

Université de Lille
Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé (ILIS)



Amalia GARRIC

Mémoire de fin d'études

Master 2^{ème} année

Master Ingénierie de la Santé - Healthcare Business

Année universitaire 2022-2023

**Le séquençage du génome : des applications diagnostiques aux traitements de
demain**

**Quels bénéfices concrets nous apporte le séquençage ? Où se place la limite
éthique ? Entre espoir et vigilance**

Sous la direction de Mr Alexandre Wallard

Composition du jury :

- Président : Dr. Helene GORGE
- Directeur de mémoire : M. Alexandre WALLARD
- Troisième membre du jury : Dr. Tiphaine SEGURET

Date de la soutenance : 10 juillet 2023

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements à mon directeur de mémoire, Monsieur Alexandre WALLARD, pour son aide et son accompagnement tout au long de l'élaboration de ce travail.

Remerciements à mon établissement universitaire, la Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé (ILIS) pour m'avoir permis d'effectuer ma deuxième année de Master en apprentissage et, en particulier à l'équipe pédagogique pour les enseignements apportés tout au long de l'année.

Je souhaite remercier la présidente de ce jury, Madame Helene GORGE, qui a accompagné ma promotion dans le cadre de ce mémoire sans jamais perdre patience et dont l'optimisme et le calme m'a été aussi bénéfique que toutes ses réponses à nos questions.

Je tiens à remercier aussi l'ensemble des professionnels et étudiants ayant accepté de me consacrer du temps afin de m'aider à enrichir ce mémoire par leurs expériences pratiques et leurs idées constructives.

Et enfin, merci surtout à mes proches pour leur soutien au quotidien durant la rédaction de celui-ci ainsi que pendant toute cette période particulière. Merci de me pousser à devenir la meilleure version de moi-même.

Sommaire

REMERCIEMENTS	1
Table des figures	3
Liste des abréviations	4
Introduction.....	6
I. Revue de littérature.....	8
1. Le séquençage génétique.....	8
2. Thérapie génique.....	13
3. Bioéthique et génétique	22
II. Méthodes	26
III. Analyses	29
1. Vers une transformation de la médecine : un changement de paradigme	29
2. Les difficultés de mise en place	35
3. Les implications pour les intervenants	39
IV. Perspectives et préconisation	43
1. Développer un produit performant	43
2. Construire la confiance	45
3. Etablir la crédibilité.....	46
CONCLUSION.....	49
Table des matières détaillée	51
Bibliographie.....	53
Annexes.....	I

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'ADN dans un cellule ⁽²⁾	8
Figure 2 Exemples d'applications du séquençages ⁽⁵⁾	10
Figure 3 Indications visées par les essais cliniques de thérapie génique(1989-2017) ⁽¹⁸⁾	14
Figure 4 Les deux voies de la thérapie génique ⁽¹⁹⁾	15
Figure 5 : Exemples de médicaments de thérapie génique approuvés ⁽¹⁸⁾	15
Figure 6 : Classification des médicaments biologiques ⁽²⁹⁾	18
Figure 7 : Tableau récapitulatifs des participants à l'étude de terrain	28
Figure 8 : Parcours de production des produits pharmaceutiques actuels et de thérapies personnalisée ⁽⁵⁸⁾	45

Liste des abréviations

AAV : Virus adénoassociés

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CAR-T cells : Chimeric Antigen Receptor – T lymphocyte

CCNE : Comité consultatif national d’Ethique

CRISPR-Cas 9 : Clustered regularly interspaced short palindromic repeat – CRISPR associated protein 9

FDA : Food Drug and Act

GWAS : Etude d’association pangénomique (Genome Width association Studies)

HUGO : Human Genome Organisation

KOL : Leader d’opinion clé (Key opinion leader)

MTI : Médicament de thérapie innovante

NGS : Séquençage de nouvelle génération (New-generation sequencing)

NHGRS : National Human Genome Research Institute

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PGH: Projet Genome Humain (Human Genome Project)

PMA : Procréation médicalement assistée

Introduction

La médecine et le concept même de santé sont transformés par l'évolution constante et les progrès permanents des sciences et technologies médicales. Cette croissance s'accélère toujours, soulevant des interrogations concernant ce qui est possible "techniquement" et éthiquement.

A la fin des années 1970, avec le développement des techniques en biologie moléculaire apparaissent les techniques de séquençages de l'ADN. On peut donc séquencer le génome humain, c'est-à-dire déterminer la séquence de nucléotides qui constitue un brin d'ADN. Rapidement, le génie génétique permet de diagnostiquer des maladies génétiques ou de créer des techniques de thérapie génique.

La découverte de l'ADN, puis la possibilité de l'analyser, ouvrent un nouvel horizon pour la médecine. Dans un effort commun, le projet international « projet génome humain » (PGH) est lancé fin 1988 aux États-Unis sous la tutelle du National Institute of Health. De nombreux laboratoires publics sont impliqués et sont coordonnés par l'organisation suisse « Human Genome Organisation » (Hugo). L'enjeu est grand et la course est lancée.

En France, le Genoscope d'Évry, créé en 1997, se joint à la recherche. Les premiers résultats du PGH datent de février 2001 : la première séquence brute du génome humain est partagée. La médecine est alors secouée puisque « la science fondamentale est suivie tôt ou tard d'applications pratiques » ⁽¹⁾, d'abord dans le domaine du diagnostic puis plus récemment, en thérapeutique.

Mais sommes-nous prêts à suivre et à vivre ce changement dans la conception de la médecine ?

L'ADN est une découverte relativement récente et les techniques qui pourront bientôt être proposées plus largement à la population mondiale peuvent être difficiles à appréhender pour un public non-averti. De plus, les recherches nous amènent dans un nouveau domaine avec, certes des enjeux importants, mais des risques à évaluer. De nombreuses questions peuvent être soulevées.

Ce mémoire a pour objectif de comprendre l'impact du développement de ces nouvelles technologies, d'appréhender la balance bénéfique/risque et les opportunités

apportées par le séquençage, pour mesurer son impact sur le marché pharmaceutique. La problématique principale de ce mémoire est :

Quels bénéfices concrets nous apporte le séquençage ? Où se place la limite éthique ? Entre espoir et vigilance

Ce mémoire s'articule autour de trois grandes parties. Dans un premier temps, je présenterai l'état de l'art du sujet : le séquençage, les aides au diagnostic qu'il représente ainsi que la thérapie génique, les méthodes de séquençage, le fonctionnement, le marché, les réglementations ainsi que les enjeux éthiques. La deuxième partie sera consacrée à l'élaboration de l'étude de cas et à l'analyse des résultats obtenus. Enfin, la dernière partie sera consacrée aux recommandations concernant la commercialisation de ces outils.

I. Revue de littérature

Pour comprendre comment nous sommes arrivés à pouvoir exploiter les données du génome humain, il faut se pencher sur ce qu'est un séquençage génétique puis comment ses applications nous conduisent à la thérapie génique.

1. Le séquençage génétique

A) Généralités

Chaque personne est composée d'environ 70 000 milliards de cellules, chacune d'entre elles comportant un noyau contenant 23 paires de chromosomes eux-mêmes constitués par l'ADN (Acide désoxyribonucléique) ⁽²⁾. Ce dernier est construit par des enchainements de nucléotides liés par paires complémentaires : Adénine, Thymines, Guanine et Cytosine (les bases puriques et pyrimidiques : A, T, G et C). Dans l'ADN se trouvent les gènes¹, c'est-à-dire des morceaux d'ADN qui codent pour une protéine. Cette traduction du code génétique, d'un gène en protéine, détermine le devenir d'une cellule.

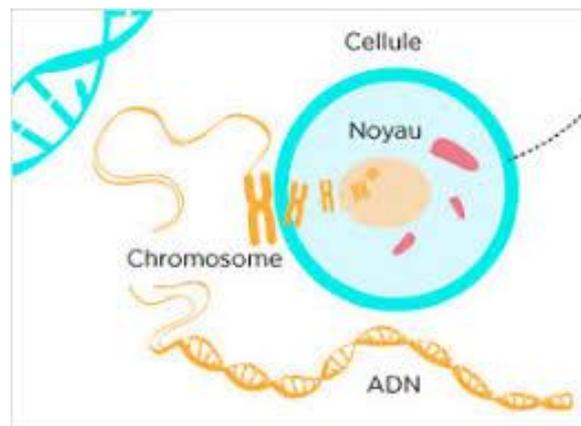


Figure 1 : Représentation schématique de l'ADN dans un cellule ⁽²⁾

¹ L'espèce humaine possède environ 20 000 gènes, la longueur d'un gène est mesurée en bases ⁽³⁾

Toutes nos cellules fabriquent continuellement des protéines servant leur fonction : par exemple le développement des muscles, la production de cheveux ... Mais cette fabrication peut être perturbée par une anomalie génétique telle qu'une mutation. Elle peut alors entraîner différentes conséquences possibles : une absence de fabrication, une fabrication en excès ou anormale de ces protéines. Le rôle de la protéine peut ne plus être assuré correctement engendrant une maladie génétique.

Cependant, une anomalie génétique n'aboutit pas toujours à une maladie. De nombreuses mutations ont lieu tous les jours dans nos cellules mais sont automatiquement repérées par des « systèmes de correction ». Les cellules peuvent être réparées ou détruites par différents mécanismes cellulaires. D'autres erreurs de fabrication peuvent passer totalement inaperçues ou ne s'exprimer qu'en fonction de l'environnement et ne pas avoir de conséquence. En effet, l'environnement exerce également un rôle dans l'expression des gènes ².

De nos jours, il existe plusieurs méthodes de séquençage de l'ADN dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T qui le compose.

B) Techniques de séquençage

Depuis sa découverte, le séquençage d'ADN n'a cessé d'évoluer. Il est devenu un outil essentiel et courant dans les laboratoires ; dans différentes disciplines des sciences de la vie comme la biologie moléculaire, mais aussi la médecine. Cette méthode a enrichi les connaissances scientifiques. Elle permet de séquencer des génomes de grande taille, comme le génome humain, et pousse les chercheurs à développer des techniques de séquençage de plus en plus sophistiquées. Le but est de rendre les méthodes de séquençage plus rapides et moins coûteuses. ⁽⁵⁾

La lecture de la séquence d'un brin d'ADN, ce dernier étant unique et spécifique à chaque individu, permet d'étudier l'information biologique relative à chaque personne

² On parle d'épigéniques. Quelques exemples sont l'alimentation, les perturbateurs endocriniens, le tabac, le stress...⁽⁴⁾

qui est contenue par celle-ci. Le séquençage a donc de nombreuses applications dans le domaine de la médecine : le diagnostic, les études génétiques (ex : paternité), ou d'autres comme la criminologie en sont des exemples parmi tant d'autres (figure 2).

