepôt de données, bien qu'encore limitées, sont déjà exceptionnelles et ont donné lieu à la publication de l'ensemble de ses finalités officielles, ouvrant officiellement la porte aux finalités d'évaluation des pratiques, et de recherche. Un nombre croissant de demandes d'accès à des sous-ensembles de données émane des équipes de recherche, de plus en plus nombreuses à être autorisées. Les délais de traitement de ces demandes sont néanmoins considérés comme trop longs par les équipes demandeuses³.

B. LES INITIATIVES HOSPITALIÈRES LOCALES

Depuis peu, et en parallèle, certains établissements hospitalo-universitaires français, dont les CHU de Rennes, de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, de l'Hôpital Necker-Enfants malades, se sont déjà dotés (ou en ont le projet) d'entrepôts de données, alimentés par les données générées lors de la prise en charge des patients, dans l'objectif affiché d'une valorisation par la recherche. Contrairement aux bases de données et aux registres classiques, il n'existe aucune sélection, ni aucune hiérarchie des données entre elles. Tous les fichiers conservés dans les bases de données existantes, aujourd'hui distinctes les unes des autres, sont susceptibles d'être importés dans l'entrepôt dans le but de collecter des données autant administratives que cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques, ou de recherche.

3. *Ibid.*

Plusieurs types d'exploitation de ces données sont possibles, allant d'un simple dénombrement de données anonymisées agrégées à la genèse de nouvelles hypothèses de recherche, en passant par l'extraction de sous-ensembles de données ou « datamart », et par l'individualisation de cohortes virtuelles de patients présentant des caractéristiques communes. Les données de génétique et toutes les données « omiques » (génomiques, transcriptomiques, protéomiques, métabolomiques, pharmacogénomiques ou autres) sont, en tant que telles, particulièrement importantes pour mieux comprendre la complexité du vivant, mieux connaître les maladies héréditaires et adapter les traitements au profil génétique, et devraient donc également être importées au fur et à mesure de leur disponibilité.

II. LES BLOCAGES NORMATIFS

Ces entrepôts constituent donc des plateformes de ressources de données capables de fonctionner pour les besoins de la recherche, soit en autonomie, soit en association avec des plateformes de ressources biologiques au sein d'institutions communes ou dans le cadre de partenariats publics comme privés. Cette réutilisation de données générées dans le cadre de la prise en charge médico-sociale des patients en données de recherche suppose une requalification de ces données de santé en données à visée de recherche. Or, si cette requalification est légalement possible, les normes pré-existantes à ces nouvelles technologies en limitent les applications et risquent de freiner l'essor de nouvelles pratiques de recherche qui entrent dans la troisième et nouvelle catégorie de recherches identifiée par la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (communément appelée « loi Jardé ») sous le terme de recherches non interventionnelles⁴. Cette loi, dont l'application n'est toujours pas possible, faute de la parution de ses décrets, propose en effet une nouvelle typologie des recherches, fondée sur le risque, avec des mesures de protection des personnes adaptées au niveau de risque physique encouru par ces personnes. Dans ce contexte, les recherches non interventionnelles pourraient n'être conditionnées que par une information simple des personnes concernées et le recueil de leur non-opposition. Cet allègement des contraintes habituellement imposées dans le contexte de la recherche semble néanmoins en opposition avec le reste de notre encadrement législatif et réglementaire qui s'oppose aujourd'hui à la multiplication souple des traitements itératifs à visée de recherche des données de santé, dans l'objectif de produire des connaissances nouvelles, fruits d'une fouille électronique de données informatisées non ou hiérarchisées, sans véritable projet de recherche formalisé préalable.

4. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, JO 6 mars 2012, n° 0056.

Les dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée en 2004 par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel⁵ ne sont théoriquement pourtant pas incompatibles avec le stockage et les changements de finalités des données de santé. Ses dispositions générales précisent néanmoins que l'informatique est au service de chaque citoyen et ne doit porter atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. Elle définit différents protagonistes intéressés par le traitement des données informatisées : « La personne concernée par un traitement de données à caractère personnel est celle à laquelle se rapportent les données qui font l'objet du traitement ; le responsable d'un traitement est, sauf désignation expresse par les dispositions législatives ou réglementaires relatives à ce traitement, la personne, l'autorité publique, le service ou l'organisme qui détermine ses finalités et ses moyens ; et le destinataire d'un traitement de données à caractère personnel est toute personne habilitée à recevoir communication de ces données, autre que la personne concernée, le responsable du traitement, le sous-traitant et les personnes qui, en raison de leurs fonctions, sont chargées de traiter les données⁶. » Bien que la loi ne définisse pas strictement le propriétaire des données, elle confère à la personne concernée les droits les plus étendus puisqu'elle est la seule qui dispose d'un droit d'accès, d'opposition, de modification ou de suppression des données qui la concernent. Ce droit d'opposition des personnes physiques à un traitement de données à caractère personnel les concernant n'est toutefois pas applicable « lorsque le traitement répond à une obligation légale, ou lorsque l'application de ces dispositions a été écartée par une disposition expresse de l'acte autorisant le traitement⁷ ». Cette disposition expresse figure dans le texte de l'arrêt du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie⁸, qui définit clairement par ailleurs l'extension actuelle de ses diverses finalités. Ainsi, en effet, bien que la loi dispose qu'un fichier doit avoir un objectif précis, et que les informations qui y sont exploitées doivent être cohérentes par rapport à son objectif, les évolutions constantes du SNIIRAM et de la définition de ses finalités officielles semblent témoigner d'un désir d'ouverture et de partage des données de santé au profit de la recherche⁹, désir qui néanmoins ne s'étend pas aux initiatives hospitalières locales, pour lesquelles les mesures proposées pour garantir le respect de l'anonymat et de la confidentialité des données sont moins performantes. Les conséquences en termes de limitation du développement et de la mise en exploitation des entrepôts de données hospitaliers sont importantes. En effet, seul le SNIIRAM bénéficie d'une importation des données et d'un traitement

5. Loi n° 2004-801 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, JO 7 août 2004, n° 182.

6. *Ibid.*

7. Art. 38 de la loi n° 78-17 du 6 janv. 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004.

8. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830713>

9. *Ibid.*

qui ne soit pas soumis au droit d'opposition des personnes concernées. Les entrepôts hospitaliers, quant à eux, restent soumis strictement à cette règle, assortie de la nécessité d'une information sur la nature des données colligées pour la recherche et à la recherche du consentement express des personnes dans la majeure partie des cas envisagés. Dans tous les cas, chaque projet de recherche qui nécessite un nouveau traitement de données (que ces données soient issues du SNIIRAM ou non) continue de faire l'objet d'une autorisation préalable de la CNIL.

Le bouleversement du champ des possibles de la recherche en santé du fait des potentialités des outils des Big Data s'opère progressivement au prix de l'installation d'une porosité inédite et considérée jusqu'à aujourd'hui comme inconvenante, voire interdite, entre le soin et la recherche¹⁰. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé¹¹, qui pose les principes d'une démocratie sanitaire, réaffirme pourtant le droit au respect de la dignité de la personne malade et précise qu'aucune personne ne peut faire l'objet de discrimination dans l'accès à la prévention ou aux soins. Cette loi dispose que toute personne prise en charge pour des soins a droit au respect de sa vie privée et du secret des informations la concernant, même si par ailleurs elle permet le partage du secret entre plusieurs professionnels contribuant à la prise en charge, sous condition d'une information préalable de la personne et sous réserve de sa non-opposition. Elle impose, afin de garantir la confidentialité des informations médicales, que leur conservation sur support informatique, comme leur transmission par voie électronique entre professionnels, soient soumises à des règles définies par décret en Conseil d'État, après avis public et motivé de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Enfin, elle prévoit que le fait d'obtenir ou de tenter d'obtenir la communication de ces informations en violation de ses termes est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 € d'amende. Il semble clair que ces mesures, destinées à réaffirmer l'importance du secret médical malgré l'acceptation d'exceptions considérées comme utiles aux prises en charge de soin, laissent à la personne physique concernée par les données le libre choix de s'opposer à tout partage de ce secret. Dans ce contexte, une importation « discrète » des données de soins dans un entrepôt en vue de leur utilisation à visée de recherche, sans consultation des personnes concernées, serait contraire aux termes de la loi et représenterait une rupture du secret médical dès lors que ces informations seraient accessibles à des tiers non impliqués dans les soins (ne seraient-ce que les bioinformaticiens). De nouveau, une exception est faite dans le cadre du SNIIRAM qui est aujourd'hui systématiquement destinataire des résumés de sortie d'hospitalisation générés par les médecins hospitaliers et saisis dans le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

10. M.-F. Mamzer-Bruneel, « Entrepôts de données comme plateforme de ressources de recherche : quelle protection pour les personnes ? », in *Les systèmes informatisés complexes en santé...*, *op. cit.*

11. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015>

Malgré les assouplissements des règles qui président au traitement des données informatisées de santé, dans le contexte de leur importation et leurs usages liés au SNIIRAM, les contraintes légales françaises sont globalement peu propices à une exploitation optimale des potentialités incommensurables des nouveaux outils informatiques disponibles. Notre cadre juridique et réglementaire, conçu dans le double objectif de protéger les personnes et leurs données personnelles, est incompatible avec la multiplication de recherches multiparamétriques portant sur un très grand nombre de données, dans un délai très bref, à partir de données déjà collectées et non triées.

III. LES ENJEUX ÉTHIQUES DE LA REQUALIFICATION DES DONNÉES NUMÉRISÉES EN SANTÉ EN DONNÉES DÉDIÉES À LA RECHERCHE

Les choix actuels d'assouplissement partiel et contextuel des règles qui président aux autorisations des traitements informatisés des données de santé et leur restriction au contexte du grand entrepôt de l'État semblent sous-tendus par l'acceptation que les deux seuls risques de ces traitements de données sont celui de la ré-identification de la personne concernée par le traitement (et donc l'absence de garantie de l'anonymat), et celui d'un mésusage des données. Ces risques sont donc considérés comme gérables au prix de la centralisation des données, et de la mise en place d'une gouvernance *ad hoc*, visant à un partage sécurisé et contrôlé des données de santé, assimilables à un bien commun, après les avoir totalement isolées de la personne physique concernée et cachées au sein d'un très grand nombre. Il semble que cet arbitrage ne prenne pas en compte toutes les questions éthiques qui interrogent sur la légitimité d'un tel choix.

A. LA REMISE EN QUESTION DES GRANDS PRINCIPES INTERNATIONAUX DE L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

La systématisation du stockage de l'ensemble des données administratives et médico-sociales de santé générées au cours des prises en charge de soin, en vue de leur utilisation large en données à visée de recherche, s'oppose à l'esprit des grands principes internationaux de l'éthique de la recherche, et notamment aux termes de la déclaration d'Helsinki¹². L'ensemble des grands textes de l'éthique de la recherche internationale prescrit de considérer chaque recherche comme un processus devant se dérouler conformément à un protocole précis, écrit en totalité avant son commencement, et dont l'ensemble des enjeux a été compris et accepté

12. http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf

par la société civile représentée par un comité d'éthique de la recherche indépendant. La participation de chaque personne est ensuite conditionnée par le recueil de son consentement libre et éclairé. Ces grands principes avaient été rédigés au cours de la deuxième partie du *xx^e* siècle, devant la nécessité de protéger l'intégrité physique et l'autonomie des personnes vis-à-vis des risques auxquels elles étaient soumises du fait des interventions de recherches. Ils n'ont jamais été repensés en profondeur à l'aune des nouvelles formes de recherches qui se déroulent à distance des personnes physiques, que ce soit à partir de données de santé ou d'échantillons biologiques d'origine humaine pris isolément ou couplés entre eux. Pourtant, si ces nouvelles formes de recherches ne peuvent porter atteinte directement à l'intégrité physique des personnes dont sont issus les données et les échantillons, il est bien difficile de garantir que les résultats des recherches issues de l'utilisation des données les concernant ne les exposeront pas à de nouveaux risques spécifiques.

B. LA PERTE DE LA GARANTIE DE LA CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES ET LE RISQUE D'ATTEINTE AU RESPECT DE LA VIE PRIVÉE

L'esprit des grands textes internationaux et de la législation française est jusqu'à aujourd'hui resté conforme à celui de la Déclaration des droits de l'homme, respectant non seulement le droit au respect de l'autonomie, mais aussi le droit au respect de la vie privée et de la confidentialité. Ces principes sont difficiles à concilier avec le modèle des entrepôts de données dont la première fonction est de recueillir et de transformer, en vue de leur utilisation pour la recherche, toutes les données concernant les personnes ayant été prises en charge dans un établissement hospitalier, quelles que soient les circonstances de leur création (soin ou participation à une recherche antérieure). C'est l'exhaustivité du recueil qui offre le maximum de potentialités à l'outil, sous réserve de la qualité des données importées. Or, la multiplication des données recueillies pour une même personne peut rendre impossible la garantie du respect de son anonymat. C'est l'une des raisons pour lesquelles, lorsque des sous-ensembles de données sont extraits d'entrepôts et cédés, il peut être utile d'avoir recours à des artifices interdisant la lecture directe et simultanée de toutes les données d'une même personne. Dans ces circonstances, malgré tout, le partage des données de soins avec des équipes de recherche élargit le périmètre du partage du secret médical sans permettre d'en définir les nouveaux contours. La question de l'anonymisation totale et définitive des données n'est d'ailleurs pas totalement tranchée et déborde de la question purement technique. En effet, aujourd'hui, la sémantique évolue et il est plus volontiers question de pseudonymisation, terme plus approprié, évoquant la possibilité de garantir la confidentialité des données, mais rendant également compte des possibilités techniques existantes de revenir à l'identité des personnes sources. Cette possibilité, qui impose la mise en œuvre de systèmes de sécurisation très sophistiqués, est néanmoins sans doute celle qui permet le retour à la personne concernée en cas de besoin. Déjà utilisée dans le cadre des vigilances

de santé publique, elle pourrait également se poser en principe éthique de réciprocité, permettant notamment à la personne ayant donné son accord pour participer à ces recherches de bénéficier de l'avancée des connaissances pertinentes pour elle, notamment dans le champ de la médecine personnalisée (en termes de diagnostic, de connaissance de facteur de risque, voire en termes d'accès aux traitements appropriés, ou de possibilité de participation à des essais cliniques).

Les questions éthiques sont néanmoins encore plus complexes. En effet, l'un des principes fondamentaux sous-tendus par la loi CNIL réside dans la garantie d'un droit à l'oubli. Le droit d'accès, de suppression et de rectification des données concernant les personnes physiques concernées par ces données est l'un des moyens de garantir ce droit à l'oubli. L'une des questions éthiques de fond concerne, bien entendu, la garantie du maintien de ce droit à l'oubli, techniquement sans doute possible, mais exposant à des interférences avec la validité des résultats des recherches.

C. DES CONSÉQUENCES SUR LES PRATIQUES MÉDICALES ET DE RECHERCHE

La mise à disposition des médecins et des chercheurs de ces nouvelles biotechnologies, déjà largement utilisées en dehors du contexte de la santé, a déjà un retentissement sur les pratiques dont l'ampleur et la nature ne peuvent pas être anticipées totalement, mais dont les prémices sont déjà présentes. Certains établissements proposent déjà, au même titre que la conservation systématique d'échantillons biologiques d'origine humaine, la conservation sans limitation de temps des données de santé dans un objectif de recherche future. À l'inverse, des réflexions internes autour de la mise au point des outils informatiques mixtes se font autour de la réorganisation des soins et de la saisie des données pour un usage plus efficient dans cette perspective de polyvalence (« formularisation » des masques de saisie des dossiers informatisés, et limitation de la place laissée au texte libre, dans un souci de simplification de l'utilisation des données et de facilité à garantir l'anonymat). L'installation progressive de cette porosité entre le soin et la recherche pourrait rapidement aboutir à la disparition complète de toute frontière entre ces deux pratiques, le soin alimentant quotidiennement la recherche, et réciproquement, dans un objectif global d'amélioration de l'état de santé physique des individus, réduits à des corps. L'effet de la généralisation de ces pratiques et de leurs conséquences sur la personne humaine et les rapports qu'elle entretient avec son corps et la société mériterait d'être pensé, dans une approche d'éthique anticipative, compte tenu des attendus de nos sociétés dans lesquelles la multiplication des fragilités pousse les patients et leurs familles à réclamer plus d'humanité. Le retour des humanités en médecine, dont la médecine narrative¹³ est un exemple, plaide dans ce sens.

13. R. Charon, « The reciprocity of recognition – what medicine exposes about self and other », *N Engl J Med* 2012, 367, p. 1878-81.

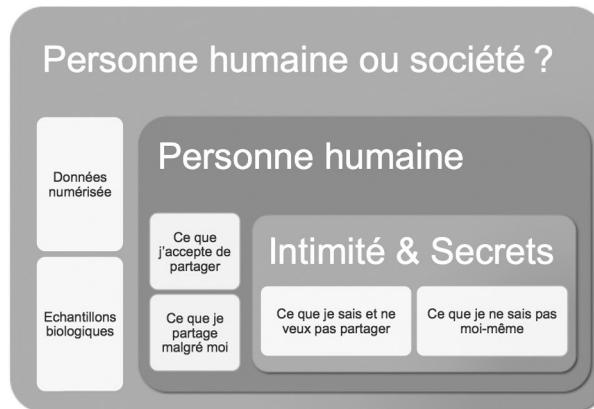
D. L'URGENCE D'UNE RÉFLEXION SUR LES CONTOURS DE LA PERSONNE HUMAINE

Nous avons déjà discuté en 2010 de l'intérêt d'une telle réflexion dans le contexte des recherches sur échantillons biologiques. L'apparition de plateformes de données de recherche couplant les plateformes de ressources biologiques à de véritables plateformes de ressources informatisées ne peut que pousser à plaider dans ce sens. Comme nous l'écrivions alors en effet, si la définition d'une typologie de la recherche fondée sur la nature du risque physique encouru par la personne participant à la recherche pousse à définir les contours de la personne en la restreignant à son entièreté¹⁴, la confusion entre contexte de soin et de recherche pourrait aboutir à sa déshumanisation. La dérive normative favorisant l'exploitation commerciale des éléments dérivés du corps humain, déjà observée pour les échantillons biologiques, est en cours d'extension aux données de santé, devenues précieuses devant les possibilités ouvertes par les entrepôts de données. Aujourd'hui, cette nouvelle typologie de la recherche, adoptée par le règlement européen n° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive CE n° 2001/20, généralise la banalisation de l'implication des personnes dans une démarche de recherche, à l'exception des participations volontaires à des recherches interventionnelles qui continuent de justifier de mesures de protection renforcée (dont la soumission préalable à l'avis d'un comité d'éthique de la recherche). Le risque de voir se développer des recherches conduisant à la réalisation d'un progrès biomédical sur lequel la société civile n'aurait plus de regard, redonnant aux chercheurs l'entière responsabilité de leurs recherches, augmente. Il ne semble pas que le recueil de consentements individuels qui, par essence, ne pourraient être éclairés sur les conséquences de recherches dont les objectifs ne sont pas totalement définis par avance puisse servir de prétexte à l'affranchissement des responsabilités des médecins, des chercheurs, ni des institutions. Les questions de fond dépassent en effet de loin la question de l'anonymat. Ainsi, la fouille systématique de données, surtout si celles-ci (ou plutôt lorsque celles-ci) contiennent (contiendront) des données de « omiques », voire la séquence du génome entier des individus, permettra sans aucun doute de démultiplier le potentiel de détermination des facteurs de risque, objet de la médecine prédictive. Des secrets parmi les plus cachés aujourd'hui (puisqu'ignorés par les personnes concernées elles-mêmes) pourraient être connus par d'autres avant de l'être par elles (**Figure 1**). La définition précise de ces nouveaux facteurs de risque présenterait alors un risque certain pour les personnes les exprimant de se voir stigmatiser. Dans ce modèle de pratiques de médecine et de recherches étroitement mêlées l'une à l'autre, chaque individu serait donc stigmatisable, éventuellement à son insu. Ces néo-stigmates proches du modèle goffmanien¹⁵, invisibles à l'œil des non-initiés, mais aisément

14. M.-F. Mamzer-Bruneel et C. Hervé, « De la protection des personnes et du développement des connaissances », in C. Hervé, M. Stanton-Jean, C. Ribau et M. A. Grimaud (dir.), *Pour des recherches médicales communes avec les pays du Sud*, Paris, Dalloz, 2010.

15. E. Goffman, *Stigmate, les usages sociaux du handicap*, Éditions de Minuit, 1975.

repérables par le truchement d'algorithmes, seraient déduits de l'expression par les individus de certains biomarqueurs, identifiés par les traitements de masse des données. Ils risqueraient alors d'aboutir à la disqualification et à l'exclusion des individus les partageant, vis-à-vis d'un certain nombre de droits sociétaux, conditionnés par l'acceptation du traitement de ses données par l'individu.



* *
*

Les questions éthiques qui se posent autour de la généralisation de la requalification de données de santé générées dans le soin en données à visée de recherche ne sauraient se borner à l'évaluation individuelle d'une balance bénéfique/risque dont les risques se résumeraient à celui d'une ré-identification pour les personnes concernées, et pour la société à celui d'un mésusage. De très nombreuses autres questions sont à prendre en compte et doivent faire l'objet d'une information appropriée, au premier rang desquelles celle de la disparition du secret médical et d'un retentissement sur les pratiques allant dans le sens d'une déshumanisation. Par ailleurs, compte tenu des conséquences en termes individuels et familiaux de l'identification de nouveaux facteurs de risque plus prédictifs de mauvais pronostics, l'assouplissement des normes actuelles, souhaitable au nom du progrès et de l'amélioration des prises en charge individuelles, ne saurait être augmentée sans que la société se soit adaptée et ait pris des dispositions appropriées pour prévenir au mieux le risque de stigmatisation et d'exclusion.

Une étude des conditions de recueil des consentements : quels enseignements ?

Pauline Leroy^(1,2), Marie-France Mamzer-Bruneel⁽²⁾,
Christian Hervé⁽²⁾, Florian Scotté^(1,2,3)

*(1) Unité de soins oncologiques de support, Hôpital Européen
Georges-Pompidou, Paris*

*(2) Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, EA 4569,
Université Paris Descartes*

*(3) Département d'oncologie médicale, Hôpital Européen
Georges-Pompidou, Paris*

La prise en charge globale du patient est une préoccupation émergente de ces dernières années, les patients étant eux-mêmes moteurs de ce changement de paradigme du paternalisme vers leur autonomie.

L'essor du concept de médecine personnalisée soulève de nombreuses interrogations sur nos pratiques au quotidien et notamment la bonne coordination des intervenants dans la prise en charge en cancérologie. Dans le cadre de l'axe 3 du Siric-Carpem, le laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, dirigé par le Pr Christian Hervé, est en charge de la partie éthique. Deux comités distincts et multidisciplinaires ont été créés. L'objectif est d'orienter les actions et la réflexion dans les domaines de la recherche et de la clinique dans le cadre de la médecine personnalisée en oncologie.

- Le comité patient (CP) : il est composé de patients/représentants de patients, juristes, psychosociologues, éthiciens et cliniciens. Il se réunit tous les mois.

- Ce comité est le moteur du projet Carpem, son rôle principal est de valider tous les éléments de travail apportés par le comité d'interface.

- Le comité d'interface (CI) : il n'y a pas de patient/représentant de patient. Il a comme base les membres du laboratoire, des cliniciens et des chercheurs. Le CI est un lien entre les fondamentalistes et les cliniciens intervenant dans la prise en charge du cancer et le comité patient. Lors de ses réunions, il auditionnera différents experts invités à partager leurs expériences et leur vision de la médecine personnalisée dans

le cadre de la cancérologie et de certains programmes de recherche déjà en cours de réalisation ou en projet.

Le CI est amené à expliquer au CP les documents/informations/modes de traitement des données pour clarifier les discours médicaux et adapter les informations délivrées aux patients.

Il y a donc une forme de va-et-vient entre les deux comités, l'un ayant une éthique plus citoyenne et l'autre une éthique plus médicale, de manière à permettre l'appropriation des processus d'information, de recueil des informations et consentements ainsi que la conservation des données médicales susceptibles d'être utilisées en recherche. Les deux comités ont en charge les évaluations et la construction des informations retenues pour l'élaboration des consentements des patients, avec la validation finale par le CP.

I. ÉTUDE

Dans ce contexte, le comité d'interface a réalisé des auditions d'experts en rapport avec la médecine personnalisée en oncologie afin d'identifier les problèmes éthiques en lien avec ce changement de paradigme. Lors de l'audition du P^r Cécile Badoual, en charge du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) et responsable de la tumorothèque, elle a mis en avant un dysfonctionnement majeur en rapport avec le recueil du consentement des patients pour la conservation des pièces opératoires au sein de la tumorothèque en vue de la réalisation de recherches futures. Avec le développement de cette structure, un formulaire unique de consentement, appelé « Onco-HEGP », a été rédigé et validé par le comité de protection des personnes (CPP) pour les services participants : gynécologie, chirurgie thoracique et ORL. L'information des patients autour de la tumorothèque ainsi que la signature de leur consentement sont en charge du chirurgien en préopératoire. Il apparaît que pour l'année 2013, moins de 20 % des patients opérés dans les services participant à la tumorothèque sont informés de l'existence d'une telle structure et donnent leur consentement, avec des chiffres allant de 12 à 24 % en fonction des services.

**Tableau 1 : récapitulatif des chiffres d'Onco-HEGP
pour l'année 2013, par service**

Spécialités	PATIENTS	
	Opérés	Onco-HEGP
Totaux	3 064	587 → 19 %
ORL	1 085	257 → 24 %
THORACIQUE	485	59 → 12 %
GYNÉCOLOGIQUE	1 494	271 → 18 %

Alertés par ce problème, il nous semblait urgent de faire un état des lieux objectif et d'interroger les chirurgiens des services concernés. Nous avons réalisé avec les chirurgiens volontaires des entretiens semi-directifs sur la base d'un questionnaire comportant six questions :

- Avez-vous connaissance de l'existence d'une tissuthèque sur l'HEGP ?
- Si oui, quand et comment en avez-vous été informé ?
- À quel moment proposez-vous au patient de donner son consentement pour participer à la tissuthèque ?
- Quels termes utilisez-vous pour les informer ?
- Rencontrez-vous des difficultés à les informer ?
- Remarques libres.

Les entretiens réalisés nous ont permis de faire le point sur le circuit et le déroulement de l'information pour le recueil du consentement. Des chirurgiens des trois services et de tous niveaux (internes, chefs de clinique et praticiens hospitaliers) ont accepté de participer. Les réponses en fonction du grade sont assez similaires pour les différents services.

A. LES INTERNES

Cinq internes ont participé aux entretiens. Deux d'entre eux connaissaient l'existence de la tumorothèque.

- Le premier réalisait un travail de thèse et connaissait la tumorothèque dans le cadre de ses recherches. Il informait occasionnellement les patients à propos de la tumorothèque lors de l'hospitalisation de ceux-ci. En effet, si le consentement opératoire n'était pas dans le dossier, il informait en même temps le patient concernant la chirurgie prévue et la possibilité de conservation de la tumeur pour d'éventuelles recherches futures.

- Le deuxième avait entendu parler de la tumorothèque lors de discussions entre seniors à la réunion de concertation pluri professionnelle (RCP). Il n'était pas informé du fonctionnement de la tumorothèque et de l'obligation du recueil d'un consentement particulier pour la conservation des échantillons ou pièces d'anatomopathologie.

- Les trois autres internes n'avaient pas connaissance de l'existence d'une telle structure à l'HEGP et ne pouvaient donc prendre une part active dans l'information des patients et le recueil des consentements.

B. LES CHEFS DE CLINIQUE

Trois chefs de clinique ont participé aux entretiens.

- Le premier avait été informé de la création d'une tumorothèque à l'HEGP par mail lors de sa prise de poste et en avait discuté ultérieurement avec les praticiens hospitaliers de son service, notamment lors des RCP où les décisions de prise en charge en cancérologie sont discutées. Il informait oralement les patients, à propos de « la conservation des biopsies pour des analyses ultérieures », lors de la consultation de la programmation de l'endoscopie diagnostique. Les documents, consentement opératoire et Onco-HEGP, étaient ensuite remis par la secrétaire pour signature. Il n'avait pas compris que ce processus ne se limitait pas à l'endoscopie mais pouvait aussi concerner les patients opérés d'emblée. Il rencontrait des difficultés à parler de recherche avec les patients dont le diagnostic n'était pas encore certain.

- Le deuxième avait « peut-être » été informé par mail à sa prise de poste de l'existence de la tumorothèque à l'HEGP et ne participait pas à l'information et au recueil du consentement des patients.

- Et le troisième en avait discuté rapidement à son arrivée avec les praticiens de son service.

Aucun des deux derniers ne se souvenait d'avoir eu une information formalisée concernant cette structure et ne proposait à leurs patients de participer à la tumorothèque.