Quelques applications du séquençage.

Diagnostic et traitement de nombreuses maladies humaines (exemples : cancers, maladies infectieuses, maladies héréditaires...)

Informations sur le génome (structure, fonction, évolution) et étude des variations du génome (polymorphismes bialléliques, insertions, délétions, insertions/délétions (appelées aussi indéls), réarrangement de gènes, variation du nombre de copies de gènes, duplication (ou plus))

Variants génétiques associés à une pathologie (par exemple, le diabète)

Analyse de méthylation du génome (études épigénétiques et méthylome)

Analyse microbiologique (identification d'espèces, taxonomie, études épidémiologiques, génotypage à but pronostique et/ou thérapeutique)

Tests de paternité et médecine légale

Police scientifique

Pharmacogénétique

Études anthropologiques

Figure 2 Exemples d'applications du séquençages ⁽⁵⁾

Les deux premières techniques de séquençage de l'ADN, celle de Maxam-Gilbert ⁽⁶⁾ et celle de Sanger ⁽⁷⁾ ont été décrites en 1977³. Bien que publiées en parallèles, la méthode Maxam-Gilbert est aujourd'hui délaissée.

La technique de Sanger est une des techniques les plus connues, ayant révolutionnée le monde de la biologie moléculaire. C'est en effet celle-ci qui a permis,

³ Prix Nobel en 1980. ⁽⁸⁾

entre autres, d'analyser le génome humain et elle continue d'être largement utilisée aujourd'hui.

Cette méthode est également connue sous le nom de séquençage de terminaison de chaîne (chain-termination sequencing). Elle est basée sur l'amplification du fragment d'ADN à séquencer par l'ADN polymérase (PCR) et l'incorporation de nucléotides modifiés, les didésoxynucléotides.

Si la méthode de Sanger fut la première et la plus utilisée, elle atteint aujourd'hui ses limites comparativement aux méthodes mises en lumière plus tard et brièvement décrites ci-dessous.

Les nouvelles méthodes dites de « séquençage à haut débit » ou de « nouvelle génération » (NGS) ont succédé à la méthode de Sanger, avec pour objectif de pouvoir séquencer un très grand nombre de génomes de la population humaine ⁽⁹⁾. Cette ambition implique de réduire le coût et le temps du séquençage du génome humain, ainsi que réduire la marche d'erreur ⁽¹⁰⁾. En 2009, le coût du séquençage d'un génome humain a été réduit à 200 000 dollars et en 2015, la barre symbolique de 1000 dollars a été franchie pour quelques jours de travail ⁽¹¹⁾. En comparaison, le PGH qui a permis de séquencer l'ADN humain pour la première fois, a duré 13 ans et a coûté environ 3 milliards de dollars.

Les données collectées sont ensuite utilisées pour des études d'association entre variations génétiques et maladies (genome-wide association studies, GWAS). ⁽¹²⁾

L'évolution des techniques et méthodes de séquençage n'est certainement pas terminée, d'autant plus que les enjeux qui entourent le sujet sont des préoccupations de santé publique et internationales.

C) Applications diagnostiques

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été lancé en 2015. Il a pour but d'intégrer, en dix ans, «la médecine de précision dans le parcours de soin et de développer une filière nationale en ce domaine. ». ⁽¹³⁾

L'objectif de ce plan est d'établir le séquençage en routine du génome, ou d'une partie du génome, dans la pratique clinique pour des patients atteints de maladies rares, d'oncologie et de maladies dites communes. Actuellement en France le séquençage du génome et exome ne se fait pas de manière routinière en clinique. Les examens qui se font sont ciblés sur un gène spécifique ou un panel de gènes concrets.

En 2004, les premiers examens de séquençage de génome ou exome complet trouvent leur application dans le domaine de la recherche puis sont utilisés en clinique pour la première fois cinq ans plus tard.

La médecine génomique est définie par le National Human Genome Research Institute (NHGRI) comme « une discipline médicale émergente qui implique l'utilisation de l'information génomique des individus dans le cadre de ses soins cliniques (par exemple pour la prise de décision diagnostique ou thérapeutique) avec des conséquences sur la santé et des implications politiques de cette utilisation clinique. » ⁽¹⁴⁾. Cette discipline s'est vue largement favorisée par le développement majeur du séquençage à haut débit, considéré par le McKinsey Global Institute comme la 7e révolution technologique la plus importante au monde en termes d'impact sociétal ⁽¹⁵⁾.

L'application du séquençage génétique dans le domaine du diagnostic médical a connu une évolution majeure au cours des dernières décennies. L'avènement du séquençage de nouvelle génération (NGS) a considérablement accéléré le processus en permettant l'analyse simultanée de milliers, voire de millions de fragments d'ADN⁴. Cette avancée a ouvert la voie à des diagnostics plus précis et personnalisés. Par exemple, dans le domaine de l'oncologie, le séquençage génétique peut être utilisé pour détecter des mutations spécifiques dans les gènes associés au cancer, ce qui permet de déterminer les traitements les plus appropriés pour chaque patient. De plus, le séquençage génétique a révolutionné le diagnostic des maladies génétiques rares en identifiant les variations génétiques responsables de ces affections. Grâce à cela, les médecins peuvent poser un diagnostic précoce, permettant une prise en charge appropriée et une meilleure compréhension de la

⁴ Illumina est aujourd'hui la technologie la plus largement utilisée ⁽¹⁶⁾

maladie. L'application du séquençage génétique au diagnostic médical a ainsi transformé la médecine en offrant des outils puissants pour une approche plus précise et performante des maladies. ⁽⁵⁾

Les GWAS mettent en lumière la relation entre variations génétiques et maladies, qui se divisent en deux catégories :

- Les variations rares qui entraînent des conséquences graves sur des caractéristiques simples (par exemple la mucoviscidose, la maladie de Huntington).
- Les variations plus fréquentes qui ont des effets plus légers et pouvant être impliquées dans des phénotypes complexes (par exemple le diabète, les maladies cardiovasculaires).

En identifiant des variations génétiques associées à des maladies spécifiques, l'étude des GWAS a permis d'établir des diagnostics précoces, ainsi que de prévenir et de comprendre des maladies complexes. Ces avancées ont le potentiel pour optimiser les soins de santé en offrant une médecine plus personnalisée et prédictive. ⁽¹⁷⁾

2. Thérapie génique

Lorsqu'une protéine ne remplit pas correctement ses fonctions cela peut conduire au développement de maladies. Pour soigner celles-ci, l'Homme peut avoir recours à la thérapie génique pour permettre à la protéine d'être correctement synthétisée. Initialement conçue à destination des maladies monogéniques, aujourd'hui les indications s'élargissent : 65% des essais cliniques en 2018 concernaient des traitements contre le cancer (Figure 3) ⁽¹⁸⁾.

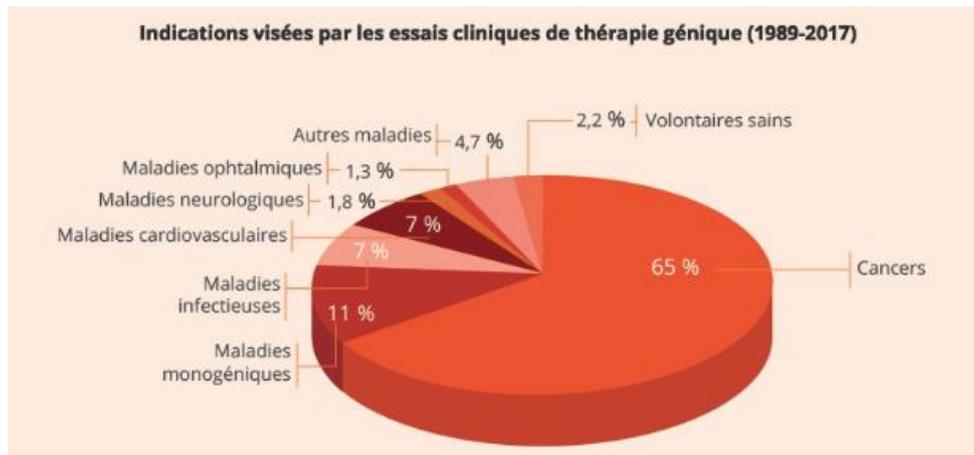


Figure 3 Indications visées par les essais cliniques de thérapie génique(1989-2017)⁽¹⁸⁾

A) Applications

De nos jours, plusieurs exemples de thérapie génique (utilisant pour la majorité des vecteurs viraux pour introduire un acide nucléique à visée thérapeutique dans les cellules d'un patient) existent et peuvent utiliser différentes stratégies :

1. Supplétion d'un gène défectueux (in vivo ou ex vivo)
2. Elimination ou réparation d'un gène altéré directement dans la cellule, techniques dites d'édition génomique
3. Modification de l'ARN pour obtenir une protéine fonctionnelle

Ces stratégies sont appliquées de deux façons différentes (Figure 4).

LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

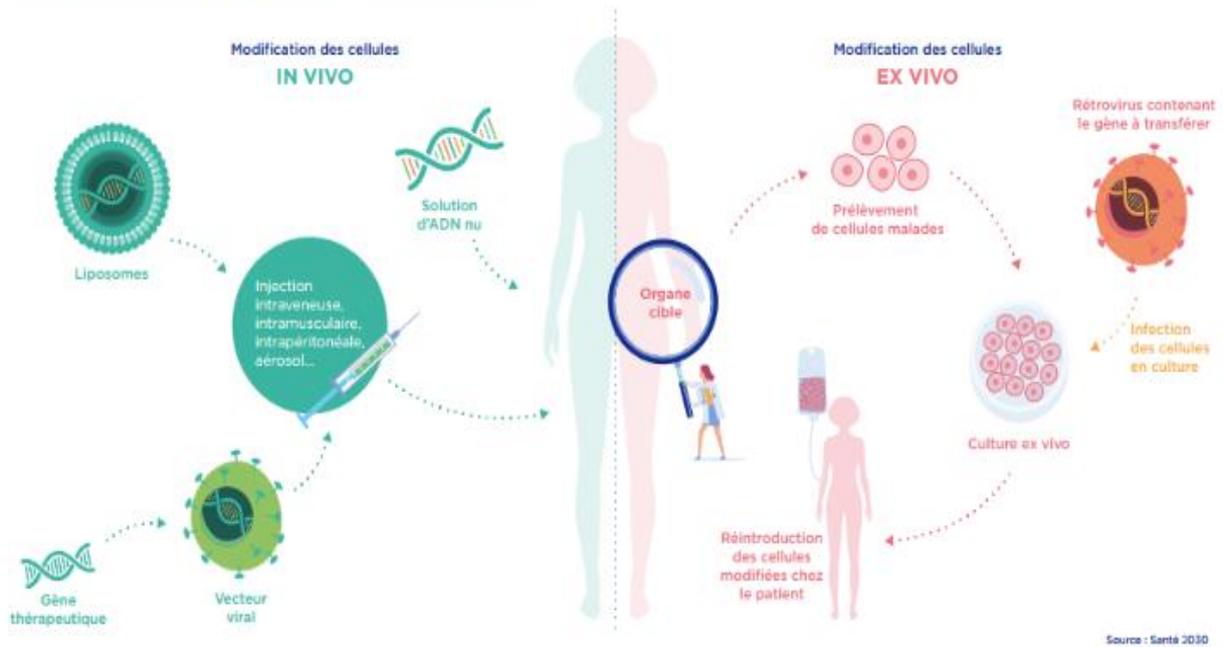


Figure 4 Les deux voies de la thérapie génique ⁽¹⁹⁾

De nombreux produits de thérapie génique ont déjà été approuvés et plus de deux mille essais cliniques de thérapie génique humaine ont été rapportés dans le monde. (Figure 5). ⁽²⁰⁾

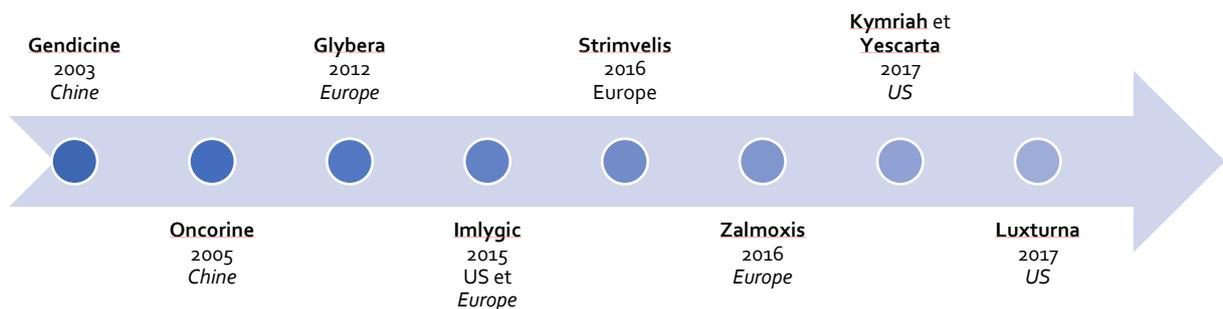


Figure 5 : Exemples de médicaments de thérapie génique approuvés ⁽¹⁸⁾

Un premier exemple est celui de la maladie de Duchenne. Elle est causée par des mutations dans le gène de la dystrophine. Les approches de « saut d'exon »⁵ consistent à permettre l'omission des séquences du gène qui portent la mutation à l'origine de la maladie (*Eteplirsén*). On obtient alors une dystrophine plus courte que la protéine normale, mais fonctionnelle. ⁽²¹⁾

Dans l'amyotrophie spinale, l'approche utilisée vise à bloquer un site inhibiteur d'épissage afin de « réinclure » un exon dans l'ARN pour obtenir une forme normale du gène SMN2 (*Nusinersén*). ⁽²²⁾

Un autre exemple largement médiatisé est celui des cellules CAR-T. Dans le cas d'un patient atteint de cancer (leucémie par exemple), des lymphocytes T⁶ sont prélevés. L'ADN de ces cellules est ensuite modifié pour y greffer un récepteur chimérique appelé CAR (Chimeric Antigen Receptor), puis les lymphocytes T modifiés sont réinjectés chez le patient. Ce récepteur est conçu pour cibler et reconnaître un antigène spécifique présent sur les cellules malignes, permettant ainsi aux lymphocytes T modifiés de les détruire. *Kymriah*, développé par Novartis, a été le premier traitement à recevoir l'approbation de la FDA en 2017. ⁽²³⁾

D'un autre côté, les techniques d'édition du génome impliquent l'introduction d'outils enzymatiques ou d'un segment d'ADN dans la cellule, dans le but de réparer le génome.

C'est donc l'outil enzymatique, récente découverte, qui permet de modifier l'ADN humain. Les ciseaux moléculaires, comme CRISP-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), sont utilisés pour modifier le génome d'une cellule à un endroit précis et permettent dans une séquence d'ADN ⁽²⁴⁾ :

- D'introduire une mutation
- De corriger une mutation
- D'inactiver un gène

⁵ Les exons sont des séquences de nucléotides à l'intérieur d'un gène codant des protéines, à l'inverse des introns qui sont des séquences non-codantes.

⁶ Les lymphocytes T (cytotoxiques) sont des leucocytes, cellules tueuses essentielles dans la réponse immunitaire contre les virus et les cancers.

- D'insérer un gène

Le complexe enzymatique CRISPR-Cas 9, exposé pour la première fois en 2012 dans un article de la revue américaine « Science » ⁽²⁵⁾, est un outil de génie génétique révolutionnaire caractérisé par son faible coût, sa précision et sa simplicité. Cas9 est la nucléase qui coupe à l'endroit où l'ARN qui guide, CRISPR, a reconnu la séquence cible.

L'édition génomique, bien que largement utilisée en recherche fondamentale, appliquée et clinique, reste encore au stade expérimental en médecine. ⁽²⁶⁾

Si l'on parvenait à supprimer les gènes de prédisposition à des maladies tel que des cancers ou Alzheimer, les enjeux pour la santé seraient déterminants d'un point de vue médical mais également économique.

Un dernier exemple significatif concerne les xénogreffes : l'un des principaux obstacles à la xénogreffe est la réaction immunitaire hyper-aigue qui se produit lorsque les cellules du receveur reconnaissent les cellules étrangères de l'organe greffé. Cette réaction est principalement causée par les anticorps préexistants dans le sang du receveur, qui ciblent certains antigènes présents à la surface des cellules du greffon. De nos jours, les travaux de recherches autour de la xénogreffe visent à s'éloigner de la prise d'immunosuppresseurs pour réduire le risque de rejet, et se tourne vers une approche génétique. En 2022, le premier patient au monde a été greffé d'un cœur porcine génétiquement modifié. En supprimant l'expression de certains antigènes à la surface des cellules porcines, les médecins ont réussi à empêcher le système immunitaire de reconnaître immédiatement et durablement le cœur comme étranger. ⁽²⁷⁾

B) Le marché de la thérapie génique

Les médicaments de thérapie génique font partie des médicaments de thérapie innovante (MTI) ⁽²⁸⁾. Cela correspond à un médicament fabriqué à partir de cellules,

ou de matériel génétique humain, visant à corriger des anomalies cellulaires ou génétiques (Figure 6).

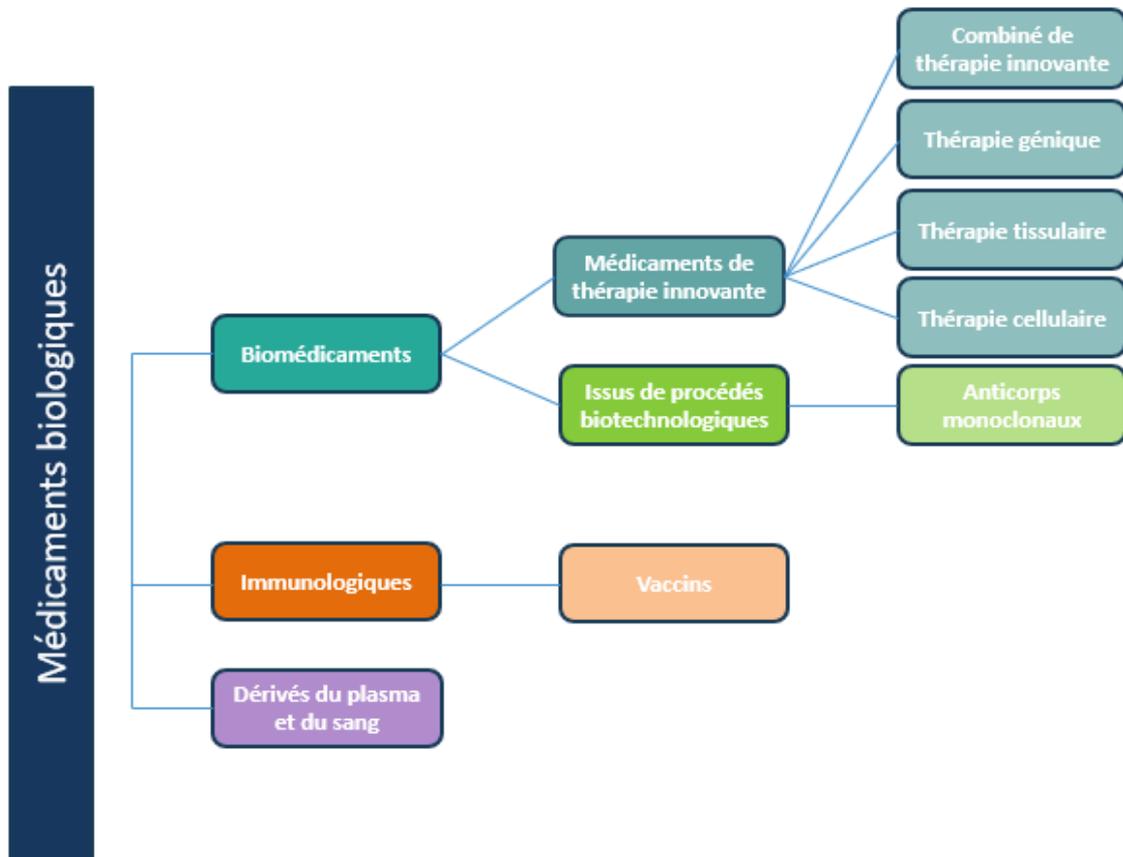


Figure 6 : Classification des médicaments biologiques ⁽²⁹⁾

Ancienne pionnière avec l'Institut Pasteur, la France est un pays porteur de la thérapie génique en Europe. Différents MTI sont actuellement mis au point par des sociétés telles que Celectis, Généthon, Gensight et Horama dans des sites de production privés ou publics (AP-HP, EFS).⁽³⁰⁾

Le marché demande des investissements importants pour des résultats encore très aléatoires. Si un premier médicament issu des thérapies géniques a vu le jour en Chine dès 2003, il a fallu attendre 2011 pour qu'une firme néerlandaise soit la première à proposer en Occident un tel médicament. ⁽¹⁸⁾

Les possibilités de développement sont en revanche très prometteuses notamment aux États-Unis qui déploient de grands moyens et qui sont sans conteste les leaders du marché, avec une quinzaine de sociétés, cotées chacune à plusieurs milliards de dollars.