C. LES PRATICIENS HOSPITALIERS

Trois praticiens hospitaliers ont participé aux entretiens.

- Le premier avait été informé de la création de la tumorothèque lors d'une RCP au moment de l'entrée du service dans ce programme. De plus, il est impliqué dans un travail de recherche avec la tumorothèque. Il informait oralement ses patients au cours de la consultation d'annonce, en même temps que pour les risques opératoires et le consentement à la réalisation de l'endoscopie ou chirurgie. Il leur

demandait « leur accord pour la conservation de la tumeur/biopsie pour l'utilisation dans la recherche, sans impact sur leur prise en charge ou leur traitement ». Il disait ne pas rencontrer de difficultés. La signature du formulaire était faite avec la secrétaire.

- Le deuxième ne se souvenait pas de la façon dont il avait été informé, probablement lors d'une réunion. Il informait ses patients lors de la consultation de la programmation de l'endoscopie ou de la chirurgie, en même temps que pour les risques opératoires. Il demandait aux patients leur accord pour « la conservation des morceaux de la tumeur qui ne sont pas nécessaires au diagnostic à des fins de recherche ». Il ne rencontrait pas de difficultés. La signature du formulaire était faite avec la secrétaire.

- Le troisième faisait partie du service initiateur du projet en collaboration avec l'anatomopathologie et rapportait une bonne participation depuis un an. L'information se faisait de chirurgien à chirurgien sans réunion formalisée à l'arrivée des nouveaux internes ou chefs de clinique. Il informait ses patients lors de la consultation de programmation de l'intervention, en même temps que les risques opératoires. Il faisait l'information orale ainsi que la signature des formulaires. Il mettait en avant l'intérêt positif du patient en expliquant « les possibilités dans l'avenir de faire évoluer les recherches ». En cas de questions, les patients étaient dirigés vers les infirmières de la consultation d'annonce. Il ne rencontrait pas de difficultés pour informer les patients en associant le consentement opératoire et le consentement Onco-HEGP.

D. REMARQUES LIBRES

Ces remarques faites par les différents chirurgiens lors des entretiens peuvent être des pistes pour l'amélioration du circuit du recueil du consentement pour la tumoro-thèque.

Les chirurgiens ne rapportaient pas de refus des patients informés de participer, ou seulement de façon très exceptionnelle. Il ressortait de la majorité des entretiens un souhait d'organisation de réunions d'information plus régulières, notamment à l'occasion de l'arrivée des nouveaux internes et chefs de clinique. De plus, les chirurgiens rapportent le rôle important des secrétaires médicales lors de la signature des nombreux documents en préopératoire. Il paraît important de continuer leur sensibilisation à l'importance de ce recueil dans lequel elles ont un rôle prépondérant. Pour faciliter l'information et la participation des chirurgiens, ceux-ci proposaient une association du consentement opératoire et du consentement Onco-HEGP afin de limiter le nombre de documents à signer lors de la même consultation, qui est un moment chargé d'émotions et d'angoisse.

II. PERSPECTIVES

Encore peu de chirurgiens ont participé à cet état des lieux avec néanmoins quelques lignes de réflexion à l'issue de ces premiers entretiens. Afin de diffuser largement le questionnaire, nous nous proposons, non plus de réaliser des entretiens individuels, mais de laisser les questionnaires à remplir par les chirurgiens à l'occasion des RCP avec l'accord préalable du chef de pôle et des responsables d'unité. Cette approche plus simple pourrait permettre de recueillir un nombre plus important de réponses.

Ensuite, nous projetons d'organiser tous les six mois, à l'occasion des changements d'internes, des réunions formelles d'information et de sensibilisation à l'importance de la participation à la tissuthèque pour l'avancement des recherches futures. Dans un premier temps, lors de la réunion d'accueil des internes, lors de la présentation du fonctionnement de l'hôpital, il faudrait envisager d'expliquer le fonctionnement et la réglementation de la tissuthèque. Dans un second temps, il faudrait cibler plus précisément les internes des trois services concernés, à savoir la gynécologie, la chirurgie thoracique et l'ORL, en organisant une nouvelle réunion d'information sur le consentement de la tissuthèque lors d'une RCP de chaque service.

Afin d'évaluer l'impact de ces mesures, nous suivrons l'évolution des chiffres d'Onco-HEGP en début et en fin de semestre.

La radiologie est-elle une enquête policière ou un art divinatoire ? La construction du regard dans le champ de l'imagerie médicale

Rachid Mendjeli

*Anthropologue, Laboratoire Éthique, Politique et Santé, EA4569,
Paris V, Laboratoire d'anthropologie du Collège de France EHESS Paris*

« Pour nos yeux déjà usés, le corps humain constitue, par droit de nature, l'espace d'origine et de répartition de la maladie : espace dont les lignes, les volumes, les surfaces et les chemins sont fixés, selon une géographie maintenant familière, par l'atlas anatomique. Cet ordre du corps solide et visible n'est cependant qu'une manière pour la médecine de spatialiser la maladie. Ni la première sans doute, ni la plus fondamentale. »

Michel Foucault

Ce texte est issu d'une enquête effectuée au service de radiologie de l'Hôpital européen Georges-Pompidou. L'analyse s'appuie sur les discours et les représentations des professionnels du service de radiologie et une observation des pratiques au service des urgences¹. La construction du regard dans le champ de l'imagerie médicale

1. Il s'agit d'une enquête effectuée au service de radiologie de l'Hôpital européen Georges-Pompidou auprès d'un échantillon de onze médecins radiologues et neuf techniciens en radiologie de juillet 2013 à avril 2014. L'enquête représente une vingtaine d'entretiens semi-directifs. À la demande de certains médecins radiologues, nous avons accepté d'effectuer cinq observations non participantes auprès des médecins et des techniciens en radiologie dans leurs activités aux services des urgences et dans les salles de lecture des services de radiologie. Lors de ces « immersions », grâce à la sollicitation de certains médecins, nous avons pu notamment assister (après une demande d'autorisation effectuée auprès des patients) à trois situations de consultations échographiques au service

soulève plusieurs questions sur la place de l'image médicale comme objet de relation de soin et de réflexion sur le gouvernement des corps dans le champ scientifique et médical². La première question interroge le regard de l'imagerie médicale comme le produit du paradigme de l'enquête policière dont l'objet est la quête de l'indice et des traces du corps et des organes suspects³. La deuxième définit le problème des enjeux de la position et des usages du pouvoir symbolique et technique de la radiologie dans le champ du pouvoir médical et politique de la médecine⁴. Avec l'introduction du concept de patient numérique personnalisé, la troisième hypothèse pose la question du pouvoir de l'informatique et de la science numérique dans la connaissance et la maîtrise du corps humain au cœur des rapports entre science et idéologie⁵. Le champ de l'imagerie médicale mobilise un ensemble de codes et de codifications, de procédures et de règles, de lectures et d'interprétations d'informations définis par un dispositif de représentation, et de traduction du corps du patient et de ses organes⁶. Les techniques de l'imagerie et les spécialités médicales des professionnels⁷ qui les utilisent forment des dispositifs de soin structurés sur des modes d'organisation où se jouent des rapports de forces et de sens entre les valeurs, les fonctions, les statuts, les cultures et les hiérarchies socio-

des urgences des radiologies de l'hôpital. Le service de radiologie compte au total 24 médecins dont 11 praticiens hospitaliers, 13 radiologues universitaires et 4 professeurs et 57 techniciens en radiologie selon la fiche de présentation du service. Nous avons rencontré près de 45,83 % de radiologues et 15,79 % de techniciens en radiologie.

2. « Toute l'histoire des sciences sociales l'atteste : le corps résiste à l'analyse, des sociologues plus encore peut-être que des anthropologues. Trop évidemment présent, il apparaît souvent comme un impensé de la théorie sociale qui tend à l'abandonner du côté de la nature ou de la biologie, de la matière et de l'émotion, autrement dit à en faire un objet présocial au sens où il précéderait toute sorte de mise en forme de la société », D. Fassin, D. Memmi (éd.), *Le gouvernement des corps*, Paris, éditions de l'EHESS, 2004.

3. « La radiologie reste une enquête policière. Ne lisez pas les images radiologiques dans l'absolu, le patient a toute une histoire. Il faut regarder les examens radiologiques du patient avant et après. » Entretien, HEGP.

4. « Un malade dit "j'ai mal au ventre" : le clinicien va le palper, il va essayer de deviner à travers la peau. Mais nous, on voit. On a un *pouvoir de divination*. » Entretien, HEGP.

5. « Le patient numérique personnalisé n'est autre que cet ensemble de données numériques et d'algorithmes permettant de reproduire à diverses échelles la forme et la fonction dynamique des principaux tissus et organes d'un patient donné. C'est aussi le cadre unifié qui permet d'intégrer les informations provenant des images anatomiques et fonctionnelles du patient, ainsi que les informations qui décrivent l'histoire singulière du patient et de sa maladie. Les modèles numériques et personnalisés du patient sont destinés à assister le médecin dans sa pratique médicale : assister le diagnostic en quantifiant l'information présente dans les images ; assister le pronostic en simulant l'évolution d'une pathologie ; assister la thérapie en planifiant, simulant et contrôlant une intervention. Voilà ce qui préfigure la médecine computationnelle de demain, une composante informatique de la médecine qui n'a pas vocation à se substituer au médecin, mais qui est destinée à lui fournir des outils numériques pour l'assister dans l'exercice de sa pratique médicale au service du patient », N. Ayache, « Le patient numérique personnalisé : images, médecine, informatique », leçon inaugurale au Collège de France le jeudi 10 avril 2014.

6. G. Deleuze, « Qu'est-ce qu'un dispositif ? », in *Michel Foucault philosophe*, Paris, Seuil, coll. « Des Travaux », 1989, p. 185-195. M. Foucault, *Dits et écrits*, vol. III, 1976-1979, Gallimard, p. 299.

7. On utilisera dans ce texte les notions de « manipulateur radio » ou de « technicien en radiologie », de « médecin radiologue » ou de « radiologue » pour définir les acteurs du champ de la radiologie que nous avons rencontrés et qui ont accepté de participer à nos entretiens.

professionnelles des individus dans la relation au patient selon l'éthique spirituelle ou religieuse auxquels ils se réfèrent dans leur discours. Ces dispositifs s'articulent sur des réseaux de communication entre une pluralité d'acteurs hétérogènes⁸. Les logiques de gestion et de prise en charge du corps et de ses représentations délimitent un champ de force et de lutte pour conserver ou transformer la définition même des usages et des fonctions du champ de l'imagerie médicale dont le discours des médecins sur la relation au patient est l'un des enjeux⁹. Comment la relation au patient est-elle vécue par les professionnels de la radiologie ? Comment le patient est-il accueilli, informé et accompagné au sein du service de radiologie lors des examens ? Comment sont gérées les découvertes fortuites ? L'imagerie médicale est considérée comme une forme d'investigation symbolique du corps¹⁰. On définira le dispositif de l'imagerie médicale comme un espace de traduction des stigmates, des souffrances et des formes de violences physiques et symboliques liés à la biographie sociale, la carrière médicale et l'histoire du patient comme le produit de traces, de signes et d'indices. Qu'est-ce que l'observation des pratiques du champ d'investigation physique et symbolique du corps ? À partir de la présentation des discours et des représentations recueillis, on tentera de comprendre le processus de circulation de l'information dans la relation de soin et les logiques qui sont aux fondements des dispositifs de soin. Cet itinéraire pose la question de la définition des rapports entre « le dire vrai » du discours et les pratiques énoncées du sujet sur son habitus et sa culture professionnelle¹¹. On se donne ici pour objet de décrire ce qui est dit dans l'ordre des discours et des représentations pour comprendre ce qui est fait dans la pluralité de pratiques cliniques du champ de l'imagerie hospitalière¹². La notion de construction du regard des professionnels de l'imagerie médicale délimite un faisceau de signes, d'indices, d'hypothèses et de formes de déchiffrement technique et clinique du corps du patient où :

« Des traces parfois infinitésimales permettent d'appréhender une réalité plus profonde qu'il serait impossible de saisir par d'autres moyens¹³. »

8. M. Serres, *Hermès 1, la communication*, Éditions de Minuit, 1968.

9. P. Bourdieu, « La spécificité du champ scientifique et les conditions sociales du progrès de la raison », *Sociologie et société* mai 1975, vol. VII, n° 1, p. 91-118 ; « Le champ scientifique », *Actes de la recherche en sciences sociales* juin 1976, vol. II, n° 2-3, p. 88-104 ; « La production de l'idéologie dominante », *ibid.*, p. 3-73.

10. Selon Ernst Cassirer, la technique en tant que forme symbolique s'inscrit dans le champ d'une philosophie de la culture et du langage. Il s'agit donc d'interroger la radiologie à travers ses usages d'une forme symbolique et de langage semblable à celle des systèmes mythiques. En ce sens, la technique ne peut se comprendre que dans la relation au regard, à la parole et à l'outil. La technique de l'imagerie médicale est une forme symbolique qui est entièrement liée à ces usages sociaux. E. Cassirer, *La philosophie des formes symboliques*, t. I et III, Éditions de Minuit, 1972 ; *Le mythe de l'État*, Éditions de Minuit, 1972 ; M. de Launay, « Histoire et dialectique d'une forme symbolique », *Revue germanique internationale* 15/2012.

11. M. Foucault, *L'herméneutique du sujet. Cours au collège de France. 1981-1982*, Éditions Gallimard/Seuil, 2001.

12. M. Zimmerman, « L'épreuve photographique du biologique : ethnographie d'un lieu de production des images médicales », *Sciences sociales et santé* 1992, vol. X, n° 3, p. 105-118.

13. *Ibid.*, p. 12.

Le paradigme de l'indice définit un questionnement sur le « dire-vrai » de l'expérience de la relation de soin que l'observation sociologique tente de saisir comme le produit de pratiques discursives du regard technique et clinique des professionnels de la radiologie¹⁴. Il s'agit d'interroger les conditions de possibilité de la construction sociale des représentations du regard technique et clinique de l'imagerie médicale et de leur subjectivité à travers l'observation non participante, et de souligner les limites de l'empathie anthropologique et de l'analyse sociologique des pratiques discursives des professionnels du champ hospitalier en situation d'enquête et d'immersion ethnographique au service des urgences radiologiques¹⁵.

I. INTERPRÉTER, INFORMER ET ACCOMPAGNER LE PATIENT

Au mois de juillet 2013, deux rencontres ont été organisées à la salle de staff des médecins radiologues de l'Hôpital européen Georges-Pompidou-La première a réuni une vingtaine de radiologues dont le chef de service. La deuxième a eu lieu une semaine plus tard avec une dizaine de techniciens en radiologie, à la demande des radiologues. À l'occasion de ces réunions, le projet d'enquête autour du thème des « incidentalomes » a été présenté aux radiologues et au manipulateur radio. Une dizaine de médecins radiologues accepte le principe de participer à des entretiens semi-directifs sur leurs parcours socio-professionnels et leurs pratiques médicales. Il en fut de même pour les techniciens en radiologie. Au cours de cette réunion, plusieurs médecins me proposent d'effectuer des « immersions », selon les termes utilisés par eux, pour observer leurs pratiques et comprendre les conditions de mise en œuvre de leurs activités au service des urgences radiologiques. Dès le mois de juillet, j'ai effectué plusieurs entretiens et une première observation non participante au service des urgences de radiologie.

Cette immersion a permis d'effectuer un repérage de l'activité du service des urgences radiologiques et de rencontrer des manipulateurs radio, des aides-soignants, des brancardiers, des infirmières et des patients sans intervenir tout en restant à l'écoute silencieuse des rapports de distance et de proximité. Comme le soulignait ce médecin, il y a à l'hôpital une perte de relation entre le patient et le médecin. Pour lui, le manque de temps et l'impossibilité de répondre à certaines situations étaient le lot quotidien de l'activité radiologique hospitalière. Quelle place est faite à la relation au patient dans ce mode d'organisation ? Ces cultures médicales sont le reflet des trajectoires sociales, médicales et universitaires des individus, des statuts, des fonctions et des hiérarchies qui les composent. Ces acteurs travaillent ensemble, négocient et s'opposent pour redéfinir à l'intérieur du champ

14. C. Ginzburg, « Signes, traces, pistes. Racine d'un paradigme de l'indice », *Le Débat* nov. 1980, n° 6.

15. M. Foucault, *Naissance de la clinique*, PUF, « Quadrige », 2009.

de la radiologie hospitalière leurs différentes conceptions de l'éthique de la relation de soin dont les figures du praticien hospitalier et du chercheur universitaire cristallisent les discours et les représentations des uns et des autres. Mais cette division statutaire et culturelle entre deux groupes est-elle la seule à définir les logiques des discours et des pratiques des acteurs ? L'analyse révèle l'existence d'une multitude de positions et de pratiques cliniques, de valeurs et de croyances professionnelles, scientifiques, spirituelles et religieuses qui s'affrontent pour redéfinir l'éthique politique de la radiologie médicale à travers les différentes conceptions liées aux raisons personnelles du choix du métier de radiologue dans le champ hospitalier.

A. LE DEUIL ET LE RENONCEMENT AU RITE DE LA RELATION AU PATIENT COMME FORME D'OBJECTIVATION

Loin d'être seulement le reflet des divisions, des statuts et des fonctions, la relation de soin se définit d'abord dans la définition d'une éthique personnelle que donnent les radiologues de leur histoire des rapports aux patients comme produit de l'expérience professionnelle et de la biographie sociale des acteurs. La position des médecins sur la relation de soin n'est-elle pas liée aux formes d'objectivation fondées sur les raisons de leur choix de la radiologie ?

Moi, j'ai fait le deuil de la relation au patient. Quand on choisit radiologie, c'est un choix particulier. On renie une certaine relation au patient puisqu'on n'est pas son clinicien référent. Quand on discute entre nous, c'est intéressant de voir comment les gens ont vu le choix radiologie par rapport au renoncement de cette relation très particulière médecin-patient que l'on n'aura jamais – on peut dire quasiment jamais. En fait, en pratique, on peut l'avoir dans certains cas. Mais on n'aura jamais cette relation de médecin référent. On n'est pas celui qui va prendre les décisions thérapeutiques. Normalement, un patient a un médecin référent dans sa pathologie, qui est « celui qui va dire, qui va recevoir les plaintes ». Celui qui va avoir une vision globale de la plainte, identifier les hypothèses du diagnostic, faire réaliser les explorations pour valider ses hypothèses. Une fois qu'il a confirmé son diagnostic, il va prendre des décisions thérapeutiques et ensuite suivre ce traitement. C'est ça, l'histoire de la relation d'un médecin référent avec un patient, et on peut avoir plusieurs médecins référents. Nous, les radiologues, nous ne serons jamais le médecin référent. Donc on a renoncé à cette relation très particulière. On a renoncé à tout un rituel dans lequel on a été baigné depuis le début de nos études. La visite, avec le lit, la consultation... tout ça, on y a renoncé.

Ce médecin explique avec clarté et objectivité sa position et sa fonction de radiologue dans la chaîne de soin avec ses confrères et la nature des relations avec les patients. Il pense qu'il est important et nécessaire de discuter avec ses collègues sur les raisons du choix de la radiologie. Tous les radiologues ne partagent pas sa conception, selon lui. Pour certains, le choix de la radiologie est le produit d'un compromis

professionnel. Certains de ses collègues lui disent qu'ils ont choisi la radiologie parce qu'ils aiment le métier. Pour elle, il y a également des médecins qui font le choix de la radiologie parce qu'ils trouvent difficile d'assumer la relation au patient.

D'ailleurs, c'est en partie une des raisons pour lesquelles j'ai choisi la radiologie. Avant la radiologie, je faisais de la pédiatrie. Mon choix de la radiologie est lié, en partie, au fait que je n'arrivais pas à assumer la relation et la souffrance des parents. Avec les enfants, cela ne me posait aucun problème. Je suis aussi contente d'avoir pu prendre cette distance.

Par cette prise de position sur le renoncement, et le deuil de la relation au patient, elle souligne le travail d'objectivation personnel et de distanciation professionnelle que lui a permis le choix de la radiologie. Ce processus de distanciation s'inscrit dans un véritable travail de reconstruction identitaire. Dans ce long entretien, on ressent parfaitement la position sereine et apaisée du radiologue. Cette posture révèle une véritable prise de position sur l'éthique de la relation de soin et sur l'importance du développement du champ de la recherche médicale. Loin des formes de justification, ce discours énonce clairement le cadre de l'activité dans lequel se construit sa pratique hospitalière. Mais cependant, selon certains radiologues, il peut également y avoir des demandes d'explication de la part du patient qui permettent de rencontrer celui-ci malgré les difficultés liées à l'activité radiologique.

B. AVOIR DU TEMPS POUR L'INTERPRÉTATION ET POUR CONSTRUIRE LA RELATION AU PATIENT

Pour ce médecin, la technologie a radicalement transformé la relation de soin. Il explique comment et pourquoi il est plus loin du patient qu'avant. Cependant, si des patients demandent à voir les médecins, le dialogue peut alors se faire. La distance a transformé la relation. Le dispositif de la machine structure la relation avec le patient.

Je l'ai informée que l'image était inquiétante, mais qu'il y avait beaucoup de chance pour que l'on puisse vraiment la guérir, sous réserve que ce soit quelque chose. Parce que l'on peut se tromper. On a vu des choses qui étaient suspectes et qui n'étaient rien. Je transmets aussi le fait que l'on peut se tromper. On informe que c'est potentiellement inquiétant mais que ça peut aussi n'être rien de grave et que nous, on peut ne pas avoir toujours raison. J'essaye de donner l'ensemble des informations de façon si possible modérée. Tout en étant honnête aussi. Si on leur donne de fausses informations, il y a un moment où ça va leur retomber dessus de toute façon. J'essaye de les préparer à la réalité tout en l'enrobant suffisamment pour que ce soit digérable et en hypertrophiant les choses positives tout en restant honnête. On ne va pas leur dire que tout va bien alors que ce n'est pas le cas¹⁶.

16. Entretien, HEGP.

Ici, l'éthique de la relation de soin se construit sur le modèle du respect de la relation à l'autre. Pour le radiologue, il est toujours difficile de dire quelque chose de juste au patient. En effet, dans certaines situations, la quantité de données à analyser est telle qu'il est nécessaire d'avoir du temps pour l'interprétation, pour être aussi juste que possible dans le diagnostic. Les rayons X ont toujours raison, nous dit ce radiologue. Il faut savoir dire « je suis sûr que » ou « je ne sais pas ». Le fait de savoir dire « je ne sais pas » est important pour ce radiologue pour ne pas « déclencher des catastrophes pour les patients ». « On n'a pas à angoisser inutilement les patients. » Cette description de l'activité de la radiologie reflète une situation spécifique à l'activité du scanner et de l'IRM. Cependant, elle représente une grande part de l'activité d'un service de radiologie.

C. L'ÉCHOGRAPHIE : UN ART DIVINATOIRE ?

Mais il y a également des activités et des spécialités médicales où la relation et le dialogue avec le patient sont préservés. L'échographie et la radiologie interventionnelle sont décrites comme de véritables enclaves relationnelles. La pratique de l'échographie est décrite comme un lieu privilégié de rencontre, d'échange et de dialogue avec les patients.

Il y a l'échographie. Où là, il y a vraiment une sorte de dialogue singulier entre le médecin et le malade. C'est extrêmement physique et sensuel. En fait, il y a une relation directe. Le médecin touche le malade, en le touchant il voit l'intérieur, c'est de l'art divinatoire. Par exemple, pour vous donner une image, vous mettez vos mains et vous dites : « Je vois que vous avez un cancer du rein, je vois... » C'est exactement ça. Moi, des fois, je le fais. Par exemple, un alcoolique, quand vous lui demandez s'il boit, vous dira toujours non. Mais si vous êtes en train de faire l'échographie de son foie, il ne va pas pouvoir vous dire non. Alors, moi, je ne lui pose pas la question : « Est-ce que vous buvez, oui ou non ? » La question ne se pose pas ! J'ai bien sûr déjà un certain nombre d'indications qui me disent qu'il a une cirrhose. Alors, je lui dis plutôt : « Qu'est-ce que vous buvez ? » À ce moment-là, il va me dire si c'est du whisky ou de la bière, ou si c'est de la vodka, etc. À mes collègues cliniciens, je dis : « Votre patient boit un litre de whisky par jour. » Alors, ils me demandent comment j'ai fait pour savoir ça : « À nous, il nous dit tous les jours qu'il ne boit que de l'eau. »

L'échographie apparaît bel et bien comme un espace insulaire, où le colloque singulier entre le patient et le médecin. Dans cet espace préservé, l'interface technique ne tient pas le patient éloigné du radiologue, bien au contraire. Elle rapproche le médecin et le patient. Elle crée ainsi une véritable proximité des corps. Ici, l'instrument d'observation technique, en rapprochant les corps du médecin et du patient, démultiplie les potentialités de communication.

En gynécologie, dans l'imagerie de la femme, il y a un contact direct avec le sein de la femme. Là, il y a une vraie relation. C'est vraiment un face-à-face : quand on a fini sa mammographie et son échographie, la femme ne quitte pas l'hôpital sans savoir si elle a ou non un cancer.

Et puis il y a également les moments de radiologie interventionnelle. On fait une opération sur le patient, donc on le voit juste avant l'intervention et puis, comme dans la grande majorité des interventions, on procède sous anesthésie locale. Pendant tout le geste, on voit le patient et le patient nous voit. Il y a certaines spécialités, par exemple, chez nous, les radiologues qui « font de l'os », où l'on arrive à garder ce temps de relation pour voir les malades avant et après. Mais beaucoup ne permettent pas de le faire.

Par les formes d'interfaces qu'elle instaure entre le patient et le médecin, la technique de l'échographie restitue et amplifie les variations de discours sur la proximité dans la relation de soin. Elle permet de toucher, d'écouter, et de dire au patient des choses sur sa situation au plus proche, dans une certaine forme d'intimité d'un temps de dialogue partagé du geste médical.

D. CASSER L'ANGOISSE DES PATIENTS

Ainsi, ce médecin explique longuement pourquoi le patient est au centre de ses préoccupations professionnelles. Chez lui, la parole se fait geste dans la relation de soin. Il insiste sur l'empathie qu'il éprouve à l'égard de ses patients et l'écoute qu'il établit avec eux.

Il faut lui donner du temps pour comprendre ce qu'il vit, et l'accompagner. Je passe ma main sur l'épaule du patient, j'échange quelques mots avec lui pour le rassurer. J'essaie toujours de construire quelque chose avec mes patients lorsque je ressens de grosses angoisses. Je me dis que je vais tenter de le secouer pour l'aider. Oui, il faut parfois le bousculer.

Ce radiologue insiste sur le fait que, pour lui, le dialogue avec ses patients permet de les rassurer. Même si, pour sa part, il est difficile de répondre à certaines angoisses vécues par les patients, il constate qu'il y a des situations lourdes de souffrances. Il y a également des malentendus, comme le raconte ce radiologue lorsqu'un patient lui dit : « Vous n'avez pas vu ma tumeur ! » Je lui dis que l'on ne peut pas tout voir.

Les patients sont toujours présents à son esprit et il reçoit beaucoup en retour, un peu comme un don et un contre-don. Être proche de ses patients, c'est la définition même de son métier de médecin. Il définit en ces termes sa conception et ses pratiques dans la relation aux patients :

J'écoute les patients, j'observe et je ressens les situations d'angoisse. J'essaie de leur donner l'information la plus simple et la plus claire possible. La relation de confiance

avec mes patients est au cœur de mon travail. Je suis ici pour eux. Pour moi, le patient est là et j'ai envie de communiquer avec lui par les yeux, par les mains. Instantanément, je prends sa main, je me rapproche de lui et je construis l'échange et la communication. Parfois, quand je sens de grosses angoisses, je vais aux choses de manière très concise. Il faut les secouer et les réveiller, car l'angoisse dans laquelle ils sont provoque une sorte de léthargie chez les patients. Et après, je reviens aux mots les plus calmes et les plus doux, et j'arrive parfois à casser l'angoisse des patients, mais parfois ça échoue.

La dimension du partage émotionnel apparaît comme une véritable culture professionnelle de la relation de soin. L'empathie qu'il ressent pour les patients est une culture fondée sur l'écoute des patients. Les langages de proximité sont pour ce radiologue un mode de médiation thérapeutique. Quel sens les radiologues donnent-ils aux événements imprévus que recouvrent les notions « d'incidentalomie », « accidentalome » ou « fortuitome » ?