Le premier traitement commercialisé en Europe par Uniqure (*Glybera*)⁽³¹⁾ a un coût par patient estimé à plus d'un million d'euros. Devant une telle somme, la recherche et les tests humains ne peuvent être financés que par les États, ou par des partenariats avec des sociétés privées (souvent étrangères) et rend impossible sa commercialisation dans le modèle que suit actuellement le commerce de médicaments. ^{(11), (18)}

Le marché de la thérapie génique connaît actuellement une croissance exponentielle, offrant de nouvelles perspectives pour le traitement de maladies génétiques rares et de certaines affections acquises. Des avancées significatives ont été réalisées ces dernières années, avec la mise sur le marché de médicaments de thérapie génique prometteurs. ⁽²⁰⁾

Par exemple, le médicament *Luxturna*, premier médicament approuvé par la Food Drug and Act (FDA) aux États-Unis, en 2017, est indiqué pour le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire, une maladie rare qui entraîne la cécité. Ce traitement révolutionnaire consiste à introduire un gène fonctionnel dans les cellules rétiniennes, rétablissant ainsi partiellement la vision chez les patients atteints. ⁽³²⁾

Un autre exemple est le *Zolgensma*, un médicament de thérapie génique approuvé en 2019 pour le traitement de l'amyotrophie spinale, une maladie dégénérative du système nerveux qui entraîne une faiblesse musculaire grave. Ce traitement consiste à administrer une copie fonctionnelle du gène défectueux aux patients, permettant ainsi de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. ⁽³³⁾

Ces avancées témoignent du potentiel énorme de la thérapie génique dans le traitement de maladies jusqu'alors incurables, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives pour les patients et les professionnels de la santé.

C) Enjeux

L'ADN est le sujet d'une course internationale, une course à la connaissance. D'abord, sa structure a été établie par Watson et Crick ⁽³⁴⁾, puis séquencée, avec deux conséquences : la possibilité de diagnostiquer des maladies, et la possibilité d'en soigner. Dans les deux cas, les enjeux sont communs.

En premier lieu, il existe un enjeu de santé publique : la médecine génomique révolutionne le parcours de soin et donc son organisation. Grâce à la généralisation progressive du séquençage en routine de leur génome, un grand nombre de patients affectés par des maladies rares ou des cancers bénéficieront de nouveaux traitements cliniquement validés, ainsi que d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée. Les maladies plus fréquentes (métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques...) font déjà l'objet d'avancées majeures liées à l'analyse du génome. ⁽¹³⁾

Pour y parvenir, il est nécessaire de développer les moyens scientifiques et cliniques. Cela consiste à renforcer la chaîne allant de l'exploration moléculaire des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique du patient.

Aussi, le deuxième enjeu est technologique : les sciences et technologies médicales vont rencontrer celles de l'information et de la communication. La capacité à acquérir, stocker, distribuer, croiser, et interpréter les données massives collectées sera nécessaire et attendue ⁽¹³⁾, elle impliquera également un besoin éminent de protéger ces données personnelles : la cybersécurité deviendra alors un enjeu primordial dans le développement de ces nouvelles technologies.

Le dernier enjeu est économique. Tant pour le coût qu'il représente pour notre système de soin que pour le coût en termes d'investissement, de recherche et d'industrialisation. ⁽¹³⁾

Le plan d'investissement France 2030 (dévoilé en octobre 2021) comprend un objectif positionnant la France comme un leader des biothérapies et de la bioproduction de thérapies innovantes⁷. A cette fin, un total de 7,5 milliards d'euros sont prévus établir la France en leader d'un marché représentant 200 milliards d'euros en 2019 et estimé à 320 milliards d'euros en 2025. ⁽³⁵⁾

D) Limites

Malgré les avancées remarquables déjà effectuées, les chercheurs maintiennent une certaine prudence quant à l'utilisation de la thérapie génique et à la possibilité de l'apparition d'effets indésirables à long terme. Un suivi prolongé des patients traités est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes d'action et l'efficacité de ces médicaments sur une longue période afin de garantir leur sécurité. Le suivi de ces traitements manque donc de recul.

D'un autre côté, en reprenant l'exemple de la xénogreffe cardiaque porcine, on constate que la suppression des gènes n'a pas suffi à faire de la greffe un succès. Le patient est décédé deux mois après la greffe, possiblement d'une infection due à un virus présent dans le cœur porcine qui n'aurait pas été détecté avant la transplantation ⁽²⁷⁾. L'évolution des techniques s'accompagne de nouveaux défis.

De plus, il est crucial de poursuivre le développement de nouveaux vecteurs afin de contourner les problèmes liés à leur utilisation : les vecteurs peuvent être efficaces et souvent bien tolérés mais un grand nombre d'individus possèdent des anticorps provoquant une réponse immunitaire contre les virus adénoassociés (AAV).

L'augmentation du nombre d'essais cliniques dans diverses indications devrait fournir de nouvelles connaissances au fil des années pour améliorer davantage les processus thérapeutiques mais cela demande des moyens techniques suffisant. ⁽¹⁸⁾

En effet, la bio production à grande échelle de produits vivants, tels que des virus ou autres vecteurs, représente un défi majeur pour le développement des médicaments

⁷ Cette ambition fait également partie du plan santé 2030.

de thérapie génique innovants. Les procédés sont complexes et encore difficiles à adapter pour une application industrielle. De plus, les traitements visant un petit nombre de patients ne permettent pas la réalisation d'essais cliniques significatifs. ⁽³⁶⁾

Les prix très élevés de ces MTI sont un nouveau sujet de réflexion en santé publique. Par exemple : le *Glybera* coûte environ un million d'euros, le *Strimvelis* plus de 600 000 euros par traitement et le *Nusinersen* est annoncé à plusieurs centaines de milliers d'euros par an, à vie ⁽¹⁸⁾. Les bénéfices pour les patients sont évidemment importants et certains des soins continus administrés à des individus souffrant de maladies génétiques rares peuvent être évités grâce à ces traitements, mais leur accessibilité n'est pas assurée.

3. Bioéthique et génétique

A) Définition et Principe

La bioéthique est l'étude des problèmes éthiques posés par les avancées en matière de biologie et de médecine ⁽³⁷⁾. Cette notion est apparue dans les années 1960.

En France, le cadre juridique des bioéthiques est défini par des textes législatifs et réglementaires : les lois de bioéthique et ses décrets d'application. ⁽³⁸⁾

La bioéthique en génétique est un domaine complexe et crucial qui soulève de nombreuses questions éthiques et juridiques et qui fait face à des défis complexes et spécifiques. En France, comme dans de nombreux pays, des organismes de contrôle ont été mis en place pour encadrer les avancées scientifiques et les applications de la génétique. Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) ⁽³⁹⁾ joue un rôle clé dans l'évaluation des questions bioéthiques et dans l'élaboration de recommandations pour les politiques de santé publique en France. Au niveau international, l'Unesco a adopté la Déclaration Universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme en 2005, qui fournit un cadre éthique global visant à assurer le respect de la dignité humaine, des droits de l'homme et des libertés fondamentales.

⁽⁴⁰⁾

B) Historique

Le cadre juridique des bioéthiques évolue avec les découvertes scientifiques et les réflexions éthiques. Ce cadre est apparu rapidement, il remonte aux débuts de ce domaine scientifique.

Le séquençage du génome humain, réalisé pour la première fois en 2003 dans le cadre du PGH, a marqué une avancée majeure dans notre compréhension de la génétique et de ses implications. Cependant, cette avancée a également soulevé des questions éthiques quant à la propriété, à la confidentialité et à l'utilisation des informations génétiques des individus. La révélation de l'ensemble de notre code génétique soulève des enjeux de vie privée, d'autonomie et de discrimination génétique potentielle. ⁽⁴¹⁾

De même, l'émergence de la thérapie génique a suscité des débats éthiques importants. L'utilisation de cette technique soulève des questions complexes sur le consentement éclairé, la sécurité des interventions génétiques mais également sur l'équité dans l'accès aux traitements.

Les premières lois de « bioéthiques » en France datent de 1994 ⁽³⁸⁾. Établies à 2 dates, le 1^{er} juillet puis le 29, elles établissent des normes dans la pratique des sciences du vivant. Elles posent d'abord les règles de traitement des données de santé nominatives sur le plan juridique et administratif. Plus tard, elles posent les principes d'anonymat, de gratuité et de l'obligation du consentement. Les lois de bioéthiques cherchent à garantir le respect du corps humain dans le cadre des pratiques médicales, encadrer le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (organes, tissus, cellules souches hématopoïétiques...), ainsi que l'assistance médicale à la procréation et le diagnostic prénatal (DPN). ⁽⁴²⁾

En France, la loi de bioéthique est révisée tous les sept ans au moins, la dernière datant de 2021.

Par exemple, la révision datant de 2004, soit dix ans après la publication de la première loi de bioéthique, inclut le vote, notamment, de l'interdiction du clonage, de l'interdiction de la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires (sauf

dérogation), et la création de l'Agence de la biomédecine. La deuxième révision a lieu en 2011 et concerne en particulier les modalités du don d'organes, et de l'assistance médicale à la procréation (PMA). La dernière révision a eu lieu en 2021, et s'adresse une nouvelle fois à la PMA en particulier. ⁽⁴³⁾

Avant chaque révision de la loi, de grands débats sont organisés, faisant appel à des spécialistes de nombreuses disciplines médicales, mais aussi à des philosophes ou des historiens. Le CCNE est lui aussi consulté durant le processus.

C) Les enjeux et intérêts d'un cadre bioéthique

La bioéthique en génétique fait face à des défis complexes et spécifiques. De nombreux sujets ont conduit à la création de mesures de bioéthique. Parmi eux, le séquençage du génome humain, qui a ouvert la voie à des avancées majeures mais qui a également soulevé de nombreuses questions. Par exemple, les progrès de la génétique prédictive permettant de dépister les risques de certaines maladies, ont également suscité des débats sur la confidentialité des informations génétiques recueillies et sur les implications pour l'assurance et l'emploi. De plus, la manipulation génétique, telle que la modification du génome des embryons humains, a mis en évidence des problématiques éthiques majeures et a conduit à l'élaboration de règles strictes encadrant la recherche sur les cellules souches et la reproduction assistée. ⁽⁴⁴⁾

En prenant l'exemple de CRISPR-Cas9, on note que sa facilité d'utilisation lui permet de se développer à un « rythme vertigineux ». En 2018, Chneiweiss qualifie cet outil de « tsunami ». ⁽⁴⁵⁾ La même année, une affaire frappante l'illustre : celle des jumelles génétiquement modifiées en Chine, qui a suscité de fortes polémiques dans la classe scientifique à l'échelle mondiale. Le chercheur chinois He Jiankui a annoncé avoir utilisé l'outil d'édition génétique CRISPR-Cas9 pour modifier des embryons humains. Cette modification a conduit à la naissance de jumelles porteuses d'une mutation génétique conférant une résistance au VIH (Virus de l'immunodéficience humaine). Cette expérience a été condamnée par la

communauté scientifique internationale pour plusieurs raisons éthiques fondamentales. ⁽⁴⁶⁾

Tout d'abord, cette manipulation génétique sur des embryons humains a été réalisée sans le consentement éclairé des parents et sans justification médicale impérative. Il s'agit d'une violation flagrante des principes éthiques de l'autonomie et de la responsabilité. De plus, les conséquences à long terme de cette modification génétique sur la santé des jumelles sont encore largement inconnues, ce qui soulève des préoccupations quant à la sécurité et la santé des individus impliqués.

Cette expérience a ouvert la voie à des préoccupations éthiques plus larges, telles que l'eugénisme et la modification génétique à des fins d'amélioration humaine. L'utilisation de CRISPR-Cas9 pour modifier le génome humain à des fins non thérapeutiques soulève des questions éthiques profondes quant aux limites de l'intervention humaine sur sa propre nature. Cette affaire a mis en lumière la nécessité urgente de réglementer strictement les pratiques de recherche et d'établir des garde-fous solides pour prévenir de telles dérives éthiques.

En outre, la génétique utilise et produit une quantité de données sensibles qu'il faut avoir la capacité de protéger. ⁽⁴⁷⁾

C'est dans ce contexte que les organismes de contrôle en France et dans le monde entier jouent un rôle crucial ⁽⁴⁸⁾. Des comités sont également créés, alertés par les enjeux. Ils entament alors un travail de réflexion sur le sujet, comme par exemple le comité consultatif d'experts sur l'élaboration de normes mondiales pour la gouvernance et la surveillance de l'édition du génome humain mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ⁽⁴⁹⁾. Ces organismes sont chargés d'évaluer les risques et les bénéfices potentiels des avancées en génétique, de formuler des recommandations éthiques et de proposer des réglementations pour encadrer les pratiques scientifiques. Ces mesures de bioéthique sont essentielles pour préserver les droits et la dignité des individus, protéger la confidentialité des informations génétiques, garantir l'égalité d'accès aux soins et prévenir les discriminations basées sur les caractéristiques génétiques.

II. Méthodes

L'objet de ce mémoire est d'établir un état des lieux sur le séquençage génétique au regard de l'amélioration des soins médicaux qu'il apporte aux patients puis à proposer une stratégie pour faciliter l'arrivée sur le marché de des médicaments de thérapie génique.

Une double approche a été utilisée pour évaluer ces sujets : l'étude a commencé par une recherche bibliographique pour la première partie de ce mémoire, réunissant les informations théoriques sur les techniques et les usages du séquençage génétique en médecine ainsi que sur leur cadre d'application et les enjeux de la mise sur le marché des thérapies géniques découlant des méthodes de séquençage de l'ADN humain. Ainsi, la lecture de nombreux articles, rapports, mémoire, thèses ou encore communiqués de presse a permis d'établir un état des lieux du sujet puis de comprendre les enjeux entourant le développement de toutes nouvelles technologies intégrant le marché médical.

Dans un second temps, une étude de terrain a été menée pour approfondir et concrétiser les apports théoriques de l'état-de-l'art du sujet. Le but de cette étude est de fournir les éléments d'information nécessaires à la définition d'une nouvelle orientation et de fournir les éléments de réponse à la question soulevée par ce mémoire : « *Quels bénéfices concrets nous apporte le séquençage ? Où se place la limite éthique ?* », tout en l'éclaircissant du point de vue réel des premières personnes amenées à être confronté à ces technologies.

Voulant recueillir l'avis de professionnels de la santé et de la recherche sur le séquençage, et plus particulièrement sur la thérapie génique, la méthodologie choisie est qualitative. Les enquêtes qualitatives sont de plus en plus utilisées dans la recherche en santé car elles sont particulièrement adaptées à l'étude de phénomènes complexes ⁽⁵⁰⁾. En effet, la problématique de ce mémoire traite d'un phénomène à long-terme. De plus, la partie éthique inhérente au sujet implique une technique humaniste pour interpréter un ressenti complexe. La recherche s'est donc

appuyée sur des entretiens semi-directifs réalisés pour la plupart en distanciel par le biais de visio-conférences, compte tenu du contexte sanitaire. En effet, une étude qualitative est définie en partie par sa proximité avec l'humain, une partie de la communication pouvant être non-verbale.

Les interlocuteurs interrogés (Figure 7) ont été recrutés dans différents milieux afin de préserver une richesse d'avis et d'idées, indépendante de critères personnels. L'objectif était d'interroger des médecins généralistes accompagnant des patients sur le long terme, mais aussi des professionnels confrontés à l'innovation dans leur travail. Il y avait également une volonté d'obtenir les témoignages de personnes d'âges variables : le séquençage étant une technique relativement récente, elle n'a pas été enseignée de la même manière il y a 20 ans qu'elle ne l'est aujourd'hui, comme on put le préciser certains des répondants à cette étude.

N°	Identification*	Profession	Durée d'exercice en rapport avec le sujet	Etablissement	Durée de l'entretien
1	Pierre	Médecin généraliste	~10 ans	Maison médical	18 minutes
2	Lucie	Interne en médecine	6 ans	Centre Hospitalier	18 minutes
3	Lucas	Interne en médecine	5 ans	Centre Hospitalier	26 minutes
4	Etienne	Post-doctorat de recherche en biologie	6 ans	Laboratoire de recherche	31 minutes
5	Rémi	Veilleur en innovation technique	4 ans	Entreprise privée de veille technologique et scientifique	35 minutes
6	Claire	Médecin généraliste	8 ans	Centre Hospitalier	21 minutes
7	Flore	Post-doctorat de recherche en médecine régénérative	5 ans	Laboratoire de recherche	19 minutes

Figure 7 : Tableau récapitulatifs des participants à l'étude de terrain

** Afin de préserver leur anonymat, le prénom des répondants a été modifié.*

Lors d'une étude de terrain, il est important de standardiser les entretiens semi-directifs afin d'assurer une reproductibilité de l'étude. De ce fait, il est nécessaire d'avoir recours à une grille d'entretien reprenant les questions établies dans un ordre préalablement déterminé. Ce guide d'entretien est retranscrit en Annexe I « Guide d'entretien ». La grille d'entretien sert de guide lors des dialogues avec les participants, mais nous pouvons manœuvrer autour et réajuster les questions selon les réponses afin de permettre à l'interlocuteur de s'exprimer le plus librement possible sans entraver sa ligne de pensées.

Cependant, il est important de garder en tête que l'étude qualitative présente tout de même certaines limites :

1. L'échantillon interrogé ne sera pas représentatif, il ne permettra pas de généraliser les résultats à la population générale en appliquant les réponses de quelques individus, malgré la volonté de diversifier leurs profils.
2. La méthodologie peut être parfois difficile à mettre en place, des compétences spécialisées peuvent être nécessaires aux entretiens. Par conséquent une préparation spécifique est indispensable avant de mener les entretiens, afin d'éviter d'influencer les réponses.

Les entretiens ont duré en moyenne 25 minutes et ont été enregistrés lorsque l'interlocuteur a donné son accord (3 d'entre eux n'ont pas souhaité être enregistrés), afin de les retranscrire sous forme de texte aussi nommé « verbatim » (quatre d'entre eux sont situés en annexes). Cette retranscription permet de simplifier l'analyse des entretiens par la méthode de codage thématique, le but de cette méthode est de faire ressortir les informations principales de chaque discours puis de les croiser afin de théoriser les données extraites de l'étude de terrain.

La revue de littérature nous a permis de faire l'état des lieux des pratiques actuelles que nous devons aux séquençages du génome humain, cependant, nous avons

également mis en évidence que ces avancées ont des limites. Leur implémentation soulève des questions éthiques et techniques. C'est pourquoi il est intéressant de mener une étude de terrain pour saisir l'impact de l'arrivée sur le marché du séquençage et des thérapies géniques. Comment les professions de santé risquent-elle d'être affectées ? Mais les professionnels de santé ne seront pas les seules parties affectées. Il faut également se demander comment les patients accueilleront les changements dans la médecine et le concept même de santé ? Et enfin, que faut-il mettre en place pour faciliter la mise sur le marché de ces technologies, comme les médicaments de thérapies géniques ?

III. Analyses

Cette étude qualitative a pour but d'aider à répondre à la problématique de ce mémoire, ainsi que d'apporter des éléments permettant de comprendre le point de vue des professionnels de santé et des chercheurs concernant l'arrivée sur le marché du séquençage génétique, plus précisément, des thérapies géniques, ainsi que celui des patients. Les entretiens avec les répondants m'ont permis d'élargir ma perception et de remettre en cause les hypothèses que j'avais sur le sujet.