E. UN EXEMPLE ARCHÉTYPAL D'ANOMALIE DE DÉCOUVERTE FORTUITE

Comment les patients réagissent-ils face aux découvertes fortuites et de plus en plus fréquentes liées aux évolutions techniques ? Devant cette situation, le médecin radiologue est confronté à un double questionnement : faut-il le dire au patient ou faut-il ne pas le dire ? Comment est informé le patient ? Quelle position les médecins adoptent-ils ? Pour décrire ce phénomène, le radiologue précise qu'il utilise plutôt la notion d'anomalie de découverte fortuite. Il connaît le phénomène depuis qu'il a commencé à exercer la radiologie. Il raconte une anecdote à ce sujet. Aux tout débuts de l'IRM, dans les années 1990, un de ses collègues se propose comme volontaire sain dans un prototype d'IRM. Lorsque les radiologues regardent les images, ils découvrent une tumeur dans chacune de ses vertèbres. Il souligne que tout le monde a été inquiet face à ces tumeurs. Chacune ressemblait à l'image d'un « drapeau japonais ». Ces images n'avaient pas été vues dans le champ de la radiologie. Il n'y avait pas encore eu de publications sur le sujet. Pourtant, c'étaient des lésions bénignes découvertes de manière fortuite que les radiologues ne savaient pas interpréter à l'époque. Il précise notamment que le problème est celui de la découverte fortuite maligne où la situation est grave pour le patient.

J'ai un cas qui m'a beaucoup marqué. Un collègue fait une échographie à un patient et découvre, au moment où il met la sonde sur le foie, de multiples métastases. Il est extrêmement choqué. Il ne dit rien au patient. Et en sortant de la salle d'échographie – très stupidement, on peut le dire, on a beaucoup d'actions stupides –, alors qu'il y a des gens dans la salle d'attente, le radiologue dit : « Le pauvre vieux, il n'en a plus que pour quelques mois à vivre. » Et de l'une des chaises de la salle d'attente, une femme tombe par terre. Elle fait une syncope. C'était sa femme. Elle l'a pris dans la figure, d'un coup, sans aucune préparation, sans rien. Je trouve que c'est un exemple archétypal. C'est

vraiment la pire façon d'apprendre les choses pour un patient et sa famille. Le radiologue ne l'a pas fait exprès, c'est juste de la bêtise, mais c'est une inadvertance qui a des conséquences directes sur le patient et sa famille.

Pour ce médecin, il y a certaines formules qui fonctionnent comme un leitmotiv de communication. Ces formules lui permettent de dire les choses plus facilement au patient : « *J'ai deux nouvelles, une mauvaise et une bonne, vous avez une tumeur, mais elle est bénigne.* » Il explique qu'il y a la dimension choquante de la situation pour le patient. Mais cela permet au malade d'apprendre qu'il peut aussi avoir des anomalies bénignes.

Ce praticien hospitalier nous explique un cas qui l'a particulièrement interpellé sur le fonctionnement du service et les rapports de communication. Dans le cas où l'incidentalome a une conséquence grave pour le patient, le radiologue explique comment et pourquoi il s'appuiera d'abord sur le médecin correspondant qui lui a adressé le malade à l'hôpital afin de construire une prise en charge et un accompagnement adaptés à la situation. Pour ses patients, il propose toujours des explications en fonction de leurs angoisses. Il précise notamment qu'il ne dramatise jamais dans la relation de soin au patient. Il explique qu'il arrive au moment où on va pouvoir le prendre en charge.

Il y a le cas de ce patient âgé de 40 ans et polytraumatisé dans un accident de la route. Il arrive aux urgences pour accident sur la voie publique avec sa petite Vespa. Ils le mettent sur la table du scanner. Le manipulateur radio et l'interne m'appellent. On me dit « ce n'est pas normal, docteur ». Quand on dit « patient polytraumatisé », le protocole est bien carré. On se demande comment un polytraumatisé vient sur ses pieds à l'hôpital. Envoyé par un médecin urgentiste. Comme il était dans la moulinette, il avait fait tous les examens. Il est passé au scanner. Alors, j'analyse son scanner parce qu'il a été fait. Sur l'analyse qu'on a faite, on a trouvé de façon fortuite un cancer du rein. Une néphrectomie partielle alors qu'il était venu pour un polytraumatisme. J'aurais pu ne pas faire cet examen. En fin de compte, il a été informé et pris en charge rapidement, et sauvé comme ça.

À l'écoute des pratiques en œuvre, le radiologue apparaît à l'interface de tous les services de l'hôpital. Il est accompagné par le technicien en radiologie, le « manip » ou le « manipulateur radio » selon les expressions les plus utilisées par les radiologues¹⁷. Il est nécessaire de comprendre ce qui est fait à l'aune de ce qui est dit et objectivé dans les discours par les radiologues sur leurs pratiques et sur leurs différentes conceptions de la relation au patient. Ces exemples posent plusieurs questions à l'observateur sur la nature des interactions en œuvre dans le champ de la radiologie médicale, sur la nature des rapports entre le médecin, le patient, la machine, le manipulateur radio, l'infirmier(ère) selon les différentes configurations

17. Dans le langage de l'imagerie médicale, le technicien en radiologie est généralement appelé « manip ».

liées à l'activité technique de l'imagerie médicale. Quels sont les effets de ces configurations techniques ? Comment est accueilli le patient ? Quelles sont les formes de médiations en œuvre ?

II. MAÎTRISER LES RELATIONS AVEC LA MACHINE, LE PATIENT ET LE RADIOLOGUE

Selon les médecins, le manipulateur radio a un rôle central dans l'activité radiologique. Il dialogue directement avec le patient et avec le radiologue. Cette fonction est définie par la notion de filtre. Les usages de la fonction d'intermédiaire fonctionnent aussi dans les moments de fatigue vécus par les médecins comme l'explique clairement le témoignage de ce radiologue.

Nous n'avons plus le temps de voir les malades. Donc ce sont les « manipulateurs radio » qui, tant bien que mal, font l'accueil du patient, le préparent, font l'examen et ensuite lui disent une formule un peu bateau, pas très satisfaisante : « Votre médecin aura les résultats directement dans le service. » Donc le malade ressort et il n'a aucune information. Cela n'est pas du tout satisfaisant d'un point de vue médical. Mais c'est devenu un luxe que l'on ne peut plus se payer par rapport au fait que c'est le turbin, le turbin, le turbin... c'est de l'abattage.

A. JE DIS TOUJOURS, C'EST LE MANIPULATEUR LE PATRON

Dans l'imagerie en coupe, scanner et IRM, explique ce médecin, les patients sont pris en charge par les techniciens et sont installés par les techniciens.

Le radiologue ne voit pas leur visage. Il reconnaît parfois des patients, dit-il, par une physionomie radiologique. Mais, pour lui, il n'y a plus de véritables relations et plus de dialogue.

Aujourd'hui, c'est ma deuxième garde en deux jours. On compte beaucoup sur le manipulateur radio. Je lui demande s'il a dialogué avec le patient. Il nous renseigne sur l'état du patient.

Le manipulateur est un élément d'information central dans le dispositif de soin. Il informe le médecin sur l'état psychologique du malade, sur son entourage familial et sur les niveaux de demande d'information. Il filtre les informations. Il organise le passage des patients selon leur degré de priorité. Il restaure la communication avec le malade quand on le charge d'informer le patient. Mais cette com-

munication par délégation a des limites. Dans certaines situations, le médecin va directement voir le patient.

Je dis toujours, c'est le manipulateur le chef. Nous, on a des orientations, on dit voilà, il y a les urgences vitales, ça, c'est moi qui les impose. Ensuite, il y a des patients avec un degré d'urgence qui est relativement équivalent. Donc, là, c'est le manipulateur qui décide du passage des patients en fonction de la proximité du brancardage. Moi, je dis toujours, c'est le manipulateur le patron. C'est lui qui souffre des défauts d'organisation du reste du service. Moi, je suis très protégé derrière ma console. Le manipulateur va toujours dans la salle d'attente chercher le patient. Et c'est lui qui va être agressé si un patient attend depuis quatre heures et a vu passer dix patients avant lui. Une fois que l'on a défini les grandes lignes, c'est les manipulateurs qui décident du passage des patients en fonction de leur activité au bloc en radio et au scanner.

Le manipulateur est l'interlocuteur privilégié du patient. Il le met à l'aise. C'est lui qui fabrique les images. Il est de fait un partenaire indispensable du dispositif de radiologie autant dans sa fonction technique que relationnelle de l'accueil des patients. Son rôle premier est de gérer la machine. Il gère le patient et il est en relation directe avec lui. Dans l'interaction avec le radiologue, il y a différentes situations dont certaines sont très hiérarchisées. Dans ces situations, c'est le radiologue qui décide de l'urgence.

B. MON SOUCI C'EST DE M'ADAPTER AUPRÈS DES PATIENTS

Mais le manipulateur décide du reste de l'organisation et de la gestion de la fonction d'information du dispositif. Il est un informateur majeur. On peut dire qu'il occupe une fonction d'intermédiaire et de médiateur dans la chaîne du dispositif. Le radiologue décide des urgences, mais le manipulateur met en œuvre la gestion technique et relationnelle. Le manipulateur se retrouve dans le jeu des interactions entre le malade et le radiologue. Dans certaines situations, il va être soit un catalyseur soit un inhibiteur de la relation de soin. On retrouve bien ce mode de fonctionnement lorsqu'on écoute le discours des techniciens en radiologie :

J'ai le souci d'informer le patient. En fait, je me comporte comme si c'était moi le patient. Je leur dis ce que j'aimerais bien qu'on me dise. Je suis hyper perfectionniste et je suis très exigeant en règle générale. J'estime et je pense que c'est seulement si je me mets à la place du patient et si je les mets à ma place que je peux être le plus précis sur les informations à leur donner pour la mise en œuvre technique de l'examen.

Cette situation est-elle liée seulement au rapport de distance et de proximité du corps dans la relation au patient dans le champ de la radiologie ? Les rapports de distance et de proximité peuvent être considérés comme des points de vue

socialement construits par les transformations des formes d'interactions, de communication et de circulation du corps du patient dans le dispositif technique de l'imagerie médicale lors de l'examen clinique¹⁸.

Je suis dans l'exécution d'un acte. Mon travail est de réaliser cet acte. Le but du dialogue que j'ai avec les patients est que l'acte se réalise dans de bonnes conditions pour eux. Les patients doivent sortir de l'examen avec une bonne expérience. Et cela se joue aussi dans la prise en charge du patient dès le départ, c'est-à-dire la mise en confiance avec des explications si nécessaire. Se taire si nécessaire. Mon souci, c'est de m'adapter aux patients dès les premières minutes. Le but est vraiment d'accompagner aussi le patient. Il est là pour subir un examen, une radio qui est l'objet de l'activité. Le but est qu'il le vive le mieux possible. On ne vient pas à l'hôpital quand tout va bien. Le principe, c'est de ne pas amplifier le mal-être que pourrait avoir le patient face à sa vie actuelle et ses problèmes de santé. Éviter d'ajouter la souffrance à la souffrance. Mais certaines fois, il faut imposer l'acte au patient. C'est parfois plus complexe. Je ne le fais que si j'ai la certitude que cet examen-là est nécessaire au patient. Je le sais quand j'en ai discuté avec le médecin avant la prise en charge du patient. Je peux parfois être dans la confrontation et brusquer un patient, et ne pas être agréable pour lui. Mais je sais que ce que je lui ai fait subir est bénéfique pour lui-même. Le patient ne le comprend pas tout de suite. Je lui explique que malheureusement il n'a pas le choix et que l'on va tout faire pour que cela se passe le moins mal possible.

Selon ce technicien, l'outil technique est là pour l'aider à mieux faire mais il est de plus en plus difficile d'utiliser l'outil radiologique. Il n'est pas évident d'acquérir toutes les informations techniques liées aux usages possibles de la machine. D'après lui, les deux freins résident, d'une part, du côté purement technique de la machine, et d'autre part, dans le manque de connaissances médicales du manipulateur radio qui l'empêche de pouvoir optimiser l'usage à bon escient de la machine. L'usage de l'outil est ainsi différent d'une maladie à l'autre et d'un examen à l'autre.

C. LES PATIENTS NE RACONTENT PAS LEUR HISTOIRE AUX MANIPULATEURS RADIO

Il explique qu'en tant que technicien il est pris entre la machine, le patient et le compte rendu. Il souligne que parfois il se trouve dans des situations déstabilisantes

18. « Ces points de vue sont socialement produits lors des contacts mixtes, en vertu des normes insatisfaites qui influent sur la rencontre. Certes, un individu peut se voir typé par des attributs permanents. Il est alors contraint de jouer le rôle de stigmatisé dans la plupart des situations sociales où il se trouve, et il est naturel de parler de lui ainsi que je l'ai fait, comme d'une personne stigmatisée que son sort oppose aux normaux. Mais ces attributs stigmatisants qu'il possède ne déterminent en rien la nature des deux rôles ; ils ne font que définir la fréquence avec laquelle il doit jouer l'un et l'autre. Et, puisqu'il est question de rôles au sein de l'interaction et non de personnes concrètes, il n'y a rien d'étonnant à ce que, bien souvent, l'individu stigmatisé sous un aspect fasse montre de tous les préjugés des normaux à l'encontre de ceux qui le sont autrement. » E. Goffman, *Stigmate, les usages sociaux des handicaps*, Paris, Éditions de Minuit, 1975, p.161.

avec des internes. D'après son expérience, il en connaît plus qu'eux, mais il ne peut pas outrepasser ses compétences et sa fonction de technicien en radiologie.

De fait, les manipulateurs radio ne sont pas comme les infirmiers et les médecins. Ils ne savent pas lire les images. Ils ne perçoivent pas la douleur, car elle a été gérée en amont. Ils ne perçoivent pas la souffrance psychologique, car ce n'est pas eux qui font l'annonce. Les manipulateurs ressentent seulement l'angoisse de l'examen vécue par le patient. Ils ne voient pas la douleur des gens. Les patients ne déversent pas leurs angoisses. Les patients ne racontent pas leur histoire aux manipulateurs radio. Le moment de l'examen est un moment contenu pour le patient. Ce que les techniciens en radiologie perçoivent le mieux, c'est la situation et les sensations de claustrophobie des patients.

Il y a des formes et des degrés d'empathie, et chaque relation crée des degrés d'empathie entre les médecins. Le radiologue est représenté comme étant dans une relation à distance des malades alors que le manipulateur apparaît dans une relation de communication de proximité.

Le métier de manip est très technique. Il a beaucoup de choses à connaître en fonction des patients et des pathologies. Les techniciens en radiologie tournent tous, sauf à l'IRM. Il faut maîtriser la relation avec la machine, la relation avec le patient et la relation avec le radiologue. Le métier de technicien en radiologie est difficile. Il est physique et fatigant, car il faut également brancarder et placer les malades.

Ce phénomène définit le champ d'une réflexion éthique, médicale et sociologique que posent les usages des outils diagnostiques et thérapeutiques. Cette situation interroge la place de la technologie médicale dans la construction de la relation médecin-malade. L'imagerie médicale en tant que fait objectif transforme le regard du médecin sur la connaissance des pathologies. Elle place le patient face à son discours sur son corps et ses croyances sur sa maladie. Elle redéfinit la relation de soin entre le médecin et le patient et les conditions de la prise en charge thérapeutique. Les usages sociaux de ces technologies posent des questions sur les formes de gouvernement des corps dans l'institution hospitalière. Elles traduisent en fait l'existence d'une pluralité de configurations médicales. La construction de la radiologie à l'Hôpital européen Georges-Pompidou s'inscrit dans un long processus d'innovation institutionnelle, de fusion hospitalière et d'héritages de cultures professionnelles du monde de la santé et de la médecine¹⁹. Cette situation structurelle héritée se retrouve dans les formes de division entre les cultures de la médecine universitaire et hospitalière et l'histoire des filiations énoncées par les discours des radiologues et des techniciens en radiologie comme le produit d'identités professionnelles. Cependant, ces représentations des rapports sociaux au sein du service liées aux statuts et aux fonctions des acteurs se reconstruisent à partir du moment où on évoque la place et la relation au patient à l'intérieur du champ de la radiologie. La place du malade renvoie aux dits et aux non-dits de la relation de soin et du corps éloigné du patient dans le champ du regard de la radiologie.

19. J.-P. Dumond, « Les professionnels de santé à l'épreuve des fusions d'établissements et de services hospitaliers ? », *Sciences sociales et santé* déc. 2006, n° 4.

À LA RECHERCHE DU LANGAGE SILENCIEUX DU PATIENT

À travers l'usage des figures de l'enquête policière, des pouvoirs du magicien et du savoir de l'informaticien, le champ de l'imagerie médicale délimite et redéfinit une forme d'investigation physique et symbolique d'une histoire des subjectivités de l'herméneutique du diagnostic du corps, de la maladie et des représentations du patient. Les radiologues et les manipulateurs radio définissent un ensemble de pratiques discursives fondées sur leur regard technique, clinique et empathique dans la mise en œuvre du dispositif de relation de soin. De ces regards, nous avons esquissé ici quelques hypothèses d'investigation possible pour tenter de comprendre les principes, les valeurs et les croyances qui participent à leurs constructions. L'enquête souligne la nature des formes de distances et de proximités du corps produit par la technique de l'imagerie médicale en tant que forme symbolique et de ses effets sur les discours sur la relation au patient.

Elle pose des questions sur les rapports de violence physique et symbolique vécue dans les trajectoires et les carrières médicales des patients. Comment le patient vit-il l'expérience de la radiologie ? Comment en fait-il le récit ? De quoi nous parle-t-il ? C'est de ce point de vue, depuis cette parole silencieuse qu'il nous faut interroger et confronter les représentations qu'offrent les professionnels de la radiologie de l'image et de la figure du patient qui n'est ici qu'un point invisible, qui est tout à la fois l'objet et l'enjeu du champ de la radiologie. À ce titre et dans cette perspective, on peut ici reprendre l'analyse du regard que propose Michel Foucault dans *Les mots et les choses* : « Il fixe un point invisible, mais que nous, les spectateurs, nous pouvons aisément assigner puisque ce point, c'est nous-mêmes, notre corps, notre visage, nos yeux. » Le regard sur le point invisible décrit ici est celui du peintre du célèbre tableau *Las Meninas* de Diego Vélasquez²⁰. De ce point invisible, qui est la place du spectateur, que voyons-nous ? L'interprétation du regard du peintre sur son modèle délimite un ensemble de relations sur le visible et l'invisible, sur le dit et le non-dit, sur la distance et la proximité, sur le corps et ses représentations. N'est-ce pas la place du patient qu'offre cette métaphore sur la construction du regard, la mise en scène des corps, le pouvoir et ses représentations ? À partir de ce point invisible qu'offre la peinture de Vélasquez sur cette figure idéale typique du modèle, la question du langage silencieux du patient esquisse d'autres interrogations sur les formes de violences physiques et symboliques du champ de l'imagerie médicale²¹. Comment les normes idéologiques et scientifiques du patient numérique personnalisé utilisent-elles le champ de la médecine comme nouvelle forme de gouvernementalité du corps et de ses représentations ?

On est des magiciens. Le chirurgien ne peut plus se passer de nous. Il y a vingt ans, le chirurgien opérait sans scanner. Aujourd'hui, c'est nous qui disons au chirurgien

20. *Las Meninas*, Diego Vélasquez, 1656, Musée du Prado. Madrid.

21. G. Balandier, « Images, images, images », *Cahiers internat. de sociologie* 1987, vol. 82. L. Boltanski, L. Thévenot, *De la justification. Les économies de la grandeur*, Paris, Gallimard, 1991.

d'opérer parce que nous avons su faire le diagnostic. On a pris un pouvoir. Notre maîtrise de l'instrument de la science radiologique a fait qu'on a pris un pouvoir médical très important. La radiologie est replacée comme un élément essentiel de la décision du traitement des malades. Dans un hôpital moderne, le malade passerait en radio. C'est ce qui se passe aux urgences, et après on le dirige vers le bon service. On est devenu un centre de triage²².

22. Entretien, HEGP.

**La médecine prédictive ou personnalisée :
prévoir les conséquences médicales,
sociales et sociétales**

Patrice Marvanne

*Membre du comité de patients de l'Institut Curie
et membre du Siric Curie et Siric Carpem HEGP*

Claude Rambaud

*Présidente du CISS
(Collectif interassociatif sur la santé)*

Catherine Vergely

*Secrétaire générale de l'UNAPECLE
(Union nationale des associations de parents d'enfants
atteints de cancer ou de leucémie)*

La médecine prédictive est un grand espoir pour de nombreux malades comme l'a été, il y a quelques années, l'apport de la génétique dans le diagnostic. L'apport de nouvelles connaissances et de nouvelles techniques associé à une baisse des coûts de leur développement permet de penser que, bientôt, chaque malade sera traité au plus près de sa pathologie et de son génome. Au dire de la communauté médicale, « cette révolution » sans précédent va dans le sens d'une bien meilleure prise en charge et d'un mieux-guérir jamais égalé.

En regard de cette affirmation, aucun malade ne va remettre en cause les avancées de ces recherches et de leurs applications. Par exemple, en cancérologie, la médecine personnalisée cible les tumeurs en fonction de caractéristiques biologiques précises et bien identifiées afin de faire bénéficier le malade de thérapeutiques moléculaires ciblées devant permettre une meilleure efficacité et des conséquences moins lourdes pour l'individu.

Mais les certitudes des médecins et des chercheurs ne répondent pas aux préoccupations des malades : l'identification des caractéristiques biologiques des tumeurs, le plus souvent reliées à un ou des gènes, pose des problèmes médicaux, sociaux et sociétaux nouveaux qui ne peuvent être oubliés dans les développements de ces nouvelles thérapeutiques. Le citoyen et la société entière se doivent de réfléchir aux conséquences qu'elles vont engendrer. Parce qu'ils sont la société de demain et vont construire son avenir, les enfants malades doivent faire l'objet d'attentions particulières.

I. IMPACT DES INFORMATIONS MÉDICALES RÉVÉLÉES PAR LA MÉDECINE CIBLÉE

Les résultats des études mises en œuvre pour appliquer à un individu une médecine ciblée ne sont pas accessibles à tous. Les gènes ne sont qu'une partie de l'information et cette première étape n'est déjà pas facile à comprendre. Aux notions de génome, de gène et de protéine, il faut en plus ajouter les phénomènes épigénétiques ainsi que l'intervention de l'environnement sur leur expression. Le niveau d'informations nécessaire à une compréhension du malade (ou de ses proches) sur son traitement ciblé est donc élevé et cependant obligatoire pour obtenir son consentement. Les maladies multifactorielles les plus répandues (cancer, diabète...) en sont de bons exemples. Ce n'est pas qu'au moment du diagnostic que le citoyen doit être éduqué ; c'est bien avant. Il faut, avant d'informer un malade, éduquer un citoyen dès ses premières années à l'école. L'Éducation nationale doit considérer ce nouvel aspect de l'éducation des jeunes citoyens afin d'en faire des acteurs de leur santé et de celle de leurs proches.

La complexité de l'information à donner au malade remet en cause la prise en compte de sa décision. Quels que soient les efforts des personnels médicaux et le temps consacré au malade et à ses proches, la compréhension des informations transmises devra être évaluée afin d'avoir la certitude que la décision du malade est prise en connaissance de cause et de conséquences. En effet, prendre une décision de traitement sur les seuls arguments d'une meilleure efficacité et d'un mieux-guérir n'est plus suffisant depuis longtemps dans les demandes des patients. Les données sur les autres traitements, sur leurs conséquences à long et moyen terme devront faire partie d'un argumentaire qui permettra de mettre en lumière la supériorité ou non de traitements ciblés dont seront considérés l'efficacité, les effets à moyen et long terme inconnus à ce jour, mais aussi les conséquences sociales et sociétales, également non évaluées aujourd'hui, mais dont nous pouvons entrevoir l'ampleur en analysant les difficultés rencontrées par les malades atteints de maladies chroniques.

Enfin, les analyses qui vont permettre de mettre en place des traitements ciblés vont apporter au malade et à l'ensemble de sa famille des données nouvelles qui peuvent être source d'angoisse. Les résultats de plus en plus précis modifieront la prise en charge globale des malades et pourront aller jusqu'à une implication pour la famille entière. La précision tant attendue pour adapter un traitement peut rendre le malade plus vulnérable et même entraîner sa famille dans cette nouvelle vulnérabilité d'un savoir intime et partagé.

II. IMPACT SOCIÉTAL DES INFORMATIONS DE LA MÉDECINE CIBLÉE

Les conséquences de la médecine ciblée sont multiples, mais peuvent être réunies sous un seul thème : la discrimination. Les informations sur la maladie ne pourront pas être dissociées de celles sur le malade puisque le traitement va dépendre à la fois de l'analyse de la maladie et de l'expression des gènes du porteur de cette maladie. Les risques connus pour une personne peuvent conduire à des discriminations de toutes sortes :

- discrimination de prise en charge : par exemple, remboursements différents en fonction des conduites et des marqueurs retrouvés, discrimination par les compagnies d'assurance, problème déjà rencontré par les citoyens guéris parfois depuis très longtemps ;
- discrimination d'orientation professionnelle ;
- discriminations professionnelles : voir, par exemple, les taux d'intégration des travailleurs handicapés dans les entreprises et les administrations malgré des lois très incitatives.

La mutualisation des risques sera perdue par l'analyse des caractéristiques de la maladie et du malade : de plus grandes inégalités se créeront sur des données non maîtrisables par l'individu lui-même puisqu'elles seront calculées sur son patrimoine génétique. Des risques supplémentaires sont aussi à considérer dans les temps de formation et d'orientation. Les caractéristiques dévoilées d'un individu peuvent l'empêcher de faire carrière dans un secteur jugé à risque pour lui ; les considérations économiques d'un tel risque surpassant souvent les raisons médicales qui ont justifié l'analyse génétique de cet homme, de cette femme et, encore plus grave, de cet enfant. Une sélection discriminante peut alors s'instaurer, et ce n'est plus la maladie elle-même qui est alors en cause, mais la probabilité de son apparition dans un individu et dans sa famille avec des facteurs de risque encore inconnus comme, par exemple, l'environnement.

III. LES CONSÉQUENCES SOCIALES

La révolution annoncée de la médecine ciblée va peut-être avoir lieu dans un autre secteur : celui de la prise en charge sociale.

Les citoyens informés prendront personnellement la mesure des conséquences des résultats, mais qu'en sera-t-il au niveau de la société ?

La protection sociale des personnes à risque identifiées par la médecine personnalisée deviendra-t-elle différente ? Les prises en charge et remboursements seront-ils indexés sur des connaissances directement en rapport avec les caractéristiques biologiques ou extrapolés à partir de celles-ci ? Les malades qui ne suivent pas les recommandations qui leur permettraient d'éviter la maladie seront-ils suspectés de déstabiliser les comptes de l'assurance maladie ? Ce débat, qui existe déjà avec les conduites à risque ou les accidents « de loisir », va alors concerner un bien plus grand nombre d'individus puisque, dès le début de la vie, le génome pourra être analysé.

Regardons la place que nous faisons aux personnes handicapées : notre société s'est très lentement adaptée à leur insertion dans notre vie quotidienne. Les pressions sociales qui s'exercent sur les parents d'enfants diagnostiqués handicapés avant la naissance montrent à quel point la place que nous leur réservons est encore loin d'être suffisante. Quel accueil allons-nous construire tous ensemble pour que chacun accepte que les différences des autres lui coûtent un peu plus que les siennes ? Jusqu'à présent, l'apparition d'une maladie chronique ou le déclenchement d'une pathologie infectieuse étaient dus à une fragilité, à un hasard. Si, demain, des analyses génétiques pour adapter un traitement peuvent soutenir que seule l'intimité génétique révélée d'un individu est à l'origine d'une maladie, sommes-nous préparés à en accepter toutes les conséquences ? Et même si, individuellement,

nous pouvons comprendre et accepter la différence, qu'en penseront les institutions détentrices de pouvoirs économiques qui entrent parfois en conflit avec l'intérêt général ?

IV. LES ENFANTS MALADES : POPULATION FRAGILISÉE PAR UNE CONNAISSANCE GÉNÉTIQUE DONT ON NE CONNAÎT PAS LES CONSÉQUENCES

Parce qu'ils sont des adultes en devenir, les enfants doivent faire l'objet d'attentions exacerbées et de respect particulier. Depuis de nombreuses années, les parents d'enfants malades gèrent les conséquences de la maladie et de ses traitements dans la vie quotidienne de leur enfant guéri. La longueur des traitements, les séquelles visibles ou invisibles des maladies et des traitements obligent les familles à s'adapter en faisant d'énormes concessions. Elles imaginent alors des solutions hors normes, mal perçues dans la société de la performance et qui vont rejaillir très longtemps sur l'enfant malade, sa fratrie et ses parents. Encore une fois, il ne viendrait pas à l'idée de ces parents de refuser un traitement *a priori* efficace. Leurs préoccupations vont plutôt vers la sécurité des données recueillies parfois sur la famille entière. La confiance dans les organismes chargés de protéger les citoyens s'étant considérablement émoussée à la suite des différentes affaires « sanitaires », les parents exigent aujourd'hui des garanties directement liées à leur responsabilité de parent : par exemple, comment protéger mon enfant devenu adulte des dérives possibles des traitements de l'information ou comment lui donner le pouvoir de revenir sur une décision prise lorsqu'il était mineur ? Ces garanties sont très peu répandues actuellement. Les principales questions que se posent ces familles portent sur la sécurité des données, l'extension des études de recherche dans le temps, la confidentialité des résultats, la protection de la vie privée pour tous les membres de la famille ainsi que sur la possibilité de l'enfant devenu adulte de reprendre les autorisations données par ses parents en un temps où il était mineur. Ce dernier point est important : son orientation peut déterminer le seuil de confiance qu'un individu placera dans la science et la médecine et dont dépendra la relation médecin-malade. L'avènement de la médecine ciblée doit permettre de faire naître un nouveau partenariat entre l'homme et la science, car les certitudes d'aujourd'hui sur l'exploitation des informations d'un génome ne résisteront pas à la progression des techniques et à l'amélioration des connaissances. Déjà, aujourd'hui, les scientifiques peuvent, à partir de prélèvements anciens, déterminer d'autres facteurs que ceux pour lesquels ces prélèvements avaient été réalisés : par exemple, la provenance d'un individu par l'analyse de ses gènes.

V. ALORS ?

Pour répondre à ces questions et faire de la médecine ciblée une révolution thérapeutique, plusieurs opportunités s'offrent aujourd'hui à nous. Les choix de notre société sont au cœur de ce débat. L'implication des citoyens est essentielle à tous les stades de décision. Leur présence dans les instances de discussion et de décision, leur témoignage dans les formations des personnels soignants et leur partage d'expérience sur les réseaux doivent s'imposer, car ils sont les garants de l'acceptation d'une médecine en mouvement.

A. LA DÉMOCRATIE SANITAIRE DU CITOYEN

La démocratie sanitaire doit prendre naissance dans l'école de nos enfants. Leur formation précoce permettra d'initier un dialogue sur leur santé. La prévention et le comportement individuel ne seront plus destinés à évaluer une sanction avec un coût pour la société mais une formation centrée sur le bien-être et la qualité de vie. Pour atteindre cet objectif, il faut réhabiliter la médecine scolaire comme un acteur dynamique de ce programme. En même temps, il est absolument indispensable d'aiguiser l'esprit critique de ces futurs citoyens afin que l'analyse des informations reçues ou recherchées leur permette de prendre des décisions pour eux-mêmes et pour le bien commun. Ainsi responsabilisés, ils participeront à la création d'une nouvelle relation médecin-malade lorsqu'elle devra s'établir.

À l'âge adulte, ce parcours doit se poursuivre : l'implication des employeurs, des médecins traitants ou du travail et des associations est importante. Chaque citoyen devrait avoir une information et une formation suffisantes pour prendre une décision médicale éclairée pour lui-même ou ses proches. De plus, les avancées de la médecine impliquent obligatoirement une permanence de formation. Les nouvelles technologies de l'information et de la connaissance sont des relais souhaitables pour la formation des nouvelles générations, mais leur maîtrise intellectuelle impose ce qui était évoqué plus haut : un apprentissage de l'esprit critique permettant d'évaluer la pertinence et la qualité des données reçues par ces nouveaux modes de communication.

Dans ce contexte, les questions posées par le développement de la médecine ciblée prennent tout leur sens. Les conséquences des techniques de cette nouvelle médecine vont rejaillir sur plusieurs générations. La formation du citoyen a donc une importance capitale dans le contrôle des informations et des techniques. L'implication de ces experts généralistes, dans les instances de décision et de contrôle, devrait permettre de recréer la confiance entre les citoyens, les thérapeutes et les institutions de recherche. Aucune place stratégique ne doit se passer de ce regard

citoyen : les lieux de soins bien sûr, mais aussi les lieux de financement qui définissent les stratégies nationales sans consultation de ceux qui en vivent ensuite les retombées, qu'elles soient bénéfiques ou non. Ce choix de société se doit de réunir toutes ses parties prenantes.

B. LA DÉMOCRATIE SANITAIRE DU MALADE

La relation soignant-soigné a progressé. Le développement des associations de malades, les différentes lois introduisant les malades et leurs associations dans les institutions ont fait changer les mentalités. Plus encore, impliquer le malade ou ses proches dans les décisions médicales qui le concernent impose un regard différent au professionnel comme à la famille. Dans cette nouvelle relation, le respect s'impose : respect en termes d'information et de vérité ; respect des décisions et respect de la différence. La démocratie sanitaire, voulue par les politiques et demandée par les malades, a encore du mal à s'imposer. Elle est pourtant l'une des voies pour favoriser le dialogue entre la société et les acteurs des développements médicaux les plus novateurs. Elle est un contre-pouvoir du développement d'une médecine personnalisée qui ne serait pas au service du malade et qui aurait oublié sa raison d'être : le mieux-guérir.

Actuellement, très peu d'institutions instaurent un dialogue constructif avec les patients sur le thème de la médecine personnalisée. Elle apparaît seulement comme une révolution bénéfique, générant du bien-être pour le malade et sans aucun doute des bénéfices pour les professionnels qui mettent au point les tests de caractérisation des marqueurs et les traitements ciblés associés.

Quelle information donne-t-on au malade sur la sécurité du stockage des données personnelles, sur l'interprétation des résultats et leur confidentialité ? Quel hôpital français a entamé un dialogue avec des malades et des proches sur les implications médicales, sociales et sociétales d'une médecine « génomiquement intrusive » ?

Il faut cependant noter le travail de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et techniques qui a fait plusieurs auditions sur le thème : « Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ».

En cancérologie pédiatrique, les associations de parents connaissent depuis longtemps les conséquences, à très long terme, d'informations médicales transmises par le carnet de santé : des enfants se sont vu refuser des inscriptions dans une filière scolaire ou professionnelle parce qu'ils ont été traités dans les premières années de leur vie.

Les adultes guéris d'un cancer pédiatrique ressentent des rejets lorsqu'ils déclarent sans retenue la maladie dont ils sont guéris (rejets professionnels, surprime d'assurance...). Si les informations générales transmises provoquent déjà ces discriminations, il est probable que des résultats de plus en plus précis augmentent ces risques ; sans oublier que toute la famille peut également être entraînée dans ces égarements d'une société centrée sur la normalité.

Seules les expériences des malades et de leur famille permettent d'envisager tous les aspects d'une médecine ciblée. Les questions éthiques que se sont posées les parents lors des progrès des tests génétiques sont un exemple à prendre en compte dans cette démarche : fiabilité, limites, valeur informative. Leur recours aux sciences humaines et sociales pour analyser et comprendre l'impact de ces nouvelles techniques dans leurs choix est un chemin à suivre dans le cas de la médecine ciblée. Les patients, leurs proches et leurs associations savent progresser avec différents acteurs pour affirmer leurs décisions. C'est pourquoi leur présence est indispensable dans tout processus de décision et de contrôle.

C. LE PATIENT DIT EXPERT, ACTEUR INCONTOURNABLE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

L'expertise du malade est encore mal reconnue aujourd'hui. Et cependant, les savoirs du patient sont complémentaires des savoirs du médecin. L'expertise du patient peut s'appliquer uniquement à lui-même ou s'élargir dans une représentation institutionnalisée ou non. Il est celui qui vit la maladie et complète ainsi le savoir de celui qui la traite. Acteur de son chemin thérapeutique, il partage avec les autres malades et les soignants qui l'écoutent une expérience singulière, source de progrès dans la qualité de vie et la prise en charge. Le patient expert transmet aux autres ses expertises sur la maladie, les traitements, les relations avec ses proches, la vie au quotidien... Au Canada, les étudiants en sciences de la santé, les étudiants en médecine et les étudiants en sciences psychosociales ont des cours réguliers dispensés par les patients. La vision stratégique des universités canadiennes est d'engager et d'intégrer le patient à tous les échelons de l'enseignement universitaire. La France reste en retard dans ce domaine, même si actuellement se développent plusieurs expériences au sein des facultés de médecine. Parfois, mais trop rarement encore, les malades font partie intégrante des cours dispensés aux futurs médecins. L'accueil de ces « patients ressources » par les enseignants reste inégal.

Dans le développement de la médecine ciblée, le patient sera un acteur incontournable à plusieurs titres :

- tout d'abord, dans l'expérimentation elle-même puisqu'il n'y a que très peu de recul et d'évaluation dans ce mode de prise en charge thérapeutique ;
- ensuite, dans le respect du choix qu'on lui accordera : le développement souhaité de la médecine ciblée ne doit pas prendre le pas sur le choix et l'intérêt individuel du patient ;
- puis, dans la qualité de l'information qui lui sera donnée afin de lui permettre de choisir ;
- et enfin, dans la confidentialité de ses données personnelles les plus intimes et dans leur sécurité.

Dans la mesure où ces différents éléments seront mis en place et respectés, le patient expert pourra alors complètement jouer son rôle d'informateur et de passeur ; il sera ainsi créé une véritable alliance entre le malade, les soignants et les institutions. Alliance inexistante aujourd'hui.

VI. CONCLUSIONS : RECOMMANDATIONS

Une première recommandation serait d'informer correctement le malade et sa famille afin de leur laisser la liberté ou non d'accepter la médecine personnalisée, et ce, sans jugement de quelque ordre qu'il soit. Une information claire doit non seulement parler des traitements qui découleront des résultats, mais aborder aussi toutes les conséquences connues ou envisageables des résultats obtenus, que ce soit pour le patient ou pour sa famille.

Une deuxième recommandation serait de sécuriser toutes les informations accumulées par ces études afin de ne jamais déroger aux objectifs que la médecine personnalisée s'est fixés : associer un résultat à un traitement spécifique à un malade et à la recherche populationnelle sans laquelle il n'y aurait pas de progrès.

Une troisième est d'inclure dans tout processus de décision et de contrôle des patients et des associations qui représentent la société et le citoyen.

Enfin, pour l'enfant, il est nécessaire de toujours voir son intérêt en regard des connaissances et de se poser la question du droit qu'ont les parents de décider de recherches dont les résultats vont peut-être avoir des conséquences sur une partie ou l'ensemble de sa vie d'adulte.

Afin que ce futur adulte puisse à un moment quelconque reprendre possession de sa vie, il faut prévoir que, devenu majeur, il puisse donner à son tour son autorisation sur le stockage et l'interprétation des données le concernant.



L'engagement pour la vie grâce aux malades eux-mêmes : l'apport de l'expérience du sida

Gérard Pelé

*Ancien fonctionnaire de santé publique à la Direction générale
de la santé du ministère chargé de la Santé,*

*Membre fondateur et administrateur de l'association
« Les Petits Bonheurs »,*

*Membre de la Commission des relations avec les usagers
et de la qualité de la prise en charge (CRUQPC) de l'hôpital
de la Fondation Cognacq-Jay à Paris,*

Membre du COREVIH Paris Île-de-France Centre

Il y a trente ans, en septembre 1983, je m'envolais vers les États-Unis et le Canada pour un stage de perfectionnement professionnel de six mois sur les enjeux de la communication électronique. J'y ai non seulement découvert, à l'Université Stanford en Californie, les premières expérimentations qui préfiguraient Internet, mais surtout vu comment les malades new-yorkais du sida et les acteurs de la prévention en santé communautaire répondaient avec intelligence et détermination aux défis de la maladie qui déferlait sur le pays.

Nous étions quelques-uns, en France, à souffrir du manque de réponses appropriées à l'épidémie, tant du côté des pouvoirs publics que des communautés les plus affectées ; j'ai trouvé aux États-Unis l'énergie et des exemples qui m'ont formé et ont inspiré mon engagement dans la lutte contre le sida et pour la santé publique !

C'est donc l'enseignement de ces trente dernières années que je souhaite partager avec vous à partir de mon parcours, d'abord au sein des associations de lutte contre le sida, notamment à « Aides » et « Santé et plaisir gai (SPG) », puis au sein des pouvoirs publics : expert à l'Agence française de lutte contre le sida (AFLS), agent contractuel à la Direction générale de la santé (DGS) puis à nouveau au sein

d'une association, « Les Petits Bonheurs », dont je fus l'un des membres fondateurs et suis toujours administrateur.

Je vous proposerai également quelques enjeux qui peuvent, me semble-t-il, nous guider aujourd'hui dans les réflexions sur la médecine personnalisée dans le cancer.

Je tiens d'ailleurs à remercier, pour leur relecture dans la préparation de cet exposé :

- Denis Smadja, ancien médecin généraliste à Paris, engagé parmi les premiers médecins de quartier dans la lutte contre le sida ;
- Anne Simon, médecin du service de médecine interne du Pr Herson à La Pitié-Salpêtrière, présidente de la Société française de lutte contre le sida (SFLS), vice-présidente des Petits Bonheurs.

Huit grands enseignements me semblent émerger de ces trente années de lutte contre le sida.

ENSEIGNEMENT N° 1 : LA CRÉATION DE STRUCTURES DE SOUTIEN AUX PERSONNES MALADES LEUR PERMET DE PARTAGER LEUR DESTIN AVEC D'AUTRES ET DE DONNER SENS À LA LUTTE QU'ELLES MÈNENT FACE À LA MALADIE

Au début des années 1980, aux États-Unis, s'inspirant des mouvements de libération féministes et des droits civiques, les malades du sida imposent que leur parole soit entendue dans les débats qui les concernent (c'est la création de la *People with Aids Coalition*).

Ces mouvements d'autosupport permettent ainsi aux malades de trouver un cadre et les moyens de partager, avec d'autres qui sont atteints, l'ensemble des contraintes de leur vie quotidienne et de faire émerger des revendications pour que tout soit fait afin que des réponses satisfaisantes soient apportées aux personnes malades. J'ai eu la chance de pouvoir participer à une réunion publique des malades de New York en novembre 1983 à la *New York University* et ce fut pour moi un véritable choc de voir toutes ces personnes, se sachant condamnées, venir expliquer leur vie quotidienne avec le sida et exiger le respect, la solidarité et la mobilisation de la science pour les sauver.

En France, après les États-Unis, toute une série d'associations voient le jour au début des années 1980, mettant en avant le choix et l'autonomie de la personne malade :

- D'abord en soutien des personnes malades pour lesquelles aucun traitement curatif n'est disponible (Vaincre le sida [VLS], Aides, Association de recherche, de communication et d'action pour l'accès aux traitements [ARCAT Sida]), puis sur

des enjeux plus politiques de rapports de force (Act Up Paris) ; enfin, d'autres sont strictement le fait de malades qui souhaitent avancer dans une meilleure prise en charge thérapeutique (TRT-5, Actions Traitements, Actif santé...).

- L'originalité de certaines associations de lutte contre le sida (Aides, Santé et plaisir gai [SPG]) a été également leur investissement très fort dans les actions de prévention en vue de modifier les comportements des différents groupes particulièrement affectés par la prévalence du VIH pour réduire la diffusion du virus. Des politiques audacieuses de réduction des risques ont alors été mises en place avec le soutien des pouvoirs publics, au plus près des modes de vie des personnes concernées.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

- Les associations, rassemblant des membres d'horizons et de parcours différents, doivent laisser aux personnes malades de vrais lieux et des moments pour l'expression des problèmes qui les concernent.

- En prévention, le dépistage organisé des cancers du sein et du côlon serait à renforcer grâce à l'intervention d'associations, notamment généralistes.

- Toujours en prévention, le développement massif d'actions de prévention ciblées serait à promouvoir, en lien avec des associations de terrain, pour changer les comportements induisant de grands facteurs de risques pour le cancer : tabagisme, alcool.

ENSEIGNEMENT N° 2 : TANT DANS LA PÉRIODE D'IMPASSE THÉRAPEUTIQUE QUE SOUS FORME DE MALADIE CHRONIQUE, LA MISE EN PLACE D'UN VÉRITABLE PARTENARIAT ENTRE LA PERSONNE MALADE ET SES MÉDECINS EST AU CŒUR DE LA RÉUSSITE DE LA RELATION DE SOIN

Pendant près de quinze ans, aucun traitement curatif contre l'infection à VIH n'a été disponible, alors que beaucoup de gens prenaient connaissance de leur infection grâce à un test de dépistage sanguin. Cette situation les aidait à modifier leurs comportements, notamment sexuels, pour éviter de nouvelles contaminations, mais la mort de beaucoup d'autres malades comme eux les confrontait à l'incertitude de l'avenir. Chacun cherchait un médecin généraliste compétent, se tenant à jour des avancées de la recherche, ne rejetant pas les modes de vie des patients. Puis on attendait tous les trois à six mois son bilan hospitalier qui montrait très souvent une altération de l'immunité, signe de l'évolution péjorative de la maladie.

D'autres personnes, également nombreuses, refusèrent de se faire dépister tant qu'on ne savait pas guérir cette maladie, préférant ne pas savoir s'ils étaient ou non porteurs du VIH, tout en modifiant leurs comportements.

Les médecins, notamment hospitaliers, furent alors les compagnons de route jusqu'à la fin de vie de leurs malades. Ils furent aussi ceux qui, après l'instauration des multithérapies antirétrovirales efficaces, nous virent revivre et faire des projets pour l'avenir, y compris celui d'avoir des enfants ! Ce compagnonnage depuis les années 1980 a profondément marqué la prise en charge de cette maladie et a créé des liens indissolubles entre les uns et les autres.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

- L'instauration d'une véritable relation de confiance entre la personne malade et ses soignants est au cœur du partenariat à construire tout au long de la maladie. Ceci doit aussi se concrétiser dans la nécessaire coordination entre les soignants pour une prise en compte des différents lieux de prise en charge de la personne malade et une bonne gestion de sa « sortie » de l'hôpital après la phase aiguë.

- La mise au point d'une multitude de tests prédictifs sans une véritable réponse thérapeutique validée ne peut être une solution crédible à la prise en charge des personnes malades. Une des priorités ne serait-elle pas de s'assurer de l'efficacité des médicaments à disposition des oncologues pour trouver la meilleure stratégie thérapeutique possible compte tenu des caractéristiques du patient et de sa tumeur, et avec le moins d'effets indésirables possible ?

ENSEIGNEMENT N° 3 : LES ASSOCIATIONS DE MALADES ONT MONTRÉ LEUR EXPERTISE DANS LA MISE EN PLACE DE PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES AINSI QUE LA DÉFINITION DE STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ADAPTÉES AUX ENJEUX ET AUX BESOINS DES PERSONNES FACE À LEUR MALADIE

Les débuts dramatiques de l'arrivée du sida, sans aucun traitement efficace jusqu'en 1996, ont considérablement bouleversé l'univers médical. On a vu apparaître également un formidable désir de comprendre la maladie chez des personnes malades, non scientifiques, non-médecins, tout simplement car leur vie était en jeu. Elles se sont mises à lire des articles scientifiques, à aller à des conférences médicales et ont fait part des problèmes ressentis dans leur maladie au quotidien. Progressivement s'est mise en place une expertise de la personne malade elle-même, et cette soif de comprendre et d'apprendre s'est transformée ainsi en désir d'être associée à l'ensemble de la démarche touchant la lutte

contre la maladie et donc, en priorité, la mise en place de traitements efficaces. C'est donc tout naturellement que les associations de malades sont devenues des partenaires incontournables de la préparation du *design* des essais cliniques de médicaments, qu'ils soient promus par l'industrie pharmaceutique ou bien par la recherche académique pilotée par l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS) en France.

Un rôle particulièrement novateur et exemplaire, qui dure depuis plus de vingt ans, revient sans aucun doute en France au Groupe TRT-5, créé en 1992 par cinq associations pionnières dans la lutte contre le sida dans un contexte d'urgence médicale majeure afin de se doter d'un outil commun d'action sur les questions thérapeutiques et liées à la recherche clinique. Elles sont désormais aujourd'hui neuf associations qui interviennent pour faire valoir le droit des personnes infectées par le VIH auprès des acteurs de la recherche, de la prise en charge médicale, des institutions et de l'industrie pharmaceutique. Le TRT-5 diffuse également une information précise et actualisée auprès des personnes affectées par le VIH, notamment à l'occasion de conférences annuelles de haut niveau scientifique, tout en étant compréhensible par les personnes malades.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

Comme pour le VIH, un travail en partenariat avec les diverses associations de malades ou de soutien aux malades doit pouvoir se mettre en place de façon pérenne afin que l'ensemble des aspects liés à la recherche biomédicale et aux diverses thérapeutiques, y compris les pratiques non conventionnelles, soit abordé et traité pour prendre en compte les besoins des personnes atteintes de cancer.

ENSEIGNEMENT N° 4 : LES POLITIQUES PUBLIQUES DE SANTÉ NÉCESSITENT LA MISE EN PLACE DE PARTENARIATS DURABLES ENTRE LES POUVOIRS PUBLICS, LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ, LES CHERCHEURS EN SCIENCES SOCIALES ET LES PERSONNES MALADES POUR LA DÉFINITION DES BESOINS ET DES RÉPONSES À APPORTER À LA LUTTE CONTRE LEUR MALADIE

La lutte contre le sida a permis de faire travailler ensemble un certain nombre d'acteurs, souvent éloignés : les pouvoirs publics, les chercheurs en sciences sociales, les professionnels de santé et les associations de malades ou de soutien aux personnes malades. Concertations, relectures, groupes de travail divers, y compris sur les textes réglementaires, ont permis de dégager des stratégies et des actions communes au bénéfice des malades et des non-malades. Quelques exemples :

- la publication régulièrement actualisée des recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, présidé à ses débuts par le Pr Jean Dormont, et où travaillent ensemble les différents professionnels de santé concernés, des associations de malades et les institutions publiques ;

- la communication publique sur le sida, dont je fus un des acteurs au ministère chargé de la Santé, a été un lieu de partage des savoirs et des compétences où chaque vendredi matin à 8 h, sous l'autorité du directeur général de la santé, Jean-François Girard, en présence des cabinets des ministres concernés, des services du Premier ministre, des chercheurs en sciences sociales à l'ANRS, du Comité français d'éducation pour la santé (CFES) et des diverses agences de communication, nous avons élaboré puis soumis aux partenaires associatifs les différentes campagnes de prévention grand public ou à destination de groupes particulièrement exposés au VIH ainsi que les campagnes de solidarité avec les personnes vivant avec le sida.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

Les actions de prévention et la prise en charge thérapeutique doivent pouvoir se construire, comme pour le VIH, avec les diverses associations de malades ou de soutien aux malades afin de mieux prendre en compte ce que les personnes malades vivent et questionnent.

ENSEIGNEMENT N° 5 : L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS POUR TOUS N'EST RECEVABLE COLLECTIVEMENT QUE SI LES ESSAIS CLINIQUES PROUVENT UNE VÉRITABLE EFFICACITÉ CURATIVE DES PRODUITS DE SANTÉ À PRENDRE EN CHARGE PAR LA COLLECTIVITÉ

Pendant de nombreuses années, tous les médicaments expérimentés contre le sida furent inefficaces. Il a fallu l'approche conceptuelle associant différents types de molécules intervenant à divers stades de la pénétration du virus au sein de la cellule et sa réplication pour que ces « multithérapies antirétrovirales » montrent, en 1996, un réel succès, permettant ainsi une lutte efficace pour juguler l'activité destructrice du VIH dans l'organisme, même si elles ne l'éliminent pas, mettant ainsi le combat contre le sida dans une perspective de maladie chronique, induisant un traitement à vie avec prise quotidienne de médicaments hautement actifs avec de nombreux effets secondaires, notamment sur le foie et les reins.

Dès que l'efficacité de ces multithérapies antirétrovirales a été prouvée par des essais cliniques internationaux montrant de vraies rémissions chez les malades et

non plus un allongement de quelques semaines supplémentaires d'espérance de vie, s'est posé le problème crucial de l'accès à ces molécules très coûteuses.

Pendant un temps, l'idée d'un tirage au sort des personnes dans l'octroi des médicaments a fait son chemin, y compris parmi les associations de malades. Des protocoles sont même écrits. Mais c'est une décision politique du second gouvernement d'Alain Juppé en 1997 qui décidera que ces médicaments seront accessibles à tous et remboursés à 100 % par l'assurance maladie après une prescription initiale hospitalière (PIH).

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

Dans un contexte de contraintes financières fortes autour de l'assurance maladie, le développement des essais cliniques et l'efficacité avérée des nouvelles molécules ou des nouveaux biomarqueurs entraînant une forte réduction de la morbi-mortalité sont à privilégier dans les futures stratégies préventives et thérapeutiques.

ENSEIGNEMENT N° 6 : LA PERSONNE MALADE EST AUSSI UN ÊTRE DE DÉSIR, ET LA PRISE EN COMPTE DE SA SANTÉ SEXUELLE DOIT S'INTÉGRER PLEINEMENT DANS SA PRISE EN CHARGE

Le VIH se transmet principalement par voie sexuelle. De ce fait, le sida a mis sur le devant de la scène publique ce qui se vivait principalement dans l'espace privé. Les professionnels de santé, rarement formés à ce sujet, se sont retrouvés confrontés à une délicate intimité de leurs patients, rarement évoquée avec autant d'importance dans d'autres pathologies compte tenu des modes de transmission.

La diversité des comportements sexuels réels, très éloignés de leurs représentations sociales, a fait irruption dans le champ public de façon massive afin que la prévention puisse être pensée, entendue et acceptée par les personnes concernées.

Mais aujourd'hui, on parle de plus en plus de la place de la santé sexuelle dans la prise en charge des malades.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

- Une personne malade est une globalité. La sexualité est l'une des composantes les plus importantes de la vie humaine.
- L'importance de reconnaître cet enjeu est fondamentale, non seulement pour les cancers dont les conséquences sur l'altération de la vie sexuelle sont évidentes

car directement liées aux organes atteints (les seins, la prostate), mais, de façon générale, quel que soit le cancer.

- Aujourd'hui, les professionnels concernés estiment que la santé sexuelle doit faire partie intégrante de la prise en charge des personnes atteintes de cancer : ce sujet doit pouvoir être abordé lors de l'annonce du diagnostic, pendant le traitement, à la sortie de l'hôpital et dans le suivi après le cancer.

- Des actions innovantes, basées sur la formation de tous les intervenants des services de cancérologie, peuvent permettre d'optimiser une offre d'onco-sexologie de qualité (exemple de la démarche « ROSA » mise en place par l'Association francophone pour les soins oncologiques de support [AFSOS] en Rhône-Alpes).

ENSEIGNEMENT N° 7 : LES « AIDANTS » FAMILIAUX ET AMICAUX DOIVENT ÊTRE MIEUX RECONNUS ET VALORISÉS, CAR ILS JOUENT UN RÔLE IRREMPLAÇABLE DANS LE QUOTIDIEN DES PERSONNES MALADES

La lutte contre le sida a mis sous le feu des projecteurs médiatiques certains chercheurs, quelques médecins et des personnes malades.

Pourtant, de nombreuses personnes non contaminées, affectées par la maladie, sont venues très vite à la rencontre des personnes malades pour leur apporter aide et soutien. On voit peu ces solidarités de l'ombre, mais sans ces aidants présents à tous les moments du développement de l'épidémie, où en serions-nous aujourd'hui ?

Tous ces aidants ont besoin de reconnaissance, de soutien, car eux aussi ont leur souffrance. Ils continuent de jouer, dans le cadre du « VIH – maladie chronique », un rôle primordial pour l'aide à l'observance dans la prise quotidienne des médicaments, le suivi thérapeutique et le fait que les personnes malades s'inscrivent désormais, pour la très grande majorité d'entre elles, dans des projets de vie.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

Les aidants doivent être reconnus, formés et valorisés car ils sont les compagnons de la lutte indispensable des personnes atteintes d'un cancer. Le malade puisera dans leur attention et leur soutien des forces nouvelles pour vivre avec son cancer.

**ENSEIGNEMENT N° 8 : DANS UN CONTEXTE DE PROFOND
DÉSÉPOIR LIÉ AUX CONSÉQUENCES DE LA MALADIE,
IL NOUS FAUT CRÉER L'INDISPENSABLE SOLIDARITÉ AUPRÈS
DES PERSONNES LES PLUS FRAGILES, ISOLÉES, SANS SOUTIEN**

La création, au printemps 2008, de l'association « Les Petits Bonheurs » s'est faite dans un contexte où, malgré l'efficacité indéniable des traitements qui ont permis à beaucoup de malades du sida de refaire des projets de vie, nous constatons, *via* les services hospitaliers et des cas individuels signalés aux fondateurs de l'association, tous pionniers de la lutte contre le sida en France, un isolement majeur d'un certain nombre de malades, gravement atteints par des pathologies invalidantes souvent liées à une absence de dépistage du VIH, ou ayant perdu leur réseau d'amis dans les années noires (1980-1997), ou ayant des difficultés de dire leur maladie à leur famille et entourage.

ENJEUX POSSIBLES POUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE DANS LE CANCER...

- L'isolement d'un certain nombre de malades existe également, bien sûr, avec le cancer.
- Eux aussi doivent pouvoir bénéficier de quelques moments de « petits bonheurs » pour les soutenir dans l'épreuve et la solitude qu'ils traversent.

* *
*

Tout ce que je viens d'évoquer est sans doute déjà largement mis en place dans la lutte contre les cancers. Si tel est le cas, ce que nous avons fait avec la lutte contre le sida ne demande qu'à être amélioré et dépassé !