En cherchant à diversifier les profils des professionnels interrogés, j'ai pu observer que certains éléments de réponses divergeaient et qu'une partie était partagée par les participants. Trois axes principaux ont été dégagés par l'analyse des discours des répondants :

1. Le développement continu de la médecine et des technologies
2. Les inquiétudes concernant l'accessibilité
3. L'acceptation mitigée par les patients

1. Vers une transformation de la médecine : un changement de paradigme

L'ensemble des professionnels interrogés ont évoqués la place que prend le séquençage génétique dans l'évolution de la médecine actuelle. Chacun d'entre eux est conscient que la médecine évolue continuellement, en parallèle des technologies comme le mentionne « Lucie », la répondante n°2 (Figure 7), interne en médecine, « c'est presque inévitable ». Aujourd'hui, on observe un changement de paradigme dans l'approche de la maladie et du traitement.

A) Les attentes : nouveaux traitements, médecine personnalisée

Les médicaments de thérapie génique ont le potentiel d'avoir un impact majeur sur le marché pharmaceutique à plusieurs niveaux. Tout d'abord, ils offrent de nouvelles options thérapeutiques pour des maladies jusqu'alors incurables ou difficiles à traiter, ce qui peut considérablement améliorer la qualité de vie des patients.

Le répondant n°5 du tableau 7 (figure 7), Rémi, explique que « Dans le cadre des maladies génétiques on peut préciser des traitements pour des maladies peu connues, on se dirige vers une médecine spécifique et personnalisée plutôt que généralisée. On pourra traiter des cas plus restreints, des maladies plus rares pour lesquelles on n'a pas encore de traitement médicamenteux par exemple. » Claire, répondante n° 6, relie cette idée au diagnostic génétique « le séquençage comme outil diagnostique a permis d'identifier des facteurs de maladie et donc de chercher des traitements. Maintenant, l'objectif, la suite logique presque, c'est que la thérapie génique permette de les corriger ou les soigner ».

Etienne, le répondant n°4 du tableau 7, ajoute que « la découverte de l'ADN a ouvert un nouveau domaine à la recherche. Aujourd'hui beaucoup de recherches et de découvertes sont liées au séquençage de l'ADN. On cherche des mutations chez des individus pour expliquer des maladies. On peut trouver l'origine de maladie qu'on ne pouvait pas expliquer et même proposer des nouveaux traitements à des maladies rares »

Le séquençage de l'ADN a ouvert la voix aux thérapies géniques et offre une possibilité de traitement pour « des cas plus restreints, des maladies plus rares pour

lesquelles ont a pas encore de traitement médicamenteux par exemple. » (Rémi, répondant n°5).

Le fait que la médecine tende vers une personnalisation des soins est une idée que l'on retrouve dans tous les entretiens menés. Le répondant n°3 de la figure 7, Lucas, résume l'idée général « On va vers de la médecine personnalisée et de précision. ». Outre les nouveaux traitements, il parle également d'adaptation au patient : « On a déjà des maladies où l'on doit faire des phénotypages et séquençages pour adapter les traitements sur une variation génétique qui peut être importante ». L'objectif étant de modifier le traitement pour en augmenter l'efficacité et l'efficacités pour chaque patient en prenant en compte les variations génétiques interindividuelles.

Le répondant n°5, Rémi souligne un nouveau point « Je pense que les thérapies médicamenteuses peuvent donner lieu à des dépendances qui peuvent être mal gérées à long terme par les patients. Leur attitude peut changer, il peut y avoir des résistances, ainsi que des effets secondaires divers que les thérapies géniques pourraient éviter. ». En effet, le remplacement de certaines thérapies médicamenteuses par des thérapies géniques présente certains avantages non négligeables quant au retrait de l'ingestion d'un principe actif ou autre substance chimique pouvant entraîner des effets secondaires mais aussi plus simplement quant à l'observance des patients en général.

Bien que les répondants imaginent une nouvelle « ère médicale » (Flore, répondante n°7, figure 7) axée sur la thérapie génique, ils sont conscients du changement que cela implique dans l'exercice de la médecine. Pierre, répondant n°1 (figure 7), l'indique « Je pense que les médecins généralistes comme moi seront plus spectateurs que décideurs. ».

B) Une préparation pluridisciplinaire

A l'unanimité, l'arrivée du séquençage et des thérapies géniques sur le marché pharmaceutique nécessite un travail pluridisciplinaire en amont.

Pierre, répondant n°1 recommande une « prudence observationnelle » due au manque de recul qui accompagne la mise sur le marché de toute nouvelle technologie. L'une des façons de pallier ce manque de recul est l'anticipation éclairée. Il s'agit d'un élément clé pour affronter des situations nouvelles.

Cette étude a mis en avant plusieurs domaines concernés par cette anticipation éclairée.

Tout d'abord, il est indispensable de définir un cadre juridique autour de cette activité. Claire, répondante n°6, nous dit que « l'encadrement juridique du séquençage de l'ADN humain et de la thérapie génique a pour but de protéger les droits, mais aussi la vie privée et la dignité des individus. ». Il faut évidemment éviter les débordements d'utilisation comme le mentionne Pierre, répondant n°1, « Ne pas continuer la recherche serait dommage, et dépasser les bornes serait dommageable. ». Flore, répondante n°7 du tableau 7, nous donne un exemple « L'eugénisme que cela pourrait entraîner est inacceptable » et Etienne nous dit que « les mots « manipulation génétique » feraient peur à n'importe qui ».

Un cadre légal doit donc être défini rapidement, « mais la loi ne pourra pas tout encadrer, il faut trouver un moyen de pouvoir discuter quand la loi ne sera pas assez claire. » (Lucas, répondant n°3, figure 7). Comme le dit également Lucie, la répondante n° 2, alertée par certains risques : « Pousser à l'extrême on pourrait voir des mésusages, de l'eugénisme », ce domaine doit donc être « encadré, contrôlé et prévoir les inégalités » et pour cela « Il faut des lois, et des comités d'éthique ». Rémi, répondant n°5, ajoute à cela que l'objectif est de « définir les limites » et que « Si on ne décide pas où l'on doit s'arrêter cela pourrait devenir dangereux. ».

Dans un second temps, en parallèle de la loi, il faut donc garantir des pratiques éthiques dans la recherche et dans ses applications pour prévenir les abus potentiels dans ce domaine en constante évolution.

Pour beaucoup il est également important de faire participer la population à la définition des lois, textes et décisions qui encadreront ce domaine. Lucie estime que cela serait possible par le biais d'associations de patients par exemple.

Lucas, répondant n°3, ouvre la réflexion éthique à l'information apportée par le séquençage : « si on fait un séquençage pour telle raison et qu'on découvre par hasard à côté un gène qui prévaut à certaine maladie, ça pourrait faire paniquer certaines personnes. Je pense qu'on va découvrir ce qu'on ne cherchait et pas et on se demandera quoi faire de cette information. » « Il faut répondre aux questions sur l'information : est-ce qu'on dit tout au gens ? Si on cherche une anomalie et qu'on en trouve 30, qu'est-ce qu'on fait des 29 restantes ? Comment protège t'on l'information ? »

Le dernier point mis en avant est technique et concerne l'information.

La recherche médicale nécessite et produit une quantité croissante de données, souvent sensibles. Elles sont désormais utilisées, interconnectées et analysées à une échelle sans précédent ⁽⁵¹⁾. Pour Rémi, répondant n°4 et veilleur en innovation technique, « La cybersécurité est le point le plus important ». « Le cybercrime est la 3e économie mondiale, et le marché pharmaceutique est incroyablement riche en données sensibles. ».

L'industrie médicale s'intègre au Big Data⁸ offre des capacités de stockage et de traitement permettant de gérer ces vastes ensembles de données. Il est donc nécessaire de gérer, stocker mais surtout de protéger ces données. Rémi indique qu'« il faudrait des centres pharmaceutiques et des centres de cybersécurité attirés presque. Les données sont sensibles et doivent absolument être protégées des mésusages. » et qu'il est important pour cela de « déterminer qui sont les propriétaires des données, par où elles passent. ». Claire, répondante n°6 (figure 7) indique que « le traitement et la protection des informations » est un sujet actuel qui

⁸ Traduit souvent par « données massives », dont le volume important, la vélocité et la variété imposent l'utilisation d'outils analytiques et de stockages techniques sophistiqués : <https://www.cnil.fr/fr/definition/big-data>

concerne déjà le corps médical et que « ça deviendra de plus en plus critique avec la quantité et la sensibilité des données recueillies ».

En conclusion il faut une préparation juridique et légale, mais aussi éthique et technique. Rémi estime que la préparation qui a pour objectif de fournir un cadre au séquençage et à la thérapie génique doit être une « collaboration entre les lois, la bioéthique, la cybersécurité et autres... ».

C) Une transition en douceur

Dans le cadre de l'étude de terrain, les répondants ont partagé leur vision sur plusieurs années de l'arrivée sur le marché des thérapies géniques. Pour chacun cette avancée n'est pas encore bien implémentée.

Etienne, répondant n°4 de la figure 7, doctorant dans un laboratoire de recherche en biologie moléculaire nous dit qu' « on fait des découvertes relatives à l'ADN tous les jours » et Claire estime que si « la recherche sur ces sujets a bien avancé, mais son application concrète n'est pas encore aboutie pour la quasi-totalité des sujets ».

Les répondants détaillent leur vision de cette arrivée sur le marché progressive des traitements de thérapie génique. Ces traitements seront d'abord établis pour les maladies rares, « on les trouvera d'abord dans les centres très spécialisés. » selon Lucie, répondante n°2 du tableau 7 ; et dans certaines spécialités d'après Lucas, répondant n°3, « on en parle plus en pédiatrie, gynécologie et oncologie » qui ajoute que « ce n'est pas encore très répandu ». Rémi, répondant n°5, donne une estimation de durée de cette mise en place : « c'est encore assez lointain mais d'ici 5 à 10 ans je pense que ce sera bien implémenté et cela pourra donner lieu à des innovations de marché. », « Cela commencera sûrement par les maladies rares puisque c'était le but premier des technologies, puis cela s'étendra doucement à d'autres pathologies plus communes, mais plutôt dans 10-20 ans. »

Pierre, répondant n°1 du tableau 7, développe « je pense que la mise en place a une durée hors de proportion, je ne pense pas que cela permette pour l'instant l'application immédiate aux infections ou affections qui sont diagnostiquées puisque dans la cancérologie il est probable qu'on puisse utiliser la thérapie génique pour les cancers récidivants et pas initiaux, puisqu'il faut d'abord travailler sur les cellules initiales et que le temps manque par rapport aux thérapeutiques classiques. »

Enfin, il est intéressant de noter comme Lucie, répondante n°2 du tableau 7 l'indique, que le séquençage et la thérapie géniques s'inscrivent dans un schéma répétitif d'évolution « La médecine est en constant progrès, le séquençage peut être aujourd'hui ce que fut à une époque les thérapies ciblées, les antibiotiques, etc... ».