J'espère que les malades atteints de cancer, avec leurs médecins, les associations et leurs proches, franchiront ainsi de nouvelles étapes dans cette médecine centrée autour de la personne que nous appelons tous de nos vœux.

Je vous remercie pour votre attention.



Des patients acteurs face aux défis du système de santé

Giovanna Marsico

Avocate,

Directeur de la plateforme Cancer Contribution

I. CONTEXTE

En France, le système de santé fait l'objet d'une transformation importante qui prend en compte différents éléments.

A. LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION

Les personnes de plus de 65 ans représentent aujourd'hui 17 % de la population française. Parallèlement à une démographie vieillissante, on constate une croissance exponentielle¹ du nombre de personnes âgées, due à l'articulation de trois éléments : le « *papy-boom*² », la diminution des naissances et l'augmentation de l'espérance de vie, caractéristique des pays à haut niveau de développement. Selon le rapport 2012 sur le vieillissement de l'Union européenne, publié en mai 2012 par la Commission européenne³, un tiers des Européens auront 65 ans ou plus en 2060, pour une population totale de 517 millions de personnes.

1. Pyramides de la population, UE-27, 2010 et 2060 – Source : Eurostat.

2. Nous faisons ici référence au phénomène du baby-boom, caractérisé par des taux de fécondité élevés dans plusieurs pays européens au milieu des années 1960. À l'heure actuelle, les baby-boomers représentent une importante fraction de la population en âge de travailler et les premiers membres de ces grandes cohortes, nés sur une période de vingt à trente ans, approchent de l'âge de la retraite.

3. http://europa.eu/epc/working_groups/ageing_en.htm

B. LA CHRONICISATION DES MALADIES

L'avancée dans la prise en charge, les traitements innovants et les conquêtes dans le domaine de nouvelles thérapies ont sensiblement modifié le statut de plusieurs pathologies autrefois fatales qui deviennent aujourd'hui des maladies chroniques⁴.

Vingt-huit millions de personnes suivent en France un traitement au long cours, 15 millions sont atteintes de maladies chroniques, 9 millions sont déclarées en ALD (affections de longue durée). Par leur caractère durable et évolutif, les maladies chroniques engendrent des incapacités et des difficultés personnelles, familiales et socioprofessionnelles importantes.

Elles constituent un véritable défi d'adaptation pour notre système de santé.

C. LA DÉMOGRAPHIE MÉDICALE EN BAISSÉ

La question de la densité médicale telle qu'elle se profile pour les prochaines décennies engendre des conséquences importantes, d'une part sous le registre du respect de l'égalité d'accès aux soins et d'autre part en termes de charge financière pour le système de santé.

À ces sujets, le dossier Insee « Quelles perspectives pour la démographie médicale⁵ ? » synthétise les données actuelles relatives à la profession médicale et préfigure une réduction importante du nombre de professionnels pour les prochaines décennies :

« La densité médicale est appelée à diminuer de 10 % jusqu'en 2019. Dans le même temps, la population française devrait croître d'environ 10 % entre 2006 et 2030. Ainsi, la densité médicale, qui rapporte l'effectif de médecins à la population, serait durablement inférieure à son niveau actuel... Ces résultats, issus du modèle de projection des médecins, trouvent leur origine dans la démographie actuelle et dans le pilotage réglementaire des effectifs d'étudiants en médecine et des postes ouverts à l'internat par spécialités et par régions. »

D. L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

La recherche et l'innovation, étroitement liées, constituent les deux principaux facteurs du développement du progrès médical. L'impact qu'elles génèrent dans le système de soins, qu'il s'agisse d'établissements de santé ou de soins dispensés en ville, est majeur. L'innovation est un processus évolutif qui part de la recherche dont elle constitue, avec l'amélioration des connaissances, l'objectif et se poursuit

4. Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à la menace de complications graves.

5. M. Barlet, L. Fauvet, F. Guillaumat-Tailliet, L. Olier « Quelles perspectives pour la démographie médicale ? », in *La France et ses régions*, Insee Références, juin 2010.

dans le cadre des activités de développement industriel jusqu'à la validation clinique qui lui permet de devenir diffusable dans le système de soins.

L'accélération de l'apparition des innovations au cours des dernières années et les surcoûts qu'elles induisent posent un problème de fond qui est celui de la conciliation entre progrès médicaux et réalités économiques.

Par ailleurs, le développement de médicaments pharmaceutiques est un processus largement méconnu du grand public. Et pourtant, les patients et le public ont un besoin avéré de nouvelles sources d'informations au sujet de l'innovation pharmaceutique. Ceux-ci, et leur entourage, sont à la recherche d'informations récentes, correctes, compréhensibles et crédibles sur les options thérapeutiques afin de pouvoir faire les bons choix en matière de soins.

Des patients et du personnel soignant bien informés ont un rôle clé à jouer non seulement dans la mise en place de stratégies de recherches cliniques axées sur le patient, et de processus d'autorisation, mais aussi dans l'accès aux traitements et les approches d'optimisation de ceux-ci.

E. DES INÉGALITÉS SOCIALES ENCORE IMPORTANTES

Malgré un système de santé performant et un accès universel au système d'assurance maladie, l'objectif constitutionnel d'améliorer l'état de santé de chaque citoyen, quelles que soient son origine ou son appartenance sociale, n'a pas été complètement atteint, car les progrès ne profitent pas à tous les citoyens de la même manière et les inégalités sociales de santé ont tendance à se creuser.

Sur la période 2000-2008, les écarts d'espérance de vie à 35 ans entre cadres et ouvriers atteignent 6,3 années chez les hommes et 3 ans chez les femmes.

Toutes les catégories sociales ont bénéficié de l'augmentation de l'espérance de vie entre les périodes 1976-1984 et 2000-2008, mais les écarts d'espérance de vie entre ouvriers et cadres masculins se sont légèrement accrus (de 6 à 6,3 ans⁶). En France, le taux de surmortalité des travailleurs manuels hommes âgés de 45 à 59 ans est le plus élevé d'Europe : 1,7 fois celui des travailleurs non manuels, contre 1,4 dans la plupart des autres pays européens⁷.

Les pathologies cancéreuses sont exemplaires à ce sujet : un cadre a une espérance de vie de six ans supérieure à celle d'un ouvrier, et même de sept ans si l'on prend en compte l'espérance de vie sans incapacité. Outre le risque accru de développer un cancer, ces inégalités se retrouvent à tous les stades du cancer : dépistage, accès au soin et mortalité. Par exemple, sur le plan du risque, le pourcentage de fumeurs chez les ouvriers est en hausse (45 %), tandis qu'il est en constante diminution chez les cadres (25 %).

6. N. Blanpain, « L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent », *Insee première*, Insee n° 1372, 2011, 4 p.

7. HCSP, *Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité*, La Documentation française, 2009, 103 p.

Les niveaux d'espérance de vie et d'espérance de vie en bonne santé sont liés aux expositions à toutes sortes de risques (maladies ou accidents), mais ils tiennent aussi à des différences entre les ressources individuelles, environnementales ou sociales dont chacun dispose pour se protéger, repérer puis soigner les problèmes de santé et conserver une bonne qualité de vie. Déclinées tout au long de la vie, ces différences de comportement, fortement corrélées avec l'appartenance sociale, se cumulent pour donner lieu à des inégalités de santé. Tant les progrès médicaux que les campagnes de protection et de sensibilisation ont des répercussions sur la mortalité. De même, des progrès en matière de prévention et de gestion des troubles fonctionnels peuvent contribuer à retarder la perte d'autonomie et à limiter les années de vie marquées par des incapacités lourdes ou par la dépendance.

F. L'ARRIVÉE DES NOUVELLES TECHNOLOGIES

Les nouvelles technologies de l'information et de la communication sont devenues accessibles depuis l'apparition du *World Wide Web* en 1994. Pendant les premiers dix ans, l'interactivité entre internautes est restée limitée aux échanges par *e-mail* ou sur des forums, car publier et mettre à jour son site web demandait des connaissances et des disponibilités financières importantes.

Tout ceci a changé avec l'arrivée d'une nouvelle génération de technologies web, dite « Web 2.0 », dont le terme a été utilisé pour la première fois en 2004.

Les technologies « Web 2.0 », accessibles gratuitement, permettent une réelle interactivité permanente entre internautes et leur offrent non seulement la possibilité de produire du contenu, mais aussi de commenter et d'évaluer le contenu des autres, et d'appartenir de façon transitoire ou permanente à de nombreuses communautés simultanées.

Le pouvoir de communiquer à grande échelle n'est plus réservé aux acteurs traditionnels. Les données concernant la qualité des produits et services circulent vite, ce qui était inimaginable il y a quelques années. Le monopole du savoir et des contacts sort du domaine des experts, que cela soit par rapport aux autres professionnels ou par rapport à l'individu motivé par la prise de décision concernant son propre cas ou celui de ses proches. Transparence des résultats, évaluation, comparaison s'intègrent au décor.

Dans le domaine de la santé, cette nouvelle accessibilité de l'information accompagnée de la possibilité de faire part de son avis et de constituer des groupes va modifier, comme dans tous les domaines, la vie au quotidien.

Malgré des premières réactions méfiantes, voire inquiètes sur l'éventuelle absence de validation de l'information *via* Internet ou bien la « prise de pouvoir » de la part des patients, aujourd'hui l'appréciation s'est modifiée.

À partir de 2008, Internet est devenu le premier média en France, en termes du temps passé chaque jour par les Français. La plupart des professionnels de santé se connectent quotidiennement. Deux tiers des patients cherchent des informations

santé sur le Web. La France est devenue le premier pays au monde à proposer à ses citoyens un outil de certification des sites santé, le HON Code (HON pour *Foundation health on the net*).

En avril 2010, le Conseil national de l'Ordre des médecins⁸ a fait effectuer par Ipsos un sondage auprès du grand public concernant Internet et les Français, « Les conséquences des usages d'Internet sur les relations patients-médecins ». Le principal enseignement de cette enquête est que sept Français sur dix consultent Internet pour obtenir des informations en matière de santé. Même si le médecin reste la première référence et la première source d'information, Internet se trouve au même niveau que le pharmacien ou les proches.

Par ailleurs, l'accès plus facile à l'information à l'échelon individuel renvoie à la volonté tout à fait légitime des patients et de leur famille de mieux participer aux choix qui concernent leur organisation de vie et leur santé. Le débat sur le consentement « éclairé » du patient à l'acte médical soulève la question de l'accès à l'information. Le débat de fond concerne donc la formation du patient à la compréhension de l'information médicale et au bon usage de celle-ci, démarche qui met également en jeu une interaction entre plusieurs individus : le patient, son entourage et les professionnels de santé.

II. LA PLACE DES MALADES « AU CŒUR DU SYSTÈME DE SANTÉ »

A. HISTORIQUE

Depuis les années 1990 et notamment les états généraux de la santé de 1998 et de 1999, le système de santé français inaugure une démarche nouvelle, destinée à mieux associer la société civile aux choix et aux enjeux du futur ; l'objectif des états généraux étant de sortir le débat sur les questions de santé des espaces réservés aux seuls professionnels ou experts de la santé.

À l'issue de quelque mille réunions, cinq concepts essentiels émergèrent : relation (médecin-malade), information transparente et accessible, prévention, égalité d'accessibilité aux soins, participation à la prise en charge et à l'amélioration du système de santé.

Depuis lors, des étapes ont été franchies dans le champ législatif et politique, en premier lieu l'élaboration de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 dite « Kouchner » relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et les Plans nationaux de différentes pathologies (cancer, maladies chroniques, Parkinson...) ou bien, en ce qui concerne les pratiques : la relation « verticale » existant autre-

8. CNOM.

fois entre professionnels et patients évolue vers un échange dans lequel de plus en plus de patients assument un rôle actif de connaisseur, d'évaluateur.

Toutefois, si la place des patients est désormais quasi unanimement valorisée sous le profil de l'éducation thérapeutique dans le domaine des maladies, elle reste néanmoins restreinte en ce qui concerne la participation à l'élaboration des politiques de santé.

La démocratie sanitaire, instaurée par la loi Kouchner, se réalise dans le déploiement du processus représentatif : les associations agréées sont associées à la gouvernance de quasiment toutes les instances d'administration des établissements et des institutions de santé. Elles sont, entre autres, consultées dans l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de projets régionaux de santé et de programmes nationaux de santé publique.

Toutefois, deux facteurs méritent d'être soulignés :

- moins de 20 % des patients entrent en contact avec une association durant leur parcours. La plupart d'entre eux vivent la maladie comme une expérience soit individuelle ou familiale, soit partagée dans des contextes extra-associatifs, comme les espaces collaboratifs du Web et les réseaux sociaux ;
- l'évolution des technologies de l'information et de la communication modifie sensiblement les rôles des différents acteurs. Le Web 2.0, en particulier, permet à l'internaute de dépasser le rôle de récepteur d'une information unidirectionnelle et institutionnelle, pour devenir créateur de contenu, interlocuteur et évaluateur du contenu d'autrui.

B. LA PLACE DU MALADE EN TANT QU'EXPERT DE SA MALADIE

L'accès à l'information *via* le Web, le temps de vie avec une maladie souvent de longue durée ou chronique, l'impact que celle-ci génère sur le vécu du patient, les échanges avec les pairs sur les réseaux sociaux... tous ces éléments permettent au patient qui le souhaite de devenir un interlocuteur informé. Son expertise ne se limite pas aux aspects émotionnels ou psychosociaux de la maladie, elle est riche de connaissances médicales qui intègrent complètement sa vie et son parcours de soins.

Pourtant, l'intérêt des témoignages des patients est souvent sous-estimé par les professionnels. Des chercheurs de l'Université de Washington ont récemment analysé le contenu des discussions que tiennent les professionnels de santé et les malades sur Internet.

« Plutôt que de jouer le rôle d'un docteur amateur, la connaissance issue de l'expérience des patients est beaucoup plus centrée sur la façon de gérer des choses très personnelles qui surviennent dans la vie quotidienne, écrivent-ils dans le *Journal of Medical Internet Research*. Nos résultats suggèrent que les patients, en partageant leur expertise sur leur santé personnelle, offrent une information précieuse qui n'est pas fournie par les sources médicales. »

Parallèlement, le patient impliqué demande à avoir une connaissance réelle de l'offre de soins, il souhaite intervenir dans les choix liés à ses traitements, il participe à l'analyse des protocoles qui lui sont proposés et réalise une réelle négociation avec l'équipe médicale afin de rapprocher au mieux le parcours de ses exigences de vie⁹.

1. Information et littératie

Ce besoin d'émancipation, renforcé par Internet, est aussi généré par un autre phénomène majeur : la médecine devient trop complexe pour se passer d'une collaboration étroite des patients. De plus en plus fréquemment, les situations médicales comportent plusieurs options et les décisions à prendre pour celles-ci ne sont évidentes ni pour le médecin ni pour le patient. Dès lors, le concept qui émerge, qui commence à faire mode, c'est celui de « littératie » – pour employer une traduction littérale de l'anglais « *literacy*¹⁰ » : être capable d'obtenir de l'information sur la santé, de comprendre et d'utiliser des renseignements médicaux, d'interagir avec les professionnels de la santé et de s'orienter dans le système de santé sont autant de facteurs qui ont des répercussions sur la prévention de la maladie et l'amélioration de la santé des individus.

Une application concrète du concept de littératie a été soulignée par une récente étude du Hebrew Rehabilitation Center/Harvard University, publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* : le retour en hospitalisation dans les trente jours qui suivent le retour au domicile diminue sensiblement auprès des patients mieux informés. Les patients ayant reçu une information majeure pendant les consultations et avec d'autres méthodes de communication ont vu réduire leur taux de réhospitalisation d'environ 20 %. Traduit en coûts, ce taux de 20 % de réduction correspond à un gain de 17,4 milliards de dollars pour la Sécurité sociale.

2. Empowerment

Un autre concept clé qui caractérise l'implication des patients dans la gestion de la maladie est celui d'*empowerment*. « L'*empowerment* du patient est un processus au cours duquel la personne malade prend conscience de progresser dans sa capacité à gérer ou à accepter une situation ou des situations qui auparavant lui conféraient un sentiment d'impuissance et de détresse¹¹. »

9. EPP Infos n. 24, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_640726/references

10. « La littératie en santé est la capacité pour des individus de repérer, comprendre, évaluer et communiquer de l'information pour être capables de composer avec les divers contextes de santé afin de promouvoir la santé tout au long de leur vie. » Traduction libre d'une définition de I. Rootman et B. Ronson, « Literacy and health research in Canada : Where have we been and where should we go ? », *Canadian Journal of Public Health* 2005, vol. 96 (suppl. 2), p. 62-77.

11. I. Aujoulat, *L'empowerment des patients atteints de maladie chronique*, thèse de doctorat en santé publique, Louvain (Belgique), Université catholique de Louvain, 2007, p. 42.

Les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète, l'obésité, les maladies respiratoires sont responsables de 77 % des années de vie corrigées du facteur invalidité en Europe. Grâce au processus d'*empowerment*, les personnes atteintes de maladies chroniques sont bien plus aptes à préserver leur place dans la société et à poursuivre leur activité professionnelle.

Différentes études ont montré que la moitié des patients souffrant de diabète ou de maladies cardiovasculaires ne prenaient pas régulièrement leur traitement. Plus inquiétant, de 22 à 28 % des patients ayant subi une transplantation rénale sont également non observants, au risque d'entraîner un rejet de leur greffe.

Des programmes d'éducation thérapeutique se développent en France qui permettent aux individus de prendre confiance et acquérir les outils nécessaires pour identifier les symptômes d'alerte, gérer les traitements et adhérer aux parcours thérapeutiques les mieux adaptés. Les études démontrent que l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un facteur important d'amélioration de la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques. La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) a introduit l'ETP par son article 84 dans le droit français. Cet article distingue l'éducation thérapeutique du patient et les actions d'accompagnement. « L'ETP s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie... Les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie. »

Un état des lieux sur le développement et la pérennisation du dispositif se retrouve dans le rapport Jacquat-Morin, *Éducation thérapeutique du patient – Propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne*, présenté au Premier ministre en 2010.

Parallèlement aux programmes d'éducation thérapeutique, les patients estiment très important l'enseignement des pairs. Des blogs comme celui de Catherine Cerisey ou des sites comme Renaloo, Cancer Contribution ou le forum Vivre sans thyroïde permettent aux personnes atteintes d'une pathologie de profiter de l'expérience des anciens malades et de partager cette expertise patient qui constitue une information précieuse et n'est pas fournie par les sources médicales.

C. LES DYNAMIQUES COLLECTIVES

À l'élan individuel d'être reconnu acteur de son parcours s'ajoute le souhait du patient d'être actif dans l'organisation et l'évaluation du système de soins.

Si l'on assiste à l'émergence d'un patient de plus en plus informé, impliqué et capable d'intervenir dans les choix de son parcours thérapeutique, par ailleurs les enjeux liés au système de santé ne sont plus le ressort exclusif d'experts professionnels, politiques ou représentatifs.

Le souhait personnel d'engagement est reflété dans une vision macroscopique et bien plus sociétale : en tant qu'usagers, contribuables et patients potentiels, les citoyens demandent aux institutions une plus grande transparence et veulent être impliqués dans des choix et des décisions qui impactent ou impacteront leurs vies futures.

L'actualité récente en santé montre clairement qu'un débat citoyen plus élargi et structuré pourrait contribuer à éviter des crises de confiance générées par des accidents comme celui de la vaccination H1N1 ou bien par les scandales Mediator, PIP ou pilules de la troisième génération.

De plus, en dehors de situations de crise, une réflexion citoyenne pourrait nourrir des décisions visant à améliorer la compréhension des enjeux de la politique de santé, comme ceux autour du dépistage organisé du cancer du sein, ainsi que sur des sujets comme les inégalités sociales, la désertification médicale ou les dépassements d'honoraires.

Dans le courant des années 2000, de nombreux auteurs se sont exprimés pour discuter de la pertinence de la notion de démocratie sanitaire, remettant notamment en cause son statut plus politique que juridique. Si l'ouverture de nouveaux droits par la loi de 2002 a légitimement généré ce qualificatif de *démocratique*, il convient en effet de noter que cette approche touchait les deux figures de la personne et de l'utilisateur, mais ne s'attachait pas au *citoyen*, mot qui ne figure pas dans cette loi, et plus largement d'ailleurs dans l'ensemble du Code de la santé publique (sauf pour des raisons techniques liées notamment à la possession de la citoyenneté).

Or, le développement des questions de démocratie participative depuis une dizaine d'années s'est largement ordonné autour de cette figure du citoyen, plus que de celle de l'utilisateur, en insistant sur les deux notions du *débat* démocratique et du *pouvoir* démocratique, situées au cœur de la démocratie : la *participation* apparaît comme la capacité à *prendre part au débat* et à *prendre part au pouvoir* (pouvoir de décider et d'agir).

Par ailleurs, l'organisation de la participation des usagers réserve aux associations agréées un monopole de la représentation dans les instances hospitalières et de santé publique (loi du 4 mars 2002¹²).

Mais cette mobilisation théorique, ou garantie par les textes, ne se retrouve cependant pas toujours dans la réalité. En effet, il peut exister des difficultés pour rendre effective cette présence.

Le rapport Planète publique *Pour un débat citoyen sur la santé plus actif – Étude sur les modes de participation des usagers citoyens à la prise de décision en santé* définit précisément les contraintes vécues par le monde associatif en termes de démocratie sanitaire :

« Ces difficultés à occuper pleinement les lieux de représentation sont liées à plusieurs facteurs :

12. CSP, art. L. 1114-1 : « Seules les associations agréées peuvent représenter les usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique. »

- le nombre de représentants des usagers à former est très important au regard des ressources associatives ;
- la multiplicité des instances conduit les associations à hiérarchiser les présences, parmi un nombre de bénévoles limités ; ce sont donc souvent les mêmes individus qui sont sollicités, ce qui peut constituer un biais à la concertation et à la qualité des contre-pouvoirs ;
- la présence très minoritaire des représentants des usagers dans la composition des commissions décisionnaires des établissements (2 sur 15 membres pour le CS ; 1 sur 9 dans la commission locale d'activité libérale) conduit ces derniers à privilégier les instances dans lesquelles ils sont surreprésentés, même si l'avis n'est que consultatif ;
- les conditions de participation ne sont pas toujours mises en œuvre au mieux, pour permettre l'effectivité et la qualité de cette dernière (horaires, utilisation de l'intranet, prise en charge des frais).

Pourtant, le développement de la participation à la prise de décisions compliquées par leur contenu et difficiles par leurs enjeux devrait permettre de recueillir l'adhésion du plus grand nombre pour fonder ces décisions le plus légitimement possible.

Il faut donc que les citoyens débattent, échangent, s'opposent, formulent les controverses, se les approprient, de manière à ce que les décideurs comprennent au mieux et le plus finement possible leurs positions, avant de décider. »

* *
*

Dix ans après l'élaboration d'une politique démocratique de la santé, il semble nécessaire d'élargir le périmètre de réflexion vers les citoyens (malades ou bien portants), de leur donner les outils pour qu'ils puissent participer à une large délibération visant des déterminants situés parfois hors du champ sanitaire *stricto sensu*. Être le plus en amont possible doit permettre de faire émerger les questions et les problématiques. Il s'agit également de comprendre les controverses, voire les conflits sous-jacents liés à des facteurs psychologiques, idéologiques, politiques, religieux...

La complexité des choix présents et futurs en matière de santé dépasse largement les compétences techniques des professionnels. Elle impose que les orientations puissent être présentées et discutées avec la société civile afin que leur impact futur soit intégré dans des politiques respectueuses du processus démocratique.

Une nouvelle démarche, accompagnée par le déploiement de tous les outils disponibles, sera souhaitable pour mieux définir les préoccupations des citoyens et les intégrer dans les réformes à entreprendre dans cette période de grand changement historique.

Les modèles explicatifs de la maladie et les enjeux éthiques ethnomédicaux dans le sillage d'une médecine personnalisée en émergence

Chantal Bouffard
Gabrielle Lapointe
Régen Drouin

*Laboratoire de recherche transdisciplinaire en génétique,
médecines et sciences sociales, Service de génétique, Département
de pédiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé,
Université de Sherbrooke, Québec, Canada*

Il y a deux décennies, la compagnie Roche utilisait le terme « médecine personnalisée » (MP) pour désigner une approche pharmaco-génomique permettant de prescrire « (l)e bon traitement au bon groupe de patients au bon moment » (Roche 2014). À l'époque, l'objectif était de développer des tests, dits « compagnons », qui devaient associer les particularités biochimiques ou génomiques d'un individu, ou d'un groupe d'individus, à un traitement optimal et sans effet adverse pour ces personnes (Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale 2013). Par la suite, la conjonction d'outils génomiques de plus en plus puissants et de banques de données numériques de plus en plus performantes a permis de diversifier les champs d'application de la MP. En l'espace de quelques années, c'est dans un creuset multidisciplinaire et sous la bannière de « MP » que se sont constituées la *médecine génomique* (Simmons, Dinan *et al.* 2012), la *médecine stratifiée* (Trusheim, Berndt *et al.* 2007) et la *médecine de précision* aussi appelée *médecine individualisée* (Srivastava 2003).

Aujourd'hui, dans la foulée des investissements considérables des milieux académiques, industriels, médicaux et politiques en ressources humaines et financières, les ramifications institutionnelles de la MP n'attendent que le moment favorable pour s'étendre à d'autres sphères de la vie sociale et privée. À l'heure actuelle, bien

que le projet initial de Roche demeure la pierre angulaire de la MP, il n'en est plus qu'un des éléments et ce qui n'était à l'origine qu'un test de pharmaco-génomique est en voie de devenir la médecine des « 4P », un nouveau système de médecine Personnalised, Prédicative, Préventive et Participative (Hood 2013).

En abordant la MP comme un système de médecine en émergence, nous pourrions tenir compte des changements qui sont en train de s'opérer au sein des pratiques médicales et des comportements médicaux et sociaux liés à la santé, à la maladie et au bien-être. Ce positionnement théorique, issu de l'anthropologie médicale nord-américaine, permet aussi de considérer la MP comme un phénomène à la fois médical et social dont l'institutionnalisation dépend de deux conditions. D'une part, les logiques et les rationalités (Good 1994) qui articulent les modèles explicatifs de la maladie (Kleinman 1980) et de la santé dans le contexte de la MP doivent trouver écho dans les représentations et les valeurs sociales et culturelles en cours et en émergence dans les sociétés où on veut l'implanter (Scheper-Hughes et Lock 1987). D'autre part, les contextes socioéconomiques, les courants idéologiques et les instances de pouvoirs doivent en faire la promotion et favoriser son développement.

Dans cette perspective, en adoptant une posture éthique ethnomédicale notre contribution sera d'initier une réflexion anthropologique sur l'institutionnalisation de la MP en tant que nouveau système de médecine. Dans la première partie de ce chapitre, nous verrons comment un simple test de pharmaco-génomique a pu se transformer en système de médecine. Nous préciserons dans la deuxième partie ce qu'on entend par systèmes de médecine et modèles explicatifs de la maladie. Dans la troisième partie, à partir des « 4P » de Hood, nous aborderons la question des modèles explicatifs de la maladie et de la santé nécessaires à l'institutionnalisation de la MP en tant que système de médecine. Enfin, pour conclure, nous ferons un survol des principaux enjeux éthiques ethnomédicaux (Bouffard 2006) susceptibles d'apparaître dans le sillage de la MP.

I. LA MÉTAMORPHOSE D'UN TEST GÉNOMIQUE EN SYSTÈME DE MÉDECINE

Lorsqu'on aborde le sujet de la MP, il est difficile de s'entendre sur ce dont on parle, parce qu'il existe autant de définitions que d'experts, de domaines d'application et de champs d'intérêt (Bouffard, Lapointe *et al.* 2014, Chadwick 2014). Par contre, il est plus facile de l'appréhender en suivant l'histoire de son développement parce que, nonobstant ses diffractions sémantiques, la MP est loin d'être en crise d'identité.

En l'espace d'une vingtaine d'années, ce qui était un projet de « recherche et développement » pharmaco-génomique, basé sur les caractéristiques génétiques

d'un individu, s'est métamorphosé en médecine des « 4P » (Hood 2013). Un vaste projet médicosocial où le génome n'est plus qu'une des variables prises en compte dans le traitement et dans le pronostic de santé et de bien-être des populations. La citation qui suit illustre bien la situation :

« We are all different. Our genomes are different, and our micro and macro environments are different. In the future, diseases will be stratified according to the genetic make-up of the individual, and, in turn, treatments will be individually optimized. Individuals will be their own control in establishing a wellness baseline, monitoring the progression to disease state, and monitoring treatments that will perturb the systems back to a healthy state » (Hood 2013).¹

Lorsqu'on parle de médecine des « 4P », on parle toujours de MP, de la version « améliorée » et mise à jour. **P**ersonnalisée, **P**rédictive et **P**réventive, la MP d'aujourd'hui ajoute aux approches génomiques, stratifiées et de précision une dimension **P**articipative qui, de façon explicite, exige une contribution active des individus et des institutions sociales.

Née de l'industrie, la MP mobilise maintenant les institutions académiques, médicales, politiques, financières et juridiques. Si les premiers objectifs de la MP étaient d'offrir des tests compagnons de traitements individualisés, ils sont maintenant : (a) d'affiner les diagnostics, (b) de rationaliser les prises en charge préventives et thérapeutiques, (c) de responsabiliser les citoyen(ne)s concernant leur état de santé et de bien-être, (d) de réduire les coûts de santé et (e) de stimuler l'innovation et la création d'entreprises (Becquemont, Bordet *et al.* 2012, Hood 2013, Bouffard, Lapointe *et al.* 2014). Dans les années qui viennent, pour passer des objectifs aux résultats, la MP devra investir d'autres institutions sociales se rapportant à la reproduction, à la famille, à l'éducation, au travail et à bien d'autres aspects de la vie publique et privée.

Toutefois, on peut déjà considérer que la MP est un système de médecine en émergence, car elle en a toutes les caractéristiques.

1. « Nous sommes tous différents. Nos génomes sont différents, ainsi que les micro et macro environnements dans lesquels nous évoluons. Dans le futur, les maladies seront stratifiées selon la constitution génétique d'un individu et les traitements seront optimisés sur une base individuelle. Les individus deviendront leurs propres références (c'est-à-dire qu'il n'y aura plus de groupe contrôle, car on se basera sur le profil génomique, environnemental et comportemental de chaque individu) dans l'établissement de leurs standards de bien-être, dans la gestion de la progression des maladies et dans la détermination des traitements qui interviendront sur les systèmes perturbés afin d'assurer un retour à la santé et au bien-être. (traduction de l'auteur)

II. LES SYSTÈMES DE MÉDECINE ET LES MODÈLES EXPLICATIFS DE LA MALADIE

En anthropologie médicale, les systèmes de médecine (ou de soins) se définissent comme des ensembles de traditions et de secteurs médicaux, issus de contextes historiques, sociaux et culturels particuliers, auxquels des individus et des sociétés recourent pour se reproduire, se soigner et se maintenir en santé (Kleinman 1978, Kleinman 1980, Genest 2005). La médecine traditionnelle chinoise, la médecine ayurvédique et la biomédecine en sont des exemples. Au-delà de son efficacité, pour qu'un système de médecine puisse se développer, s'institutionnaliser et se perpétuer, il doit correspondre à des systèmes de valeurs et de savoirs socioculturels plus vastes, en cours ou en émergence, et être soutenu par des forces idéologiques, économiques, politiques et institutionnelles (Scheper-Hughes et Lock 1987).

De même, la réalité clinique de la maladie et de la santé sera modulée par les mêmes forces (Taieb, Heidenreich *et al.* 2005), ce qui lui donne une signification indépendante de sa définition biomédicale (Taieb, Heidenreich *et al.* 2005). Dans ce contexte, la maladie et la santé sont des réalités de l'expérience humaine, donc des phénomènes biologiques, individuels et sociaux. C'est d'ailleurs ce qui explique que les symptômes n'indiquent pas seulement la présence d'une pathologie. Ils deviennent des messages qui signifient qu'un événement, une faute ou un comportement transgressif est venu rompre l'équilibre des relations qu'entretiennent une personne, une famille ou une communauté avec les environnements sociaux, naturels ou surnaturels. Afin de revenir le plus rapidement possible à l'état de santé initial, les personnes atteintes, leur entourage et leurs thérapeutes s'engageront dans une démarche diagnostique qui sera aussi une quête de sens (Rossi 1993).

Pour ce faire, ils référeront à des modèles explicatifs de la maladie très diversifiés (Kleinman 1978, Fainzang 2001), constitués de plusieurs éléments puisés à même l'expérience de la maladie et à différentes sources de savoirs. Profane, professionnel ou traditionnel (Kleinman 1978), chacun de ces secteurs de savoir est doté d'un volet populaire et d'un volet savant où connaissances et croyances s'entremêlent (Genest 1978). Les modèles explicatifs de la maladie ou de la santé sont utilisés par les personnes malades, les familles, les thérapeutes, les communautés et les sociétés pour référer à l'étiologie d'une maladie, au moment et aux modalités d'apparition des symptômes, pour décrire sa physiopathologie et son évolution et pour déterminer les interventions ou les approches thérapeutiques qui semblent les plus adéquates (Kleinman 1980). Ces modèles sont nombreux et peuvent varier entre et à l'intérieur des sociétés, des systèmes de médecine, des communautés, des professions, des spécialités et des individus (Kleinman 1980). Ils peuvent relever de l'ordre de la nature, de la surnature ou des deux à la fois (virus, anomalies génétiques, maléfices, punition divine, dysfonction organique, etc.). Toutefois, ils sont invariablement liés à des comportements humains (péchés, transgressions d'interdit, comportements à risque, mauvaises habitudes de vie, etc.).

Malgré leur variabilité, la multitude d'éléments qui les composent et leurs possibilités de se superposer, le choix des modèles explicatifs de la maladie n'a rien d'anarchique. Pour bénéficier d'une certaine acceptabilité, il doit correspondre à certaines conditions. Entre autres, 1) aux représentations sociales en cours ou en émergence dans un milieu donné, 2) aux logiques qui articulent les systèmes de savoirs et les systèmes de médecine, 3) aux expériences de la personne malade, de ses proches et des thérapeutes et 4) à la possibilité d'accéder au système de médecine correspondant dans l'espace thérapeutique du patient (Saillant 1999)². Quoique, dans les cas extrêmes, cette dernière condition puisse être esquivée.

Par exemple, les modèles explicatifs de la maladie qui favorisent le recours à un système de médecine dont l'exorcisme et la transe sont les approches thérapeutiques doivent correspondre à des représentations sociales et individuelles basées sur une rationalité qui permet de croire à la coexistence de la nature et de la surnature. De même, les sociétés ou les personnes qui privilégient les modèles explicatifs relevant exclusivement de la nature opteront plutôt pour un système de médecine comme la biomédecine, qui s'appuie sur les représentations positivistes de la rationalité de la science occidentale. Toutefois, les modèles explicatifs de la maladie ne sont pas exclusifs entre eux et plus d'un peut être attribué à un même problème de santé. Par exemple, une personne qui souffre de douleurs au dos peut leur attribuer plusieurs causes : une mauvaise posture, l'usure des vertèbres, un nerf coincé, un déséquilibre énergétique et une situation qui lui « pèse » psychologiquement. Elle pourra alors prendre de la glucosamine, recourir à l'acupuncture, consulter un médecin et/ou un chiropraticien, aller chez un « rebouteux », prendre rendez-vous chez le psychologue et/ou avec une voyante.

Si les modèles explicatifs dirigent les individus vers les systèmes de médecine qui leur semblent les plus appropriés, ils désignent aussi la place qu'occupera le ou la « malade » dans l'organisation sociale. Par exemple, si certaines sociétés considèrent que les individus présentant une trisomie 21 sont des envoyés de Dieu venus pour enseigner le chemin de la sagesse, pour d'autres, le syndrome de Down est une maladie grave due à une anomalie chromosomique. Dans le premier cas, leur différence est expliquée par une intervention de la surnature, ce qui leur confère un rôle important dans l'organisation sociale. Dans le deuxième cas, cette condition est définie comme une maladie d'autant plus ostracisante qu'elle ne confère pas de rôle aux personnes atteintes comme c'est le cas pour d'autres maladies comme le cancer du sein où les personnes atteintes deviennent des exemples de courage et de détermination. Dans les sociétés de savoir, les personnes trisomiques sont même considérées comme des charges sociales.

Les modèles explicatifs de la santé et de la maladie sont aussi assortis d'un ensemble de prescriptions et d'interdits qui déterminent les comportements à

2. Un espace thérapeutique peut être défini comme « [...] l'ensemble des groupes, ressources, pratiques, savoirs, représentations et symboles dont dispose toute société pour faire face au problème de l'entretien de la vie et de son maintien dans un but implicite ou explicite de bien-être ou de santé » (Saillant 1999).

adopter ou à bannir pour demeurer en santé, la recouvrir, ou pour en prévenir les autres membres de la famille ou de la communauté. Peu importent les systèmes de médecine, ces comportements sont souvent associés à des valeurs morales. Par conséquent, c'est le niveau de conformité à ces normes qui déterminera la façon dont un individu sera perçu et traité par la société dont il fait partie. Les modèles explicatifs du sida, par exemple, sont souvent associés à des pratiques sexuelles proscrites (homosexualité, bestialité, relations sexuelles avec un membre d'une autre ethnie, infidélité, etc.). Partout sur la planète, le sida peut signifier que la personne est malade à cause de ses mauvaises mœurs. En ce sens, le risque de pervertir les autres devient plus important que celui de les contaminer. Ce type de modèles explicatifs ne laisse d'autre choix que d'ostraciser la personne, de l'exclure de son milieu familial et social, afin de protéger le reste de la communauté (Farmer 1992, Bouffard 2005). Sans l'appui des instances de pouvoir, ces modèles explicatifs peuvent être longtemps les seuls à prévaloir.

Dans cette partie, nous voulions montrer comment l'arrimage entre les modèles explicatifs de la maladie (Kleinman 1981) et les vecteurs de savoirs et de pouvoirs peut révéler certaines structures de l'ordre social (Scheper-Hughes et Lock 1987), mais surtout l'état des normes et des valeurs véhiculées ou en émergence dans une société donnée. Dans cette perspective, notre réflexion sur la MP s'appuie sur l'idée que les facteurs pouvant faciliter sa métamorphose en système de médecine seraient observables à partir des modèles explicatifs de la maladie et de la santé qui lui sont propres. En fait, c'est leur degré de cohérence avec les savoirs populaires et savants en émergence dans nos sociétés qui va permettre à la MP de se développer et de perdurer dans le temps ou de disparaître. Cette approche apparaissait particulièrement intéressante pour appréhender un système de médecine qui risque de bousculer les modèles explicatifs de la maladie à la base de la biomédecine. D'ailleurs, dans la prochaine partie, nous verrons comment les « 4P » décrits par Hood configurent les modèles explicatifs de la maladie et de la santé nécessaires à l'institutionnalisation de la MP en tant que système de médecine.

III. LES MODÈLES EXPLICATIFS DE LA MALADIE ET DE LA SANTÉ IMPLICITES DE LA MÉDECINE DES « 4P »

À partir des dimensions « Personnalisée », « Prédictive », « Préventive » et « Participative » de la MP, il est possible d'identifier certains des changements susceptibles de s'opérer au sein des modèles explicatifs de la santé et de la maladie qui ont cours en biomédecine.

A. LA DIMENSION « PERSONNALISÉE »

Une des plus grandes polémiques en MP porte sur la signification du mot « personnalisé ». Entre autres, plusieurs spécialistes de l'éthique et professionnel(le)s de la santé s'insurgent contre l'idée d'utiliser ce terme pour désigner ce qu'ils considèrent souvent comme un secteur médical très axé sur la technologie. Les clinicien(ne)s sont particulièrement irrité(e)s par cette dénomination, parce que dans la représentation qu'ils en ont, la médecine conventionnelle occidentale a toujours été personnalisée. Dans ce contexte, ils ont l'impression que les promoteur(trice)s de la génomique viennent leur dire que, grâce à leurs technologies, la médecine va enfin pouvoir être personnalisée, ce qui cause beaucoup de réactions (Steele 2009). Ce, d'autant plus que le manque d'humanisme de la biomédecine est souvent critiqué.

Toutefois, le problème semble plutôt venir du fait que la signification donnée au mot « personnalisé » en médecine des « 4P » n'a plus rien à voir avec le sens que lui attribuent les professionnel(le)s de la santé en biomédecine. Pour ces derniers, c'est la relation médecin-patient qui est « personnalisée ». Si on transpose le terme en MP en lui conservant son sens initial, on peut comprendre qu'il puisse être interprété de façon péjorative et même donner l'impression de jeter le discrédit sur la pratique clinique et sur la relation privilégiée que les professionnel(le)s de la santé entretiennent avec leurs patient(e)s.

Une fois ce problème identifié, il faut aussi convenir que dans le cadre de la médecine des « 4P », le mot « personnalisé » ne qualifie plus le même type de relation et que les interactions dont il est question ne sont pas du même ordre. Si on situe la personne au centre de la relation médecin-patient en biomédecine, en MP elle est déplacée au centre des relations individus-génomes-environnements-traitements. Ici, ce ne sont pas les relations interpersonnelles qui sont qualifiées par le mot « personnalisé », mais les interactions constantes des constituantes biologiques et génomiques uniques d'une personne avec son environnement physique et social. Ce que Hood désigne comme les réseaux intrinsèques et extrinsèques à un individu (Hood 2013). Les *réseaux intrinsèques* étant les systèmes génétiques, moléculaires, cellulaires et organiques et les *réseaux extrinsèques*, les systèmes environnementaux, socioculturels et comportementaux. C'est ici que le rationnel et les modèles explicatifs de l'épigénétique entrent en scène. Enfin, c'est aussi par l'analyse des relations entre une personne et ses spécificités biologiques et environnementales que la médecine des « 4P » pourra développer des traitements et des interventions curatives et préventives « personnalisés ».

B. LA DIMENSION « PRÉDICTIVE »

Ce sont les volets préventifs et thérapeutiques de la MP qui justifient sa raison d'être. Cependant, malgré des avancées encourageantes dans les domaines du cancer, des maladies neurologiques et multifactorielles, ils tardent à réaliser leurs promesses. En

revanche, les volets prédictifs et diagnostiques, essentiels à l'existence de la MP, sont en pleine expansion. À défaut de « personnaliser » les traitements, les nouvelles technologies de séquençage génomique peuvent « personnaliser » la gestion des risques cliniques, à partir des informations génomiques concernant les susceptibilités et les prédispositions d'une personne à être atteinte de certaines maladies ou à réagir à certains médicaments. Si le calcul de ces risques ne dépend pas uniquement des particularités génétiques, c'est sur la capacité de prédiction des tests génomiques que repose la dimension « Préventive » de la médecine des « 4P », où l'objectif n'est plus uniquement de déterminer le meilleur traitement pour une personne malade, mais d'agir avant même que la maladie n'apparaisse.

C. LA DIMENSION « PRÉVENTIVE »

Cette capacité que nous donnent les outils génomiques et bioinformatiques à évaluer les risques qu'un individu puisse être atteint d'une quelconque pathologie avant sa naissance ou au cours de sa vie incite à croire qu'on pourrait exercer un contrôle sans précédent sur la maladie. Cette idée pourra être renforcée du fait que, dans la logique de la médecine des « 4P », la maladie n'est plus « l'ennemie à combattre » comme en biomédecine. Elle est une probabilité, un élément parmi d'autres (génétique, habitudes de vie, environnements, etc.) à prendre en considération dans le maintien de l'équilibre entre les différents réseaux intrinsèques et extrinsèques qui, comme nous l'avons vu plus haut, exercent une influence sur notre état de santé.

Dans cette logique, il est important de tenir compte de la prédictibilité de la maladie, parce que cette caractéristique fait en sorte qu'on peut se la représenter comme un élément sur lequel on peut intervenir. Cette idée n'est pas bénigne quand on sait que l'évaluation du potentiel de santé et de bien-être d'une personne se fera à partir de l'analyse des données recueillies sur ses particularités génomiques, ses antécédents médicaux, son mode de vie, son milieu de travail, l'environnement dans lequel elle évolue, ses habitudes de consommation, etc. Dès lors, il peut se produire un glissement de sens et, d'exogènes, les facteurs étiologiques de la maladie deviennent endogènes.

Dans ces conditions, les modèles explicatifs de la maladie à l'œuvre dans la MP n'ont plus rien à voir avec la contagion, la fatalité, la malchance ou le châtiement. Dans le contexte de la médecine des « 4P », les risques d'être malade font partie de la constitution biologique de l'individu, de ses comportements et de ses choix de vie. Ce qui représente un changement fondamental dans l'interprétation des causes de la maladie, de son apparition et de ses manifestations.

Dans des conditions socioéconomiques et politiques favorables, les dimensions « Personnalisée », « Prédictive » et « Préventive » de la MP pourraient permettre de l'investir d'une mission sociale sans précédent, prétexte à l'institutionnalisation de « *Public Health and preventive clinical initiatives informed by probative epigenetic environment/behavior/gene interactions* » (Carlson 2009). Ainsi, une fois leurs risques

établis, les membres des sociétés disposant de la MP pourraient se voir prescrire des médicaments, des programmes de prévention, des comportements et des changements d'habitudes auxquels ils devraient se conformer sous peine d'être tenus responsables de leur état de santé.

D. LA DIMENSION « PARTICIPATIVE »

Dans un système de médecine tel que la MP, les individus qui consulteront ne seront généralement pas des « patient(e)s », parce qu'ils ne seront pas malades. Il s'agira plutôt de demandeurs de services de santé participatifs, responsables et autonomes. La dimension « Participative » fait en sorte qu'on s'attend à ce qu'ils contribuent activement : 1) aux mesures à prendre pour connaître leurs risques, les médicaments et les comportements préventifs à adopter pour se maintenir en santé, 2) à l'appropriation des connaissances nécessaires pour l'identification des facteurs biologiques, environnementaux et comportementaux qui pourraient perturber l'équilibre de leurs systèmes et avoir des impacts sur leur santé, 3) à la gestion des billions d'informations numérisées les concernant, accessibles dans le monde virtuel des banques de données et des réseaux sociaux (Auffray et Hood 2012, Dondorp et de Wert 2013) et 4) aux processus décisionnels sur les actions à prendre pour améliorer et conserver un état de santé et de bien-être général.

Dans cette perspective, le contrôle de la maladie passe par le contrôle des individus. Un contrôle bien différent de celui exercé présentement dans les programmes de santé publique.

E. LA MÉDECINE DES « 4P » COMME SYSTÈME DE MÉDECINE

Si pour certains la MP résulte de l'évolution des connaissances, des pratiques et des technologies génétiques et génomiques, ainsi que de leur intégration dans les pratiques médicales conventionnelles (Steele 2009, Offit 2011), pour d'autres, il s'agit d'une véritable révolution, d'un changement radical de paradigme médical (Green et Guyer 2011, McCarthy, McLeod *et al.* 2013, RSSPQ 2013). Ce qui est certain, c'est que les stratégies de la médecine des « 4P » diffèrent des stratégies de masse utilisées depuis des décennies en biomédecine (RSSPQ 2013). Ces dernières consistant à combattre une maladie en développant des traitements qui seraient ensuite appliqués à l'ensemble des personnes affectées.

Pour plusieurs, « (l)'implantation de la médecine personnalisée changerait assurément l'ensemble du paysage de la recherche pharmaceutique et de la médecine. En effet, le modèle actuel de l'industrie pharmaceutique, soit le modèle blockbuster qui consiste à développer des médicaments utilisés par le plus grand nombre possible de patients et pour plusieurs indications, risque de s'estomper au profit d'un nouveau modèle consistant à développer des médicaments adaptés au

profil biologique et pathologique de chaque patient » (Dion-Labrie, Fortin *et al.* 2008).

Malgré la rationalité des arguments, la thèse de l'évolution de la médecine génétique vers la MP apparaît limitée, parce qu'elle ne tient compte que des logiques technologiques et médicales. Les aspects sociaux des dimensions « Préventive » et « Participative » ne sont pas pris en compte. De même, on peut se demander si une inversion des stratégies de recherche et des modes de prise en charge relève de logiques suffisamment différentes pour qu'on puisse parler d'un nouveau paradigme.

Par contre, si on est réellement en présence d'un changement de paradigme, les modifications des modèles explicatifs de la maladie et de la santé en biomédecine pourraient y jouer un rôle capital. D'autant plus que ces changements sont étayés par la convergence : de connaissances scientifiques, de technologies génomiques, de bio-banques, d'impératifs économiques et politiques, de même que de stratégies de promotion de la santé définie comme un état de bien-être global (Futé et en Santé 2012). Ce, dans un contexte socioculturel où : (a) on fait la promotion des valeurs libérales, de l'individualisme et de l'autonomie, (b) la perte de confiance dans les institutions de la santé pousse à l'automédication, aux approches thérapeutiques alternatives et à l'auto-prescription de tests génétiques via Internet, (c) les représentations sociales du corps et de la beauté sont associées à la jeunesse, à la santé et à la performance.

Dans ces conditions, soutenir que la médecine a toujours été personnalisée, se la représenter comme un changement de paradigme médical ou considérer qu'elle tient plus de l'évolution que de la révolution risque d'être réducteur (Barazzetti, Kaufmann *et al.* 2014). Se limiter à ces aspects et évacuer les rationalités en action dans les modèles explicatifs de la maladie et de la santé associés aux « 4P » risque de mettre les conséquences cliniques et sociales de la MP hors de notre portée d'analyse, de minimiser son potentiel transformateur et ses implications. Pour être en mesure de réaliser l'ampleur des changements qui sont en train de s'opérer au sein des pratiques et des comportements médicaux et sociaux liés à la santé, à la maladie et au bien-être et pour en limiter les dérives, il pourrait être utile d'appréhender la MP comme un système de médecine en émergence.

Ainsi, la MP pourrait être considérée comme un système de médecine découlant de la tradition médicale occidentale et des secteurs médicaux de la génétique, de la génomique et de la bioinformatique. Ce système de médecine s'inscrit dans les représentations de la personne, du corps, de la santé et de la maladie en cours, mais aussi en émergence dans les sociétés occidentales. Il est promu et soutenu par les institutions médicale, économique, politique et académique et les rationalités sur lesquelles il s'appuie pourront être facilement transposées dans d'autres institutions sociales touchant, entre autres, à la reproduction, la famille, l'environnement et les comportements sociaux.

Certains des modèles explicatifs de la maladie et de la santé qui prévalent dans ce système de médecine se basent sur l'idée que la maladie est causée par un déséquilibre dans les interactions entre le génome, les comportements personnels

et les environnements physiques et sociaux. C'est pourquoi les pratiques diagnostiques, préventives et thérapeutiques se fondent sur l'analyse des données génomiques, comportementales et environnementales particulières à un individu, dans le but : 1) d'évaluer les risques qu'il présente d'être atteint d'une maladie ou d'un syndrome quelconque et 2) de déterminer les approches thérapeutiques et préventives les plus efficaces et sécuritaires pour lui et pour les personnes ayant des caractéristiques similaires.

Les individus pourront y recourir pour être soignés, mais surtout pour tenter de conserver ou de recouvrer un état de bien-être et de santé constant. Dans cette logique, l'atteinte de cet idéal sera en grande partie déterminée par la capacité de la MP à prédire les risques de maladie ou de mal-être, à développer des approches thérapeutiques et préventives personnalisées et par l'observance des comportements prescrits.

IV. LES ENJEUX ÉTHIQUES ETHNOMÉDICAUX DE LA MÉDECINE DES « 4P »

Si l'éthique biomédicale permet d'assurer le respect des patient(e)s à partir de valeurs éthiques occidentales et biomédicales, il lui est difficile de tenir compte des cadres éthiques et moraux inhérents aux autres systèmes de médecine. Son objectif n'est pas non plus de s'intéresser aux modèles explicatifs des maladies et aux stratégies qui sont adoptées dans ces systèmes de médecine pour se soigner ou se maintenir en santé. L'ethnoéthique, quant à elle, demeure trop générique pour être utilisée d'une façon rigoureuse dans l'étude des systèmes de médecine et de soins. Considérant que tous les systèmes de médecine émergent, se développent et se transforment au sein de contextes culturels, sociaux, environnementaux et historiques, ils sont des ethnomédecines. D'où l'idée d'une éthique ethnomédicale (Bouffard 2006)³.

L'éthique ethnomédicale est un concept opératoire qui, au terme de son développement, veut mener à des approches méthodologiques permettant de circonscrire un espace de recherche visant à étudier les différents visages de l'éthique dans n'importe quels systèmes de médecines ou espaces thérapeutiques. Ce, en tenant compte des systèmes de valeurs, de représentations et de connaissances (sociales, morales, religieuses, déontologiques, médicales, éthiques, etc.), qui : 1) sous-tendent les modèles explicatifs des maladies, 2) prescrivent les attitudes, les comportements et les rôles des patient(e)s, de leur entourage et des thérapeutes, 3) déterminent les stratégies et les itinéraires thérapeutiques à adopter pour contrer

3. Un numéro spécial sur l'éthique ethnomédicale, dirigé par C. Bouffard et A. Marin, sera bientôt publié dans le *Journal international de bioéthique*.

ou prévenir la maladie, ou pour soigner les personnes, dans un système de médecine ou de soins spécifique.

C'est dans cette perspective que nous avons identifié certains des enjeux éthiques ethnomédicaux propres à la médecine des « 4P ». Ethnomédicaux, parce qu'appréhendés à travers l'émergence de ce qui semble un nouveau système de médecine, dont les enjeux individuels, sociaux, médicaux et politico-économiques pourraient modifier fondamentalement l'expérience humaine de la maladie.

Dans ce contexte, un des changements les plus fondamentaux amenés par la MP se situe au niveau des représentations socioculturelles à la base des modèles explicatifs de la maladie. Dans cette partie, nous nous attarderons principalement sur les représentations du risque, de l'autonomie, de l'intimité, ainsi que sur celles qui concernent les rôles des professionnel(le)s de santé et des institutions politiques et médicales. Nous nous limiterons cependant à en donner une brève description et à y associer les principaux questionnements et les enjeux qu'elles suscitent.

A. LE RISQUE

Un des premiers changements se joue au niveau des représentations sociales et médicales du risque. La capacité de la MP à évaluer les probabilités qu'une personne souffre un jour ou l'autre de problèmes de santé et à identifier les facteurs en cause transforme la maladie en facteur prévisible et contrôlable avant même que les symptômes n'apparaissent. Cette perception minimise singulièrement l'importance de la maladie dans le maintien de l'état de santé. Elle risque aussi de faire glisser un modèle explicatif basé sur des particularités génomiques et environnementales vers les comportements individuels. Ainsi, il n'y a qu'un pas à franchir pour que des enjeux individuels de santé se transforment en enjeux de santé publique. L'individu pourrait ainsi être réduit à un facteur de risque et même à un facteur étiologique s'il ne se soumet pas aux comportements et aux médications médicosociaux prescrits.

B. L'AUTONOMIE

Dans la perspective de la bioéthique, si l'autonomie revêt un caractère volontaire reposant sur des prises de décision informées, dans le contexte de la MP, les modèles explicatifs de la maladie et des représentations de la santé associés aux représentations du risque poussent le principe d'autonomie à l'extrême, l'assimilant à l'autodétermination. En fait, il semble que ce qui était considéré comme un pouvoir d'action et de décision en biomédecine devienne un devoir citoyen de responsabilité en MP. Toutefois, une « autonomie responsable » peut-elle concilier analyse critique et devoir d'observance ? Il faut aussi trouver des solutions pour que les individus n'aient pas à supporter le poids d'une autonomie imposée et qu'en cours de route ils ne perdent pas leur droit de ne pas savoir. Il faudrait aussi éviter

que le fait de refuser d'adhérer à la MP puisse être perçu comme de l'aveuglement volontaire. Il faut aussi considérer que le type d'autodétermination dont il est question ici est conditionnel à la capacité d'apprendre, de comprendre et de gérer des informations complexes, ce qu'il sera irréaliste d'exiger de tous les membres de la société. Certains n'auront pas les connaissances de base pour le faire, le temps à y consacrer ou les capacités intellectuelles pour comprendre. Qu'advient-il alors de l'autonomie de ces personnes ? Même en laissant le libre choix, comment éviterons-nous les disparités dues aux connaissances dans l'accès aux services de MP ?

C. L'INTIMITÉ

Il est possible aujourd'hui de recueillir une multitude de renseignements sur une personne. Entre autres, la numérisation des dossiers qui la concernent dans les différentes institutions sociales, l'utilisation qu'elle fait des cartes de débit et de crédit, les logiciels et les applications dont elle se sert et qui sont de plus en plus personnalisés et la participation aux réseaux sociaux sont des sources inépuisables d'informations confidentielles. Dans ces conditions, il semble peu réaliste de garantir la confidentialité des données personnelles concernant le dossier médical, les habitudes de consommation, la condition physique, etc., dans le cadre des services de MP. La situation sera particulièrement hors de contrôle quand les services seront offerts en dehors des cadres de l'institution médicale, via Internet.

Si l'on s'en réfère aux changements sociétaux, il semble urgent de revisiter la notion d'intimité pour pouvoir faire face au partage des informations que les individus feront eux-mêmes à travers le cyberspace. En fait, on ne sait plus trop ce que signifie l'intimité dans une représentation numérique de la personne. On ignore aussi sa valeur face à la valeur médiatique de la personnalité dans une société où l'on n'existe que lorsqu'on est vu. Comment pourrions-nous limiter l'accès aux informations générées par la MP (Joly, Saulnier *et al.* 2014), malgré leur valeur marchande ? Autant de questions qu'il faudra dorénavant aborder dans une perspective ethnomédicale.