2. Les difficultés de mise en place

A) Les implications économiques

La nature des médicaments de thérapie génique peut avoir des implications économiques significatives. Par exemple, étant donné que ces traitements sont souvent conçus pour cibler des maladies rares et génétiques, ils peuvent bénéficier d'une exclusivité de brevet et être commercialisés à des prix plus élevés. Cela peut contribuer à la rentabilité des entreprises pharmaceutiques et à l'investissement dans la recherche et le développement de nouveaux traitements.

Rémi, répondant n°5 du tableau 7, explique que « Le problème d'une médecine spécifique c'est qu'elle est souvent plus onéreuse bien que le coût des séquençages ait drastiquement diminué. ».

Pour Lucie, répondante n°2, il s'agit d'un choix économique, un investissement « C'est vrai que cela aura un coût mais je vois cela comme un investissement de la même manière qu'on achète des scanners et des IRM.». Elle voit la possibilité de corriger « l'origine de la maladie plutôt que de soigner les symptômes à long terme » et donc identifie une économie sur la durée du traitement en passant certains

traitements symptomatiques à des traitements de la cause d'une maladie, mais estime aussi qu'il sera possible en remplaçant un traitement médicamenteux par un traitement de thérapie génique d'« éviter des effets secondaires, indésirables et des résistances par rapport à d'autres thérapie, comme une sorte de sauvegarde du capital santé. ».

La rentabilité d'une thérapie génique peut cependant dépendre de plusieurs facteurs, comme l'annonce Luca, répondant n°3 « Je pense que les bénéfices sont plus faibles que les coûts dans pas mal d'indications ». En effet la recherche donne pour l'instant la priorité aux applications ciblant un seul gène, qui sont généralement associées à des maladies plus rares ⁽⁵²⁾, il est donc plus probable d'obtenir des résultats positifs plus rapidement que dans les domaines actuellement privilégiés tels que le cancer et les maladies cardiaques, qui sont plus répandus mais plus complexes.

Pierre, répondant n°1 du tableau 7, nous dit également « C'est une avancée possible, nécessaire certainement, mais à ce jour, qui a un coût monumental pour ce qu'en font les laboratoires pharmaceutiques. ».

B) L'impact industriel et technique

Les thérapies géniques sont des traitements innovants qui nécessitent une recherche approfondie, des essais cliniques rigoureux et des processus de fabrication complexes ⁽⁵³⁾. De plus, du fait de la « dimension personnalisée » des traitements, « la production à grande échelle est plus compliquée. » (Claire, répondante n°6, figure 7).

En outre, comme expliqué précédemment, les traitements en cours de développement vise les maladies rares. Pierre fait justement un lien avec les coûts de production « pour les maladies rares, il y a un problème de production en nombre ; pour une maladie au faible retentissement mondial qui va nécessiter une thérapie induite pour un patient ou une centaine de patients mondiaux, mais pour l'hôpital qui met ça en place ça serait trop cher ». Il aborde le sujet économique de la production qui est lié à l'industrialisation.

La fabrication de ces médicaments de thérapie génique peut être complexe et coûteuse en raison de la nécessité de manipuler des vecteurs viraux ou d'autres technologies avancées comme des techniques d'édition génomique sophistiquées. De plus, la réglementation dans ce domaine est rigoureuse pour garantir la sécurité et l'efficacité des traitements géniques. ⁽⁵⁴⁾

À long terme, « l'automatisation de la production pourrait entraîner la réduction des coûts » (Flore, répondante n°7), ouvrant la voie à une large application des thérapies cellulaires et géniques comme traitements de première intention tout en offrant une meilleure accessibilité pour les patients. ⁽⁵⁵⁾

Ces facteurs se reflètent dans le prix final des thérapies géniques.

D'une façon générale, le monde se digitalise et l'industrie pharmaceutique n'échappe pas à cette règle. Flore nous dit « De nos jours, les outils de bio-informatique sont essentiels dans la recherche biomédicale ». En effet, comme le dit Etienne, répondant n°4 de la figure 7, ils permettent d'analyser efficacement « les données massives générées par les technologies de séquençage génétique », et ils facilitent l'identification de gènes et de variants génétiques en faisant des comparaisons, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des processus biologiques et des maladies. Selon Claire, les outils de « bio-informatique sont un pilier de la médecine personnalisée ». Enfin, ils favorisent la collaboration et le partage des données entre les chercheurs, accélérant ainsi les avancées biomédicales.

Les technologies de séquençage s'inscrivent donc dans la numérisation de l'industrie de santé. D'après Rémi, répondant n°5 du tableau « d'ici 5 ans, on verra des changements majeurs [...] La numérisation des entreprises, les choses qui se font à distance habituent à la technologie. Le séquençage étant une technologie d'avenir, je pense que cela fait partie de l'industrie pharmaceutique 4.0 et que c'est inévitable. »

C) L'accessibilité

Une inquiétude commune est celle de l'accessibilité à ces technologies et traitements. Il s'agit d'une problématique déjà connue aujourd'hui. Une inégalité d'accessibilité aux soins peut être due à une répartition géographique inégale des

technologies mais aussi à la situation économique des patients. Lucie, répondante n°2 de la figure 7, s'attend à « une inégalité de distribution de ces traitements si tous les centres hospitaliers ne sont pas équipés, aligné avec les inégalités de ressources ».

L'inégalité d'accessibilité aux soins peut avoir une origine économique. Comme on le sait maintenant, le prix du séquençage a beaucoup baissé et celui des thérapies géniques est très élevé. Selon leurs ressources, « Deux patients atteints de la même maladie pourraient ne pas recevoir le même traitement » (Lucie, répondante n°2, figure 7). Pierre, répondant n°1, ne pense pas que ces techniques seront accessibles « au plus grand nombre ».

Il faut aussi prendre en compte que « la médecine n'est déjà pas la même dans tous les pays du monde, ni même dans un seul » (Lucas, répondant n°3).

En France, la problématique est connue également à échelle territoriale. Pierre, répondant n°1, nous dit que « Vivant dans un désert médical (Corse) je sais que ce ne sera pas accessible d'ici par exemple. » « Ce sera pareil pour les zones reculées, rurales qui n'ont pas accès aux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU).».

Pierre met aussi en évidence un nouvel argument « Il y a des différences internationales dans les conduites et la culture. ». En effet différents pays ne développeront pas la thérapie génique de la même manière, Rémi, répondant n°5 nous dit également que « selon le pays, la recherche n'a pas la même vitesse partout. Il faudra réfléchir au partage de cette information. » et certains n'en auront pas la possibilité du tout.

La disponibilité de traitement, de la production ainsi que du suivi dans un pays pourrait par ailleurs donner lieu à un tourisme médical : « On pourrait voir arriver ou partir des patients avec des maladies rares à la recherche d'un traitement disponible ailleurs. » (Claire, répondante n°6 de la figure 7).

3. Les implications pour les intervenants

Les répondants imaginent des changements dans le parcours de soin des patients.

A) Rôle du personnel médical

A son échelle de médecin généraliste, Pierre, répondant n° 1 (figure 7), se demande « comment ça va se présenter comme traitement. Le séquençage ne pourra pas être fait au lit du patient, donc pour les médecins de campagne, mais dans des établissements hospitaliers ou des laboratoires. ». Il pense que son rôle de médecin sera amené à évoluer « les médecins généralistes comme moi seront plus spectateur que décideurs. ».

De la même façon que la génétique médicale est devenue une spécialité à part entière en 1995, de nouvelles formations ou spécialisations pourraient voir le jour : Flore, répondante n°7 du tableau 7 imagine que « les généticiens pourraient être amenés à suivre plus les patients, ou les médecins à se spécialiser en génétique ».

(56)

Pierre, répondant n°1 du tableau 7, médecin généraliste depuis 30 ans nous dit que « Pour l'instant je n'ai que des informations floues sur l'usage général [...] C'est flou parce que je ne suis pas renseigné, ces méthodes étant ultérieures à ma sortie de faculté donc les informations que j'en ai viennent de mon intérêt personnel ou bien de ce que j'apprends via le traitement de certains de mes patients par exemple », « J'ignore encore beaucoup de chose, par exemple les cours d'oncologie et le ciblage génétique doivent être enseignés complètement différemment à la faculté de médecine aujourd'hui. », mettant en avant la nécessité de la formation continue du personnel médical et l'adaptation continuelle de la formation des futurs médecins aux nouvelles technologies. Pour Claire, répondante n°6, le changement dans la prise en charge des patients s'apparente à un « changement de paradigme ».

Les médecins et autres membres du personnel médical auront la responsabilité d'informer le patient pour lui permettre de comprendre, « le consentement libre et éclairé sera au centre de notre travail encore » (Claire, répondante n°6, tableau 7) : « ce sera au médecin d'abord de donner les informations aux patients qu'il doit avoir pour mieux comprendre ce que veut dire un diagnostic nécessitant le séquençage ou des thérapies géniques et ce que ça implique » (Flore, répondante n°7, tableau 7), « Le patient aura besoin de conseil génétique qui viendra du personnel médical » (Etienne, répondant n°4, tableau 7).

En résumé, le rôle du personnel médical dans un traitement de thérapie génique est caractérisé par un engagement accru dans le conseil génétique, l'éducation des patients, le suivi attentif, la gestion des données génétiques, l'accompagnement psychologique et la prise de décision partagée. Ce changement de rôle reflète la nature complexe et personnalisée de cette nouvelle approche de la maladie et du soin, qui redéfinit la relation médecin-malade.

B) Point de vue des patients

Enfin, cette analyse a poussé les répondants à se poser la question de l'acceptation de la thérapie génique par les patients. La complexité de ces progrès scientifiques peut être difficilement compréhensible par la population non formée aux sciences médicales.

Pour Lucas, répondant n°3 du tableau 7, « Les avancées partagées dans les médias sont présentées comme novatrices », l'accent est principalement mis sur les bénéfices qu'elles apportent et la vulgarisation scientifique permet d'atteindre un public plus large.