D. LES RÔLES DES PROFESSIONNEL(LE)S DE SANTÉ

Il est clair qu'en raison des représentations de la santé et des modèles explicatifs de la maladie véhiculés en médecine des « 4P », la prise en charge médicale ne se résumera pas aux diagnostics et aux *parcours de soins*. Un *parcours de santé*, allant de la conception d'une personne à la fin de sa vie, sera probablement plus pertinent, parce que la personne et ses conditions de vie sont les principaux déterminants de la santé dans ce contexte de la MP. Cette dernière nécessite donc une vision organisationnelle qui va au-delà de ce qui se fait en biomédecine.

Entre autres, la part des savoirs est plus qu'utilitaire en médecine des « 4P ». Pour éviter les dérives, les erreurs médicales et les iniquités, il faudra que les prestateur(trice)s de services de santé aient les savoirs et le support spécialisé dont ils auront besoin. Dans la combinaison des génomes, des environnements et des comportements, quand un ou une professionnel(le) de santé sera détenteur d'une information à risque pour un individu, aura-t-il l'obligation de l'en informer ? Si oui, sur la base de quelle compétence ? Il faudra aussi être en mesure de rassurer ceux et celles dont les particularités génomiques ne permettront pas de bénéficier de traitements. Dans ce cas, comment seront-ils/elles pris/es en charge ? Socialement, risquent-ils/elles d'être stigmatisé(e)s ou discriminé(e)s si, dans l'ensemble, les citoyens sont tenus responsables de leur santé ? Comment faire pour que les lacunes dans les savoirs et les pratiques des professionnel(le)s et des institutions de santé ne créent pas plus de souffrances que de bienfaits ?

E. LE RÔLE DES INSTITUTIONS POLITIQUE ET MÉDICALE

Les défis que les décideur(euse)s et les gestionnaires de la santé ont à relever en MP sont énormes car ils(elles) sont coincé(e)s entre les intérêts des milieux industriels et les objectifs d'un système public de santé, les demandes des professionnel(le)s de la santé et celles des patient(e)s, les pressions des experts de l'éthique et des associations de patient(e)s, les objectifs de rentabilité et l'obligation d'offrir des services de qualité. Une chose est certaine, sans données probantes sur les modifications en cours dans les représentations sociales et médicales de la santé et de la maladie, ils(elles) devront naviguer à travers différents enjeux, ballotté(e)s entre les représentations sociales et les instances de pouvoirs relevant de deux systèmes de médecine différents. Considérant qu'il y a des milliards de dollars en jeu, comment s'assurer de l'intégrité des décideur(euse)s politiques ? Comment s'assurer que nos politiques de santé et nos normes (juridiques, déontologiques ou éthiques) aient l'efficacité et l'utilité escomptées ?

Enfin, dans une perspective institutionnelle, comment éviter l'emprise de l'idéologie considérant que la MP ne pourra s'instituer sans la collaboration d'un citoyen autonome et participatif qui devra adopter des comportements de santé jugés responsables par l'ensemble de la société ? Une société dans laquelle on s'attendra à ce qu'il sollicite de lui-même des services de santé personnalisés et prédictifs et qu'il se conforme aux approches préventives ou thérapeutiques, médicamenteuses et/ou comportementales qui lui seront prescrites. Une société où l'apparition de symptômes pourrait être un « signe » de délinquance et de non-respect des ressources communes.

* *
*

Bien que les nouveaux modèles explicatifs qui semblent se dessiner en MP empruntent aux logiques des savoirs de la biomédecine, de la génétique et de la santé publique, ils semblent se développer à partir de logiques bien plus sociales que médicales (Bateman-House 2014). Par conséquent, les rationalités derrière les traitements, les interventions et les comportements de santé prescrits dans ce système de médecine en émergence diffèrent de ceux auxquels nous sommes habitués dans le cadre de la médecine conventionnelle occidentale.

Dans ces conditions, il y a de fortes probabilités pour que les rationalités à l'œuvre dans les quatre « P » de la MP incitent les pouvoirs en place et les individus à tout mettre en œuvre pour contrer la survenue de la maladie. On pourrait ainsi assister à un processus de responsabilisation sans pareil où la personne pourrait être imputable de plusieurs des maladies dont elle serait affectée. En MP, il sera plus difficile, à cause des changements dans les modèles explicatifs de la maladie et les représentations de la santé, de déterminer ce qui sera bénéfique et malfaisant, ce qui sera responsable ou irresponsable, ce qui relèvera de l'autonomie ou de la répression, ce qui découlera de l'intérêt individuel ou de l'intérêt collectif. En bout de ligne, le plus grand pouvoir de la MP est de transformer la santé en bien commun, non pas au sens philosophique ou éthique du terme, mais au sens socioéconomique.

RÉFÉRENCES

AUFFRAY C. et HOOD L., « Editorial : Systems biology and personalized medicine – the future is now », *Biotechnology Journal* 2012, 7, p. 938-939.

BARAZZETTI G., KAUFMANN A. et BENAROYO L., « Enjeux éthiques et sociaux de la médecine génomique », *PRAXIS* 2014, 103(10), p. 573-577.

BATEMAN-HOUSE A., « Me Medicine vs. We Medicine : Reclaiming biotechnology for the common good », *Global Public Health* 2014.

BECQUEMONT L., BORDET R. et CELLIER D., « La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? », *Thérapie* 2012, 67(4), p. 339-348.

BOUFFARD C., « Le respect du corps dans la pratique de la bioéthique en contexte de diversité culturelle », in A.-M. DUGUET et I. FILIPPI, *Séminaire d'actualité de droit médical – Le respect du corps humain pendant la vie et après la mort : droit, éthique et culture*, Bordeaux, les Études Hospitalières, 2005.

BOUFFARD C., « Biomédecine et médecines traditionnelles, vers le développement d'une éthique ethnomédicale », in N. KOPP, M.-P. RETHY, C. BRELET et F. CHAPULS, *Éthique médicale interculturelle. Regards francophones*, Paris, Cultures et Médecines, 2006, p. 168-178.

BOUFFARD C., LAPOINTE G. et DROUIN R., « Regard anthropologique sur la médecine personnalisée », in *Les enjeux de la médecine personnalisée dans le domaine*

de la santé publique – Regards partagés entre politique, médecine, droit et éthique, Paris, 2014.

CARLSON R. J., « The disruptive nature of personalized medicine technologies : implications for the health care system », *Public Health Genomics* 2009, 12(3), p. 180-184.

CHADWICK R., « The ethics of personalized medicine : A philosopher's perspective », *Personalized Medicine* 2014, 11(1), p. 5-6.

Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale, Étude de faisabilité de la saisine sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », OPECST Paris, 2013.

DION-LABRIE M., FORTIN M., HÉBERT M. et DOUCET H., « Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée : l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée ? », *Revista Colombiana de Bioética* 2008, 3(2), p. 35-53.

DONDORP W. J. et DE WERT G. M., « The "thousand-dollar genome" : an ethical exploration », *Eur J Hum Genet* 2013, 21(Suppl 1), p. S6-S26.

FAINZANG S., « L'anthropologie médicale dans les sociétés occidentales. Récents développements et nouvelles problématiques », *Sciences sociales et santé* 2011, 9(2), p. 5-28.

FARMER P., *AIDS and Accusation : Haiti and the Geography of Blame*, Berkeley, University of California Press, 1992.

Futé et en Santé « Qu'est-ce que la santé globale ? », 2012, Consulté le 2 août 2014, sur <http://www.futeetensante.ca/propos/la-sante-globale/>

GENEST S., « Introduction à l'ethnomédecine. Essai de synthèse », *Anthropologie et sociétés* 1978, 2(3), p. 5-28.

GENEST S., *Anthropologie médicale. Ancrages locaux, défis globaux*, Québec, Québec, Canada, Presses de l'Université Laval, 2005.

GOOD B., *Medicine, rationality, and experience. An anthropological perspective*, Cambridge, United Kingdom, Cambridge University Press, 1994.

GREEN E. D. et GUYER M. S., « Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside », *Nature* 2011, 470, p. 204-213.

HOOD L., « Systems biology and p4 medicine : past, present, and future », *Rambam Maimonides Med J* 2013, 4(2), p. e0012.

JOLY Y., SAULNIER K. M., OSIEN G. et KNOPPERS B. M., « The ethical framing of personalized medicine », *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014.

KLEINMAN A., « Concepts and a model for the comparison of medical systems as cultural systems », *Social Science and Medicine* 1978, 12, p. 85-93.

KLEINMAN A., *Patients and healers in the context of culture : An exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry*, Berkeley, University of California Press, 1980.

KLEINMAN A., « The meaning context of illness and care : Reflexions on a central theme in the anthropology of medicine », *Sociology of the Sciences* 1981, 5, p. 161-176.

McCARTHY J. J., McLEOD H. L. et GINSBURG G. S., « Genomic medicine : a decade of success, challenges, and opportunities », *Science Trans Med* 2013, 5, p. i89sr84.

OFFIT K., « Personalized medicine : new genomics, old lessons », *Human Genetics* 2011, 130(1), p. 3-14.

ROCHE, « La médecine personnalisée », 2014, Consulté le 28, 2014, sur http://www.roche.fr/home/recherche/medecine_personnalisee.html – sthash.DNAFvynf.dpuf

ROSSI I., « Corps-sujet et miroirs culturels Santé et maladie : une diagonale anthropologique », in M. O. GONSETH, *Les frontières du mal : approches anthropologiques de la santé et de la maladie*, Berne, Ethnologica Helvetica, 1993, p. 47-64.

RSSPQ, *Proposition pour l'élaboration de la Politique nationale sur la recherche et l'innovation – Les soins de santé personnalisés : une opportunité unique d'innovation pour le Québec*, 2013.

SAILLANT F., « Femmes, soins domestiques et espace thérapeutique », *Anthropologie et sociétés* 1999, 23(2), p. 15-39.

SCHEPER-HUGHES N. et LOCK M., « The mindful body : A prolegomenon to future work in medical anthropology », *Medical Anthropology Quarterly* 1987, 1, p. 6-41.

SIMMONS L. A., DINAN M. A., ROBINSON T. J. et SNYDERMAN R., « Personalized medicine is more than genomic medicine : confusion over terminology impedes progress towards personalized healthcare », *Person Med* 2012, 9(1), p. 85-91.

SRIVASTAVA P., « Drug metabolism and individualized medicine », *Curr. Drug Metab.* 2003, 4(1), p. 33-44.

STEELE F. R., « Personalized medicine : something old, something new, *Personalized Medicine* 2009(6), p. 1.

TAIEB O., HEIDENREICH F., BAUBET T. et MORO M. R., « Finding a meaning for illness : from medical anthropology to cultural epidemiology », *Med Mal Infect* 2005, 35(4), p. 173-185.

TRUSHEIM M. R., BERNDT E. R. et DOUGLAS F. L., « Stratified medicine : strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers », *Nature Reviews* 2007, 6, p. 287-293.



Person/alised Medicine : Fortifying CARPEM with Narrative Medicine

Pour une approche ciblée sur la personne : CARPEM au regard de la médecine narrative

Maria de Jesus Cabral,
Marie-France Mamzer,
Pauline Leroy,
Florian Scotté,
Christian Hervé

*« A whole one, I »
Shakespeare, Hamlet.*

Les avancées rapides de la génomique et de la biologie moléculaire révèlent un nombre croissant de marqueurs moléculaires spécifiques, témoignant de la présence d'une maladie, associés à la susceptibilité de la développer, ou encore permettant de prévoir l'effet d'un traitement. Il est désormais possible d'utiliser ces nouveaux biomarqueurs à visée diagnostique, pronostique ou thérapeutique pour caractériser des maladies, déterminer des facteurs de risque individuels, ou identifier les patients capables de répondre à certains traitements, voire pour ajuster les dosages des traitements aux caractéristiques métaboliques de chaque patient. Ces nouvelles biotechnologies constituent la base d'une nouvelle médecine appelée « médecine personnalisée » qui vise donc l'adaptation d'un traitement médical aux caractéristiques génétiques et moléculaires de chaque patient, après avoir classé les individus en sous-populations, selon leurs susceptibilités aux maladies ou leur réponse à certains traitements.

Cette nouvelle approche constitue également une voie de recherche prometteuse pour le développement de nouvelles thérapies, ciblant spécifiquement les anomalies moléculaires consécutives aux anomalies génétiques associées à certaines maladies. Les interventions à visée préventive ou curative pourraient donc désormais être réservées aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, épargnant des traitements futiles et potentiellement toxiques (1). Son développement en oncologie suppose des collaborations étroites entre les équipes de soins et de recherche visant une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogenèse, l'identification de biomarqueurs pronostiques et le développement de thérapies ciblées. Le paradigme traditionnel selon lequel un traitement unique doit convenir à tous, après avoir démontré son efficacité statistique sur un grand nombre, tend donc à être remplacé par un nouveau modèle visant une prise en charge individualisée des patients tenant compte de leurs profils génétiques et de leurs histoires médicales. Aujourd'hui, néanmoins, la médecine personnalisée est volontiers désignée par le terme de « médecine de précision », dans la mesure où elle n'est finalement pas destinée à traiter chaque individu selon ses besoins en particulier, mais plutôt en fonction du fait qu'il exprime ou non des biomarqueurs partagés par un petit nombre d'individus. Elle apparaît néanmoins comme un nouvel outil prometteur à combiner avec les préférences des patients pour atteindre le nouveau paradigme d'une médecine personnalisée centrée sur le patient. Cet objectif complexe ne semble pouvoir être atteint en l'absence d'une approche transdisciplinaire, fondée sur des programmes de recherche spécifiques (incluant des recherches en éthique) et un partage intelligent du savoir et des informations entre les praticiens (médecins, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes...), les chercheurs et les patients. Dans ce contexte, le second Plan cancer français a permis la labellisation de huit sites de recherche intégrée sur le cancer (Siric). Leur objectif est de renforcer les capacités de recherche multidisciplinaires, sur un mode compétitif, chaque site organisant et gérant son propre programme de recherche interdisciplinaire et organisant la dissémination du savoir et des bonnes pratiques. Le laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale de l'université Paris Descartes est responsable des recherches dédiées aux aspects éthiques et psycho-sociaux au sein du programme de recherche multidisciplinaire Carpem (CAncer Research for PErsonalised Medicine) porté par l'un des Siric français. Le projet de recherche développé a comme double objectif de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients et au développement de bonnes pratiques professionnelles, en s'appuyant sur un modèle de pratique réflexive. La première étape consiste en la description de la réalité des pratiques telles qu'elles peuvent être constatées dans un modèle de médecine personnalisée dans le champ du cancer. La deuxième étape a pour but d'identifier les représentations des professionnels quant à l'impact sur leurs pratiques de ce nouveau modèle de médecine. La troisième étape va proposer un plan d'action destiné à construire de nouvelles pratiques, fondées sur l'évaluation des pratiques existantes et

l'analyse des résultats des observations réalisées, dans le but de répondre au mieux aux attentes des praticiens comme des patients. Cette contribution est le fruit d'une collaboration en cours avec un projet de recherche en médecine narrative, piloté par l'Université de Lisbonne¹. Afin de mieux respecter l'esprit de multidisciplinarité qui anime notre équipe, elle est présentée en deux parties. La première est le lieu d'un discours médical, fruit d'un travail collaboratif multidisciplinaire entre des oncologues, des chirurgiens, et des collègues médecins et chercheurs réfléchissant sur leurs pratiques professionnelles, autour des premiers résultats de cette recherche. La deuxième est le lieu d'un discours littéraire, construit par une collègue portugaise, chercheuse en littérature, se proposant d'envisager l'apport de la médecine narrative et de certains outils littéraires au développement de cette nouvelle forme de médecine. L'idée de base était qu'un croisement précoce de ces deux regards sur la médecine personnalisée, telle qu'elle se découvre à travers un projet de recherche en éthique, ne pourrait qu'enrichir celle-ci. Compte tenu de ces éléments, et dans l'idée d'un respect de toutes les différences (autant disciplinaires que culturelles), nous avons pris le parti de respecter les langues # utilisées par chacun des auteurs (le français pour l'approche médico-scientifique, et l'anglais pour l'approche littéraire), afin de ne pas risquer une perte de sens induite par une traduction.

I. UN DISCOURS MÉDICAL

A. LA NÉCESSITÉ D'UNE RECHERCHE DÉDIÉE AUX ASPECTS ÉTHIQUES ET SOCIAUX DANS LE CADRE DU PROJET CARPEM

Le projet CARPEM a pour objectif d'améliorer la compréhension des mécanismes de cancérogenèse, du microenvironnement tumoral, et d'aider à une meilleure prise en charge des malades atteints de cancer en permettant un juste partage des savoirs. Les finalités de ce programme incluent l'identification de biomarqueurs pronostiques et théranostiques, ainsi que le développement de nouvelles thérapeutiques. Les recherches nécessaires à la réalisation de ces objectifs nécessitent le recueil de nombreuses données et impliquent l'utilisation d'échantillons biologiques, couplés ou non à ces données. Le préalable indispensable à la mise en œuvre du projet réside donc dans la structuration d'une plateforme de ressources informatiques et biologiques, alimentée par toutes les sources identifiées comme pertinentes

1. Elle est issue de l'intervention conjointe des auteurs dans le cadre du Congrès International A Narrative Future for Healthcare, Kings College/Londres, juin 2013, co-organisé par le Centre for the Humanities and Health/King's College, Londres et le Program in Narrative Medicine/Columbia University, New York.

(incluant des données et des échantillons recueillis dans le cadre du soin et des données issues de la recherche). Dans un deuxième temps, des recherches non interventionnelles (biostatistiques, et biologiques *in vitro*) seront réalisées à partir de ces différents matériaux, le troisième temps étant celui de la validation des nouvelles hypothèses nées des résultats de ces recherches, au premier rang desquelles l'efficacité de nouveaux traitements ciblés, conçus à partir des biomarqueurs identifiés comme des cibles pertinentes. Cette validation impliquera alors la participation des personnes atteintes de cancer dans des recherches interventionnelles, qui devraient permettre à terme la mise au point de traitements validés, pour des sous-populations de patients. Autour des recherches biologiques permettant de définir au mieux une cible thérapeutique, la question du choix et de l'indication d'une recherche diagnostique aussi bien que thérapeutique doit permettre d'encadrer un tel programme de recherche. Néanmoins, la complexité du système envisagé impose une identification et une réflexion autour des enjeux éthiques liés à ces nouvelles pratiques. Quelles sont les informations et les modalités de circulation de ces informations pertinentes entre les patients, les cliniciens et les chercheurs ? En quoi ces informations permettent-elles aux patients de prendre des décisions « justes » ? Quels sont les déterminants du choix des voies de recherches prioritaires ? Comment expliquer aux patients qu'ils ne sont pas éligibles aux traitements novateurs, alors qu'ils existent, sans qu'ils se sentent exclus ?

La réflexion éthique autour de la circulation des données, de l'information et du consentement du patient lors de la recherche de ces biomarqueurs est aujourd'hui peu ou pas développée, les outils dont nous disposons n'étant pas adaptés et distincts selon le contexte (soin ou recherche), alors que la médecine personnalisée tend à gommer les frontières entre ces deux pratiques. Compte tenu du changement complet de paradigme médical annoncé, nous avons choisi de nous intéresser à la question du partage des savoirs entre les professionnels et les patients, et plus particulièrement à celle de la juste organisation de ce partage de savoirs en vue de construire un modèle d'information et de consentement éclairé qui favoriserait la discussion et les choix diagnostiques et thérapeutiques en lien avec la recherche biologique.

B. MÉTHODOLOGIE

La première étape de la recherche a consisté à identifier tous les intervenants dans la prise en charge des patients, considérant que chacun d'entre eux possédait un savoir et des informations à partager avec les autres. La deuxième étape a résidé dans l'organisation d'un circuit de partage et de réflexion autour de ces informations. Pour atteindre cet objectif, deux comités multidisciplinaires distincts ont été créés dans le but de décrire les pratiques existantes, de formaliser la circulation de l'information pertinente en cas de nécessité et de structurer la réflexion autour de ce partage.

Un premier comité, appelé « comité d'interface », a réuni des chercheurs de l'équipe du laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale (juristes, psychologues, socio-politologue, anthropologue, philosophe, et praticiens ayant des compétences dans le domaine de l'éthique médicale) avec des praticiens et des chercheurs du programme Carpem pour ses aspects médicaux et scientifiques. Ce comité était conçu comme un trait d'union entre les chercheurs fondamentalistes et les cliniciens impliqués dans la prise en charge du cancer et les patients et leurs représentants. La mission principale du comité d'interface était d'auditionner, les uns après les autres, toutes les catégories de professionnels impliqués dans la prise en charge des patients, dans l'objectif de répertorier leurs savoirs éventuellement complémentaires, de favoriser le partage de leurs expériences et de recueillir leurs représentations de la médecine personnalisée dans le champ du cancer.

Un deuxième comité, appelé « comité des patients », est composé de patients, représentants de patients, aidants, et des chercheurs du laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale siégeant dans le comité de liaison. Le comité des patients a fonctionné comme un comité d'arbitrage, dont le rôle principal était de discuter (avant de valider ou non) les différents projets exposés par les chercheurs à l'occasion des réunions du comité d'interface et retransmis au comité des patients de manière structurée et didactique sous la forme d'exposés spécifiques.

Toutes les informations concrètes recueillies à l'occasion des réunions du comité d'interface et concernant soit des projets de recherche envisagés, soit des pratiques étaient donc répertoriées par les chercheurs du laboratoire et exposées dans un second temps au comité des patients. En retour, les attentes des patients étaient transmises aux professionnels *via* le comité d'interface, le lien entre les deux comités étant assuré par les chercheurs du laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale.

Le recueil des représentations et attentes des professionnels comme des représentants des patients était réalisé par l'analyse de contenu des *verbatim* des réunions des deux comités, et par des enquêtes spécifiques (suivi du circuit des échantillons biologiques prélevés, identification du circuit d'information et de recueil de consentement des patients sources, attitudes des radiologues face à la découverte d'une image inattendue ou incidentalome). Cette méthodologie permet à la fois d'échanger sur des éléments de savoir et d'information, et de faire connaître aux chercheurs les attentes des patients vis-à-vis de points précis concernant leurs participations aux recherches envisagées, voire leurs réticences vis-à-vis de certaines méthodologies.

La troisième étape, en cours, consiste à travailler avec le comité des patients pour construire des outils utiles à la bonne compréhension des informations par les patients, leur permettant de prendre leurs justes décisions.

C. PREMIERS RÉSULTATS

Les différents acteurs du système de soins, particulièrement complexe dans le cadre de la médecine personnalisée en oncologie, ont pu être identifiés dans le but de développer un partage approprié des informations entre eux et avec les patients. L'identification de différents circuits de soins a pu être réalisée par l'analyse des discours des différents acteurs impliqués dans les prises en charge des patients, contribuant à voir se dessiner, derrière la conception actuelle plutôt exclusivement biologique de la médecine personnalisée, une approche plus holistique des patients, rendant indispensables l'anticipation et un partage approprié des informations. Plusieurs plateformes techniques ont pu être identifiées (radiologie, informatique, biologie, de recherche), avec l'impression dominante que leurs fonctionnements étaient indépendants les uns des autres, au sein d'entités elles-mêmes indépendantes, sans interaction les unes avec les autres. L'identification de ces entités fonctionnant parallèlement et à distance des patients a permis de mettre en évidence l'existence d'un besoin de communication entre le soin et la recherche dans le cadre de la médecine personnalisée. Chaque professionnel se trouvant confronté à des difficultés d'autant plus grandes qu'il est enfermé dans sa logique de spécialité, de nature à fragmenter les patients, là où la demande de ces derniers est de participer à un travail collaboratif les replaçant au centre du système (Figure 1).

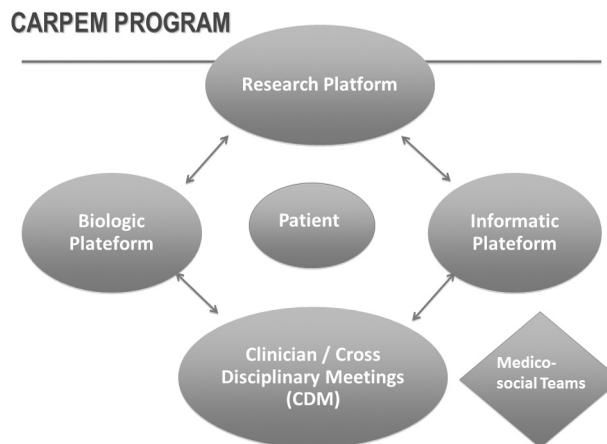


Figure 1 : Identification des acteurs en présence et de leur organisation dans un modèle de médecine de précision en oncologie

D. DISCUSSION

Le partage des informations entre les professionnels de santé et les patients concernés est une obligation légale en France depuis 2002. L'émergence de la médecine personnalisée ne dispense pas de cette information dont la nature et la complexité exigent toutefois un travail de construction multidisciplinaire qui n'a pas encore été conduit et exposent les patients à l'absence de toute information pertinente. Pourtant, l'information des patients est autant une obligation légale qu'une règle de bonne pratique médicale. Elle est en particulier le préalable nécessaire à l'obtention d'un consentement éclairé qui reflète réellement le choix moral d'une personne malade confrontée à la nécessité d'une prise de décision la concernant. Nos premiers résultats montrent que cet objectif ne peut être atteint dans le contexte de la médecine personnalisée en oncologie qu'après avoir créé des interfaces entre les professionnels eux-mêmes, de manière à favoriser le partage de savoirs émergents, autrement fractionnés. C'est là le premier résultat concret de notre programme de recherche en éthique : avoir su provoquer la rencontre entre professionnels de disciplines différentes et patients (et leurs proches) autour de la question des savoirs et de leur juste partage. À partir de ces échanges, favorisant le partage des savoirs nécessaire à l'amélioration de l'information et des pratiques, notre objectif est désormais de construire des processus d'information et de consentements adaptés, en veillant à la diffusion régulière des résultats des recherches de nature à éclairer les choix des patients. L'efficacité de tels processus est néanmoins conditionnée par la qualité de l'anticipation sur la nature des informations pertinentes à donner, ainsi que sur la définition des circuits des informations, incluant l'ensemble des personnes susceptibles de les délivrer, ou de les relayer.

Ces résultats préliminaires suggèrent déjà qu'il existe un gouffre entre les modalités souhaitables de mise en œuvre de la médecine personnalisée et la réalité, suggérant la nécessité de revoir en profondeur nos pratiques professionnelles. Ils plaident également en faveur de l'intérêt des échanges entre les différents protagonistes, qui soient basés sur la narration, en utilisant des espaces de discussion séparés les uns des autres propices à la liberté totale d'expression, sous réserve d'organiser un lieu de médiation adapté à la discussion éthique multidisciplinaire. La contribution des sciences humaines et sociales est primordiale dans la mise en œuvre de ce type de modèle de recherche destiné à penser un nouveau paradigme médical, permettant une réelle implication active des patients dans le cadre de la co-construction d'une médecine personnalisée prenant réellement en compte leurs attentes réelles.

II. UN DISCOURS LITTÉRAIRE

A. PERSON/ALISING THE PERSONALISED MEDICINE

Despite its wide interdisciplinary scope, CARPEM remains quite focused on the precision therapy, patient's profile and objective indices rather than the primary factor of the disease: the patient and his *singularity*, his/er living and social environment. On the scheme presented above (**Figure 1**), the patient is not interfacing the other participant: the therapy is the centre of the procedure. In addition, since the *prevalence of Evidence-Based Medicine (EBM)* and the emergence of a hard and technology-based paradigm – where “the adulation of ‘science’ has invaded and complicated the mission of real medicine” (3) – medicine needs a real ethical and humanising framework for responding to illness, dilemmas and suffering, which are, perhaps, the best *evidence* of our human condition. The purpose of our reflection is to enhance Carpem's theoretical and practical principles derived from Narrative Medicine (NM).

B. ENHANCING PROXIMITY

The clinical encounter is a complex social relationship where two types of identities come face to face: the doctor's identity, based on a scientific background and clinical practice, and the patient's identity, based on his physical and psychological lived situation. Regarding these identities, we should bear in mind that the first one is guided by a specific type of knowledge, principles and practices and that the second one, the patient, is guided by the perception of illness, which is intimately related to his/er cultural environment. For both, the patient's body as a mechanism of organs and systems is the privileged object, which reflects the relevance of instrumental knowledge, even knowing that there are no two equal people. We have unique needs, experiences and feelings that are empirically inapprehensible. The individuality (or uniqueness) is defined since the person's conception and specified with its *characteristics*, experiences and singular identity – what Ricœur calls “lived”, “dynamic” or “narrative” *identity* (4). This has led to important ethical questions (5) and it still does since “medicine can't be reduced to a body recomposition”, quoting Christian Hervé (6). Ethical dimensions are inherent to the *self*.

On the other hand, the principle of respect for the patient's autonomy, which comes with the duty to safeguard the patient's own life (7), remains insufficient and the discussion with the patient's relatives may sometimes produce confusion, ambiguity and anxiety. Cancer patients are usually emotionally stressed and communicatively vulnerable, their biggest dilemma being how to live in a sick body when cancer means suffering and death. Furthermore, they

also suffer an hermeneutical deficit because their personal experience of illness is not easily understood by relatives, friends and even by their caregivers – a difficulty potentiated by the unequal power relations in the medical encounter (8). So, this is why verbal and non-verbal exchanges become a vital instrument of interaction.

Bearing in mind this context, the aim of our reflection is to consider the interplay of personalised medicine and personalising medicine from the perspective of Narrative Medicine. Our purpose is to rethink this interface with the help of some hermeneutical concepts derived from reading theories and transferring this approach to the clinical encounter. Can the incorporation of NM fortify Carpem's methods?

C. THE NARRATIVE TURN

Adopting 1990's perspectives of the *open fields*, the "narrative turn" combines knowledge from two principal areas: philosophy and the social sciences. It consists in developing narrative approaches and applying them to interpretation. How do people understand, describe and share their stories and experiences?

NM emerges in this context, from a *trans-* and interdisciplinary dialogue between Humanities and Medicine, incorporating humanistic training with medical expertise and clinical experience. The objective is to promote a more humanizing approach to human illness and suffering. Rita Charon, medical doctor and literary critic who leads the pioneering program in NM at Columbia's University since the early 1990's, calls this movement "honouring stories of illness" – which corresponds to a liberating gesture for the *other* and for *oneself* (Ricoeur 1990). According to Charon, the key point is to assume that "narrative training in reading and writing contributes to clinical effectiveness". Charon goes even further and considers that "the kind of therapeutic decisions we make can be remarkably different from conventional decision-making as a result of narrative deepening of doctor-patient relationships" (9).

Consequently, NM does not collide with other frameworks such EBM (10), but it contributes to a readjustment of the praxis, as long as, in Charon's terms, "unlike scientific knowledge /.../, which tries to discover things about the natural world that are universally true or at least appear true to any observer, narrative knowledge enables one individual to understand particular events befalling another individual not as an instance of something that is universally true but as a singular and meaningful situation" (11). This idea is also shared by Brian Hurwitz, who argues that "Narrative Medicine is a practice and an intellectual stance which enables physicians to look beyond the biological mechanisms at the centre of conventional approaches to medical practice, towards domains of thought and ways of telling that focus on language and representation, on the emotions and relationships which illuminate health care practice" (12).

This new domain has been gradually acknowledged and adopted and several medical schools in Europe are introducing the Humanities in medical training. For instance, in Switzerland, after one decade of programs in Medical Humanities, Micheline Courvoisier, from the Ethic Institute of History and Humanities of Genève's University, emphasises the “plasticité intellectuelle” (13) brought with the incorporation of literary training in medical *curricula*. Once Medical Humanities are proliferating in medical training, NM offers a set of “orientations, values and techniques that recognizes *acts of narration* and *performances*, *listening* and *interpretation* to be as foundational to good clinical practice as is knowledge of applicable medical science” (14).

How can Carpen's program be re/configured by embracing both technological and scientific advances and the singularity of the patient? *From bedside to bed*: our next step is to rethink personalised medicine through NM, linking them and build a “patient-centred” approach. (Figure 4).

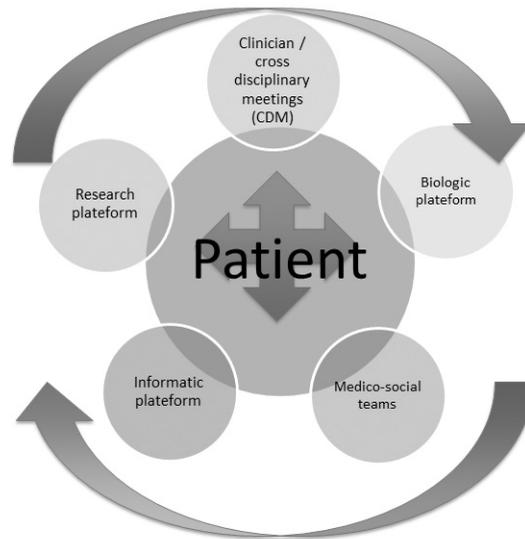


Figure 2 : *Patient-centred* precision medicine

D. INTERACTION: A DIALOGIC PROCESS

Literature and medicine are two arts connected through meaning and the interpretation of visible and invisible signs, in their similar search for human understanding. In other words, the reading of physiological symptoms must be completed with the patients' narratives and non-verbal clues:

From the perspective of literary hermeneutics, and in spite of its complexity, the act of reading a text is a lived act and, more precisely, a discursive act – quoting Paul Ricœur “le discours est l’événement du langage” (15).

In correlation with this point of view and against structuralism, Mikhail Bakhtin brings to light the concept of *dialogism* to explain the act of reading as an interactive process. As developed by this semiotician and his circle of followers, *dialogism* is a concept of utterance completely different (and even opposite!) from dialogue – which is a linear structure. In fact, dialogism involves a dynamic process where the other is part of the construction of the self. In a word, dialogism is a process of *othering*. While the dialogue between two separate persons is always asymmetrical, according to dialogism, the simultaneity and the reciprocity are so crucial that, without *the other*, an individual cannot understand himself. In terms of reading, Bakhtin transcends the limits of a directional *interpretation* to include ongoing exchanges which demand human commitment in communication and an effective interplay between the actors involved in *discourse*: “je vis dans l’univers des mots d’autrui”, he stated (16).

Dialogism illuminates one side of the complexity of human life, promoting a whole reading (vs. structural reading) which may correspond, in terms of the medical encounter, to interpersonal interaction, attentiveness, engagement and flexibility.

As a semiotic tool that emphasizes the existence of interpenetrating voices in utterances, the use of *dialogism* in doctor/patient relationships leads to openness, interaction, proximity and allows the consideration of subjectivity as a viable component of communication.

Within this scope, the physician and scholar in NM John Launer stated seven interlinked factors to facilitate interaction and understanding in both consultation and supervision (17). These are known as the “Seven C’s”:

Conversations/Curiosity/Contexts/Complexity/Challenge/Caution/Care

According to Launer, the “Seven C’S” imply considering the clinical encounter as a continuous and creative process that may generate real interaction. The result must be a whole process of *reading* in which each of the seven components is interconnected with the others. Thus emerges an interface and the opportunity to apprehend the patient’s singular experience of illness and existential context, from the listener perspective.

This leads us to reconfigure medical practice combining the *therapeutic precision* (competence, scientific skills) and *care* (attentiveness, receptiveness to the patient’s singularity).

The next concept we are going to explore is deeply linked to dialogism and can bring into play the sensory dimensions of the illness: *hearing*.

E. LISTENING VS HEARING

Although the consensus is that an accurate *hearing* is a key point in clinical practice, we believe that *listening* is more relevant to provide an integral context in which patients can share their illness experience. Hearing is not the same as *listening* and, in fact, implies much more than that. It requires considering not only the content of the narrative but *how* the “text” (the message) is told, the use of *language, voice, and rhythm* and also the gestures: how the “teller” uses his/er body language. In other words, it means being aware of both verbal and non-verbal ways of expression.

In this context, the link between nonverbal behaviours and clinical perception of patients is a rich field to explore. According to Mehrabian, who studied the verbal behaviour/non-verbal behaviour imbalance, words only have a small impact on message perception, while non-verbal communication (also called body language, including eye contact, facial expression, gestures...) has a significant 55% impact. Para-verbal dimension (*how* the message is transmitted, including tone, pitch and pacing) also has a large impact (38%) on message content perception. Balanced distribution of verbal and non-verbal behaviour shows that even a silent body can be most meaningful (18 A/B).

“*L’organe du langage c’est la main*” stated recently French dramaturge Valère Novarina (19). Like performative arts that take advantage of breathing, voice, gesture, rhythm, and other factors, medical practice can profit from nonverbal signs in order to maximize meaning and interaction. The way in which patients talk or stay silent enables doctor to re-contextualize the illness in his/er singular lived experience and can reveal key information for a differential therapeutic approach of *this* patient.

The whole doctor listens to the whole patient. His words and behaviour reflect his “horizon of expectations”: not only fears and anxieties according to the specific profile of cancer patients, but also the socio-cultural, religious, educational or any other specific context from which the patient perceives the world.

Being a “good listener” and observer implies being capable of receiving and decoding information in multiple ways. For example, making personalised questions outside the guidelines is crucial to identify what is really disturbing the patient – is it the disease? The relatives’ attitudes? The social stigma? Imminent death?

When facing a terminal patient, we have to bear in mind both his/er physical and his/er psychological vulnerable position through his disease. In fact, that is when empathy is more needed, when a *close listening* by the doctor may change the way the patient will handle the disease. “It is an art to share painful news with any patient”, quoting Elisabeth Kübler-Ross (20). We can extend this idea to every kind of news. The goal is to conceptualize the key-word “share” as “a common ground of humanity”. In fact, identifying the patients’ fears, doubts and wishes in an empathic way is part of the struggle to survive illness.

During the medical encounter, the doctor must be able to make his patient talk about his life, his own story and continually ask himself why episodes appear as they do. His hearing may lead to search for additional information (for ex. the background, the story of the patient's family) as well as an opportunity for the patient catharsis.

Practicing *dialogism* and *hearing* can provide a facilitating atmosphere to the recognition of illness in its intrinsic and extrinsic characteristics and open space for a patient-centred treatment.

F. BODY-LANGUAGE RECIPROCITY

Voice, body and mind are intimately connected in a body-language reciprocity process. The most basic and effective way to interact with the patient is to be a good listener, a good reader of the signs.

Body signs and symptoms have implications for a reading of the patient's condition. These non-verbal clues are similar to the letters in a text, which are likewise recognized as a way to reach the meaning of the words. For instance, we should recognize the value of gestures, silence and body language during a speech in the same way that we figure out that a-p-p-l-e together refer to a fruit.

Following Henri Meschonnic, the singular presence of the subject in the discourse is not defined by external patterns but by his own *rhythm* – quoting his key concept, by his *individuation* or *signifiance*. It involves “les valeurs propres à un discours et à un seul” which means, in the wake of Benveniste, that “le discours n’est pas l’emploi des signes, mais l’activité des sujets dans et contre une histoire, une culture, une langue” (21). Meschonnic’s conception of rhythm emerges from a radically anthropological approach to human language, which overcomes the duality of the sign and encourages thinking the *poem* (in its broad sense), the history and the language as a whole. To sum up, rhythm or *individuation* is the man him/erself – body and language together. Anthropologically considered as the mark of the human uniqueness, body-language reciprocity is completely consistent with dialogism and hearing. As means of interaction, these three notions allow us to rethink the clinical encounter as a common ground where the complexity of the disease also appears through the patient’s utterance.

A semiotic approach attributes meaning to signs in conjunction, without seeking to reduce one in detriment of the other. In this context, rhythm plays a major role in meaning. In fact, as Meschonnic reinforces, rhythm is the “sujet agissant, dialoguant, inscrit prosodiquement, rythmiquement dans le langage, avec sa physique” (22). We believe that these three notions are *fully implicated* when the challenge is to read the individual subject in his/er time and with his/er worldview. By the way in which he reveals him/erself (bearing in mind that silence is a specific form of language) man reveals his/er human existence and experience in a particular context. We may even compare the human body with an oil painting

– both are full of language, both call for creative observers searching for meaning, a meaning which is unpredictable and non-programmable.

G. CONCLUSIONS

NM approach based on literary tools can promote interaction between the actors involved in Carpem program, and encourages the development of a model where quantitative and qualitative perspectives will interface, as long as they are not taken as opponents but as part of a complementary process.

Fortifying CARPEM with NM is a way to blur boundaries between the sciences and the humanities, as Davies and Morris propose, arguing for the building “a community of interpreters, across disciplines, willing to learn from each other” – a view based on the acceptance that “the biological without the cultural, or the cultural without the biological, is doomed to be reductionist at best and inaccurate at worst” (23).

In the art of interacting with the patient we perpetuate the human being as a *personal* and unique being, we learn to recognise his subjectivity and the significance of body-language signs and indices. The real interface between Personalised Medicine and Narrative Medicine is the patient who, remembering Hippocrates’ millennial advice “must cooperate with the physician /in his role/ of servant of the Art” (24)

RÉFÉRENCES

1. President’s Council of Advisors on Science and Technology, « Priorities for personalised medicine », http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf (accessed on 18-02-2011).
2. MICHOT-CASBAS M., « Éthique de la relation soignant-soigné : travailler ensemble autour du patient ». <http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr>
3. NEWMAN D. H., *Hippocrates’ Shadow*, New York, Scribner, 2008.
4. RICŒUR P., *Soi-même comme un autre*, Paris, Seuil, 1990.
5. WOLF M., GAILLARD M., HERVÉ C., « Informed consent : what is the question ? Correlation between practice and theory », *Presse Med* 1997, 26(40), p. 7-10.
6. HERVÉ C. *et al.*, *Visions éthiques de la personne*, Paris, L’Harmattan, 2001, p. 149-154.
7. RAMEIX S., « Du paternalisme des soignants à l’autonomie des patients ? », Paris, *Laennec* 1997.
8. FOUCAULT M., « *Truth and Power* », in RABINOW P. (éd.), *The Foucault reader*, New York, NY Pantheon Books, 1984.

9. CHARON R., *Narrative Medicine : Honoring the Stories of Illness*, Oxford, Oxford University Press, 2006, p. 9.
10. PARKER M., « False dichotomies: EBM, clinical freedom, and the art of Medicine », *Journal of Medical Ethics. Medical Humanities* 2005, 31, p. 23-30.
11. CHARON R., *Narrative Medicine: Honoring the Stories of Illness*, OUP USA, 2006, p. 9.
12. HURWITZ B., « Narrative (in) Medicine », in SPINOZZI P., HURWITZ B., *Discourses and Narrations in the Biosciences*, Göttingen, V&R Unipress, 2011, p. 73.
13. COURVOISIER M.-L., « Humanités médicales : une réponse à une profession de plus en plus technocratisée ? », in *Les études de médecine à Genève ; rétrospective et perspective*, Genève, Médecine et Hygiène, 2011, p. 99-104.
14. HURWITZ B., « Narrative (in) Medicine », *op. cit.*, p. 84.
15. RICŒUR P., *Du texte à l'action*, Paris, Seuil, 1986, p. 206
16. BAKHTINE M., *Esthétique de la création verbale*, trad. A. Aucouturie, Paris, Gallimard, 1984.
17. LAUNER J., HALPERN H., « Reflective practice and clinical supervision : an approach to promoting clinical supervision among general practitioners », *Work-based Learning Prim Care* 2006, 4, p. 9-72.
18. (A) MEHRABIAN A., MORTON W., « Decoding of Inconsistent Communications », *Journal of Personality and Social Psychology* 1967, 6, p. 109-114.
(B) MEHRABIAN A., *Silent messages : Implicit communication of emotions and attitudes*, Belmont, 1981.
19. NOVARINA V., *L'Organe du langage, c'est la main. Dialogue avec Marion Chénétier-Alev*, Paris, Argol, 2013.
20. KÜBLER-ROSS E., *On Death and Dying*, New York, Scribner, 1997 (1969), p. 15.
21. MESCHONNIC H., *Critique du rythme, Anthropologie historique du langage*, Lagrasse, Éditions Verdier, 1982, p. 217 et 71.
22. MESCHONNIC H., *Langage, histoire, une même théorie*, Paris, Verdier, 2012, p. 14.
23. DAVIS L. J., MORRIS D. B., « Bio-cultures Manifesto », *New Literary History* 2007, 38, p. 411-418.
24. Hippocrates, *Epidemics 1st*, 11, http://www.humanehealthcare.com/Article.asp?art_id=806 (accessed on 8-05-2014).



Considérations éthiques du paradigme « *bench-to-bedside* »

P^r Christian Hervé
Co-responsable de l'IIREB

Le mot « paradigme » peut sembler un peu fort et la notion non encore totalement stabilisée ; il est néanmoins utile de réfléchir au changement de réalité auquel nous assistons dans le cadre de la recherche, notamment en ce qui concerne le cancer. Médecine prédictive, thérapies ciblées, médecine personnalisée, médecine de précision... la notion s'est peu à peu précisée : tous ces qualificatifs ne sont pas neutres, ils correspondent à de nouvelles compréhensions autant de la maladie que de leurs approches disciplinaires. Tout d'abord, il s'agit d'une autre conception de la médecine, souvent présentée par cette formule : « De la paillasse du chercheur sur les marqueurs génétiques au lit du malade dans les services cliniques, lieu de l'administration des traitements. » C'est ainsi que le mot de « translationnelle » a été employé pour décrire cette révolution dans les esprits scientifiques sur la manière de faire de la recherche. Comment les avancées de la recherche fondamentale peuvent-elles être en linéarité avec l'activité clinique, ou comment la recherche de marqueurs génétiques peut-elle répondre à la possibilité « personnalisée » d'un traitement, alors adapté aux caractéristiques génétiques de la tumeur et de son hôte ? Ensuite, cette notion alors floue, la médecine personnalisée, se trouve être l'exercice de thérapies génétiquement ciblées à l'aide de marqueurs qui permettent une efficacité qui n'était pas aussi bien réalisée dans les traitements anticancéreux généralistes usuels. Cette approche, non seulement relègue les essais cliniques dans un cadre de moins bonne pertinence relative à ce qui a pu être appelé « la médecine basée sur des faits », mais permet de comprendre les échecs relatifs des traitements contre le cancer. Cette approche spécifiquement génétique a rapport avec l'identité, avec l'inné et le soi intégrant la réflexion épistémologique d'épigénétique.

Ce nouveau paradigme est l'objet de ce livre, il concerne plus particulièrement la lutte contre le cancer telle qu'elle est développée dans le cadre du troisième Plan cancer français, mais il ne saurait se limiter à cette seule maladie. Nous

l'étudions à partir d'un projet Siric, nommé Carpem en ce qui concerne les établissements de santé de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (Cochin, Georges-Pompidou, Necker-Enfants malades) et des structures de recherche des Cordeliers, du Parc universitaire ou de l'Inserm. Ce livre a développé l'apport des connaissances des différentes disciplines représentées par celles de ses auteurs, lesquels, durant l'année 2013-2014, se sont penchés sur ce paradigme, autant au cours de deux colloques organisés par la Société française et francophone d'éthique médicale que lors du séminaire de l'Institut international de recherche en éthique biomédicale. Une fois que ce paradigme est mieux défini, il mérite d'être étudié plus avant sur les conséquences éthiques des nouvelles pratiques qu'il implique et qui ne sont pas neutres.

Notre conception de l'éthique est ici encore posée comme la question de savoir en quoi les actes (des cliniciens et des chercheurs dans leurs éthiques professionnelles et déontologies) ainsi réalisés sont légitimes, certes en fonction des savoirs scientifiques actualisés, mais aussi s'ils sont acceptables en fonction de l'idée que se fait l'opinion publique des droits et devoirs des professionnels et des patients dans la relation particulière, asymétrique, entre un médecin et son patient. Ces éléments ne sont pas statiques, et cette relation évolue ou devrait évoluer dans l'esprit actuel qui donne plus d'autonomie à la personne malade depuis la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 instituant le concept de démocratie sanitaire. En ce sens, les points de référence à partir desquels se juge la légitimité des prises de décision et le bon fonctionnement d'une relation dans un cadre de professionnel de santé évoluant rapidement dans la société, étant l'objet d'enseignements et de recherches (www.ethique.sorbonne-paris-cite), délimitent ce nouveau champ des pratiques qui conditionne les types de comportements et des informations elles-mêmes qui sont ou devraient être données.

La question est alors plus complexe qu'il n'y paraît : suffit-il de dire ce que le patient va recevoir comme traitement et se satisfaire que celui-ci accepte ou refuse ce dernier (comme cette loi le lui permet désormais), même au terme d'une négociation sur les alternatives possibles de l'acte à entreprendre pour lutter contre ce mal ? Bien sûr que non. Si nous voulons que les pratiques en santé, notamment dans ce nouveau paradigme qu'est la médecine de précision, puissent participer à l'action de l'humanité vers une société plus juste et plus éclairée, nous nous devons en tant que professionnels de nous interroger sur le système lui-même, tel qu'il se construit en fonction d'intérêts, de difficultés, voire de véritables verrous qui conditionnent des limites acceptables de l'action thérapeutique. C'est l'objet de l'éthique en situation, véritable éthique pragmatico-pratique. Tout consiste alors, à partir des habitudes professionnelles, à se poser la question de la limitation du mal pour progresser vers le bien et définir l'éthique médicale non pas comme la volonté des professionnels d'œuvrer magistralement pour le mieux, mais surtout pour faire le moins mal possible, comme le préconisait France Quéré. Par là même, la visée éthique, empreinte d'humilité, peut faire appel à toutes les nouvelles avancées de la techno-science, dès lors que ce principe de promouvoir « l'humain en nous » prévaut dans les pratiques. Alors seulement il est possible de joindre la préoccupation

d'éthique professionnelle portée par le serment d'Hippocrate (voir la « Rencontre Hippocrate » sur ce thème sur YouTube ou www.medecine.parisdescartes.fr) avec la nécessaire évolution des idées sur l'amélioration des conditions de vie sociétales et la lutte contre le mal, sur ce qui limite notre possibilité de prétendre à plus de liberté et de réalisation de notre être propre.

De cette façon, la maladie représentant une de ces limites est-elle légitimement combattue, et ce, dans le seul esprit qui prévale : celui du consentement de la personne, et aucunement contre celle-ci ou abusant d'une autorité qui s'inspirerait d'un paternalisme qui n'est plus acceptable. Ces considérations ne doivent cependant pas faire oublier la nécessité, de par ses qualifications, de protection que le professionnel de santé doit assumer dans une telle relation. L'écoute, la compréhension, la discussion sont indispensables puisqu'elles caractérisent l'accompagnement du soin. De la narration qui inspire l'écoute, à l'interprétation devenue impérative dans la société pluriculturelle telle qu'elle est devenue, l'argumentation – sur des données vérifiées comme participant des derniers acquis de la science –, notamment en ce qui concerne un nouveau paradigme, « la médecine de précision », doit être développée avec les patients pour aboutir à cette éthique de reconstruction décrite par Jean-Marc Ferry, liée à une réalité (celle du patient) qui change en fonction de ce que le professionnel de santé lui apprend.

C'est de la sorte, également, que peut être posée la situation d'humanité dans laquelle se joue cette quête que constitue la médecine avec les professionnels, de lutte contre le mal, le chaos de nos anciens et de promotion d'un ordre des choses plus compatible avec ce à quoi le corps social adhère comme valeurs et principes, comme lien social, et que les professionnels incarnent dans leurs comportements, leurs paroles et leurs silences.

Le consentement aux soins peut-il alors se résumer aux seules données habituellement fournies au patient dans son inclusion dans un protocole thérapeutique ? Non, bien sûr. Mais ne risque-t-on pas de se perdre dans des explications qui ne s'inscriraient pas dans ce qu'attend le patient de sa consultation ? C'est pourquoi l'action des comités de recherche ne devrait pas seulement être administrative, vérifiant que le protocole et les obligations légales et réglementaires sont bien respectés, mais également et surtout éthique en envisageant pour tout protocole de recherche les véritables notions à apporter, à évoquer surtout et à discuter avec le patient pour que ce consentement, véritable assentiment, se transforme en un véritable consentement dès lors qu'il est issu d'une volonté exprimant la liberté de décision qui caractérise l'être libre informé et responsable de lui-même quant à ce qui dépend de son être.

Ce nouveau paradigme appliqué aujourd'hui au cancer va concerner toutes les maladies chroniques. Sa réalité dépend autant des résultats des recherches et des innovations que des questionnements éthiques que nous ne manquerons pas de développer à l'avenir. Dans le cadre de la perte de la grande différence, notamment législative, entre clinique et recherche, l'information et le consentement ne doivent pas être repensés de manière statique et localisée dans la relation médicale, mais devenir l'expression d'une dynamique systémique dans laquelle va entrer

le patient, systémique qui le dépasse et qui demande la rédaction de formulaires compréhensibles à sa destination par des comités d'éthique et de patients (comme dans Carpem) dont le rôle est de penser en anticipation (ou au cours des pratiques, voire à posteriori dans le cadre d'évaluation éthique des pratiques), mais cela surtout avec les chercheurs, les cliniciens et tous les autres professionnels de santé qui interviennent vis-à-vis des patients. Ces comités doivent également intégrer dans leurs objets et pratiques le fait de vérifier que les institutions répondent bien aux conditions légales et réglementaires dans lesquelles s'inscrivent naturellement leurs systèmes d'information, d'archivage, de conservation et de transmission des données de toutes sortes qu'ils contiennent. La régulation de la recherche est ainsi impactée par ces évolutions scientifiques et ne saurait rester la même qu'il y a dix ans. Une véritable vigilance proactive des patients ou de leurs représentants est à promouvoir. Les choix éthiques qui ne manqueront pas de se poser, dépendant des professionnels eux-mêmes sans lesquels rien ne pourrait se faire constructivement, constituent le lieu même de la démocratie sanitaire laquelle ne saurait rester statique dans un ordre de normes immuables, ces dernières ignorant les dynamiques des situations professionnelles et des demandes de la population.

Avec de tels changements dans les visées des thérapeutiques, dans cette dynamique systématisée, doivent être analysés les problèmes de stigmatisation ou de nonaccès aux nouvelles thérapies (pour des raisons non pas seulement génétiques, mais principalement dues aux possibilités de développement industriel), tout autant que les nouvelles relations entre les différents professionnels dans la constitution de plateformes, de banques conférant de nouveaux abords des patients, de nouvelles responsabilités et de sollicitude envers les autres professionnels. C'est cela que recouvre désormais l'expression « démocratie sanitaire ». Aussi, s'avèrent nécessaires la création de groupes de patients et d'interface multi professionnels, lesquels animés par des représentants des sciences humaines, fassent œuvre de médiation entre les enseignants-chercheurs, les cliniciens et les patients en ce qui concerne les limites acceptables ou non des pratiques cliniques et de recherche. C'est ce que le programme Carpem a initié dans son axe 3 de réflexion d'éthique pratique.

Cette démocratie sanitaire ne va pas de soi : elle demande une évolution des esprits, une considération accrue des autres et une humilité de la part des acteurs professionnels sur ses objets et ses résultats (notamment en termes de prise en charge financière des coûts, laquelle demandera beaucoup d'imagination et surtout d'humanité aux économistes). C'est la constitution d'une véritable éthique de la responsabilité, découlant de ces propos conclusifs, qui s'élabore par ces évolutions thérapeutiques, lesquelles contribuent au bonheur relatif des patients dans une humanité qui s'affirme ; cette éthique devient impérieuse pour que la confiance ne soit pas aveugle. Sinon, elle risquerait bientôt d'être remplacée par une relative violence et une dérive vers d'autres pratiques qui se déploient déjà aujourd'hui dès lors que les professionnels cliniciens et chercheurs, négligent ces considérations éthiques qui fondent une éthique du paradigme « *bench-to-beside* ».



Déjà parus dans la même collection

- Les systèmes informatisés complexes. Banque de données, télémédecine : normes et enjeux éthiques*, C. Hervé, M. S. Jean, É. Martinent (dir.), 2013
- Violences sur le corps de la femme. Aspects juridiques, culturels et éthiques*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, Claire Ribau-Bajon (dir.), 2012
- Le droit aux soins en médecine prénatale. Actualités scientifiques, éthiques et juridiques*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, Claire Ribau-Bajon, Marie Angèle Grimaud (dir.), 2011
- Pour des recherches biomédicales communes avec les pays du Sud*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, M. A. Grimaud et C. Ribau (dir.), 2010
- L'humain, l'humanité et le progrès scientifique*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, P. A. Molinari, M. A. Grimaud, E. Laforêt (dir.), 2009
- Généticisation et responsabilités*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, P. A. Molinari, M. A. Grimaud, E. Laforêt (dir.), 2008
- La nanomédecine : enjeux éthiques, juridiques et normatifs*, C. Hervé, M. Stanton-Jean, P. A. Molinari, M. A. Grimaud, E. Laforêt (dir.), 2007
- Système de santé et circulation de l'information. Encadrement éthique et juridique*, C. Hervé, B. M. Knoppers, P. A. Molinari, M. A. Grimaud (dir.), 2006
- Éthique de la recherche et santé publique : où en est-on ?*, C. Hervé, B. M. Knoppers, P. A. Molinari, G. Moutel, M. A. Grimaud (dir.), 2006
- Place de la bioéthique en recherche et dans les services cliniques*, C. Hervé, B. M. Knoppers, P. A. Molinari, G. Moutel (dir.), 2005
- Éthique médicale, bioéthique et normativités*, C. Hervé, B. M. Knoppers, P. A. Molinari, G. Moutel (dir.), 2003
- Les pratiques de recherche biomédicale visitées par la bioéthique*, C. Hervé, B. M. Knoppers, P. A. Molinari (dir.), 2003