Rémi, répondant n°5 nous met en garde : « Le développement de l'information sera très important, il y aura des fakes news, et si des personnalités se présentent en faveur ou contre cette technologie, cela aura un impact important. De nos jours on a 4 milliards de personnes connectées, il faudra donc faire attention à l'information

d'autant plus. Les gens prendront peur face à la désinformation. ». Il sera important de faire passer les bons messages pour les entreprises et le personnel de santé, et de surveiller les sources d'information car comme le dit Claire, répondante n°6 du tableau 7, « On est à une époque où les gens cherchent l'information par eux-mêmes et peuvent trouver tout et son contraire ».

Il est également habituel de voir des opinions divergentes sur les avancées scientifiques qui peuvent susciter crainte et méfiance, en particulier dans le domaine médical. Lucie, répondante n°2, s'y attend : « Après ce sera comme tout, les médicaments, les vaccins... il y aura des irréductibles, qui s'y opposeront et qui se poseront toujours des questions. C'est aussi notre rôle de médecins d'informer en étant clair et loyal mais j'espère que la population en général sera positive au vu des bénéfices sur certaines pathologies plus que sur d'autres. »

Pierre, répondant n°1 du tableau 7, prévoit également « une grosse inquiétude. ». Cependant il met en perspective cette crainte et l'affection du patient qui pourrait influencer sur son ressenti : « Dans une maladie comme le cancer, le recul du patient est absorbé par la dangerosité, l'inquiétude face à l'imminence de la mort peut être absorbée. »

En orientant les entretiens, les répondants ont été invités à faire le parallèle avec l'accueil par la population des vaccins à ARN messenger (ARNm) contre la COVID-19. L'implémentation du vaccin à ARN a introduit le sujet à « grande échelle » (Lucas, répondant n°3, tableau 7). Pierre, répondant n°1, nous dit également que l'information sur le sujet de l'ADN a été amorcé : « La population a peut-être commencé à faire une différence entre ARNm et ADN, ainsi que ADN personnel et vecteur. Le vaccin à ARNm de Pfizer reste aujourd'hui le plus efficace, avec le moins d'effets indésirables, cela a au moins permis d'atténuer la mauvaise image de l'ARN et des thérapies géniques. ». Il ne s'agissait pourtant que d'une application mais qui ouvre la voie au sujet du génome : « les gens n'ont pas pris conscience de ce qui s'est vraiment passé : des risques et de l'avancée qu'on vient de faire, mais aussi qu'une grande partie n'est pas très intéressée. » (Rémi, répondant n°5), « Pour certains, c'était peut-être la première fois qu'ils se sont sentis concernés par le sujet du génome, c'est devenu concret et actuel, loin d'un souvenir de cours au lycée. »

(Etienne, répondant n°4). Cependant, le sujet reste complexe, comme nous le dit Flore répondante n°7 : « C'est vrai qu'il y a eu beaucoup de communication et une tentative d'éducation, mais je ne pense pas que cela ait suffi pour que le public comprenne vraiment ». La technique étant nouvelle sur le marché, il n'est pas étonnant que « le public garde une grande méfiance » mais que d'ici à la « prochaine mise sur le marché d'un traitement de thérapie génique pour une indication répandue, l'opposition sera peut-être moindre » (Claire, répondante n°6, tableau 7).

Il va donc falloir informer et éduquer la population et la vulgarisation scientifique sera nécessaire pour communiquer efficacement. Lucie, répondante n°2, nous dit que « La médecine peut être quelque chose de très sombre pour certaines personnes, elles ne se font pas beaucoup soigner jusqu'à un âge extrême parfois et le côtoie que très peu. On a pu montrer qu'on avait une grosse communauté scientifique qui œuvrait pour le bien commun. ». Il s'agit d'un enjeu de santé publique.

Enfin, concernant les données recueillies par le séquençage, il est possible que l'avis des patients diffère sur le degré de connaissance qu'il souhaite avoir sur leur patrimoine génétique comme le dit Rémi, répondant n°5 « il y aurait des variations interindividuelles concernant le niveau de connaissance qu'un patient veut savoir sur son terrain génétique. Cela devrait être établi au cas par cas peut être. Par exemple, j'aimerais le savoir, mais cela influencerait la façon de vivre de n'importe qui donc ça devrait rester un choix. Certains patients ne pourraient pas le supporter et les conséquences pourraient être psychologique. ».

Flore, répondante n°7, explique que « On ne sait pas ce que peut révéler des tests sur le génome de quelqu'un, et je ne suis pas certaine qu'il serait bon de tout savoir ».

Rémi, répondant n°5 évoque à nouveau l'éthique : « S'il n'y a pas d'éthique qui encadre, de règles de bioéthique, le public « profane » pourrait prendre peur également, ce qui serait justifié. » et donne un exemple « Quand CRISPR Cas9 a été utilisé en Chine sur des humains, cela a été médiatisé et peut inciter à la peur. ».

L'arrivée sur le marché des thérapies géniques en est à ses débuts et nécessite encore des ajustements.

IV. Perspectives et préconisation

A la suite de cette analyse, nous avons pu définir des éléments clés pour se préparer et accompagner la mise sur le marché des traitements de thérapie génique.

Nous avons établi que la mise sur le marché de ces outils va être progressive, dû aux problématiques de coût et de production, laissant aux entreprises le temps de planifier leurs actions.

L'analyse de l'étude de terrain a permis de dégager plusieurs recommandations qui s'étalent sur la chronologie du processus de développement d'un produit de thérapie génique, issues des principaux facteurs clés de succès identifiés :

- La performance du produit
- La confiance du public
- La crédibilité de la marque

1. Développer un produit performant

Le premier facteur clé de succès d'un produit sur un marché niche tel que celui-ci est la performance. S'agissant d'une innovation technologique de pointe, la performance du produit est le premier critère qui sera examiné.

Tout d'abord, le séquençage et la thérapie génique s'accompagnent de nouvelles technologies impliquées qui génèrent des ensembles de données volumineux, complexes, et variés (Big Data). Ces données sont traitées et analysées pour établir des diagnostics et définir des traitements personnalisés. Une entreprise doit donc s'assurer d'avoir les infrastructures nécessaires, que ce soit en termes de matériel ou de logiciels, pour supporter le stockage et le traitement de ces données.

Il faut également assurer la protection de ces données, l'industrie de la santé détenant des informations de hautes sensibilités pouvant être la cible cybercriminalité. Ils existent des directives et des aides pour la mise en application et le respect des nouveaux systèmes de sécurité exigés lorsque qu'une entreprise gère des données sensibles : la Loi Informatique et Libertés, le règlement général sur la protection des données (RGPD), le règlement européen sur la protection des données personnelles, ou encore le code de la santé public. ⁽⁵⁷⁾

D'autre part, pour développer un produit dans un domaine complexe et multidisciplinaire tel que celui que nous étudions, il est important pour une entreprise d'établir des collaborations ou des partenariats avec des experts, des institutions académiques, des organisations de recherche ou d'autres acteurs clés de l'industrie. Cela permet de partager et donc de réduire les coûts, mais également de faciliter l'accès aux ressources et aux technologies. Il s'agit aussi d'une façon d'apporter une expertise supplémentaire à l'entreprise pour compléter ou consolider son portefeuille de connaissances et de capacités, et par conséquent d'accélérer le développement.

Ensuite, il faut que de nombreuses preuves cliniques et que des recherches solides soutiennent le développement du produit. Dans le cadre d'un produit innovant, il est encore plus déterminant de se justifier par des études cliniques rigoureuses et d'avoir un argumentaire scientifique soutenu. Cette exigence est essentielle pour fournir une base solide à communiquer sur le produit et permettre de :

- Assurer une conformité réglementaire
- Gagner la confiance des professionnels de la santé et des décideurs.
- Rassurer le public

Enfin, la médecine personnalisée va changer complètement le parcours des produits (Figure 8). Il est nécessaire de comprendre les différences et les défis de ce nouveau parcours, en particulier :

- Identifier les points de traitements des patients
- Comprendre la chaîne d'approvisionnement
- Adapter les délais

- Investir dans des systèmes de production flexibles.

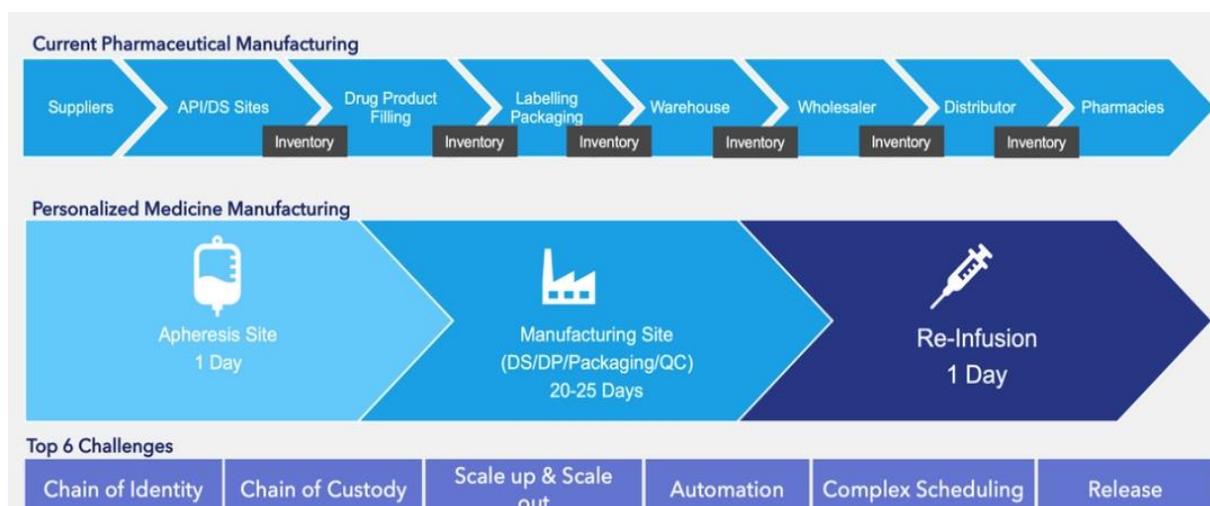


Figure 8 : Parcours de production des produits pharmaceutiques actuels et de thérapies personnalisées ⁽⁵⁸⁾

2. Construire la confiance

Tout nouveau traitement peut présenter des risques pour les patients, tels que des réactions indésirables ou des effets à long terme. Il est crucial d'identifier, d'évaluer et de gérer ces risques tout au long du processus de développement. Une approche proactive en matière de gestion des risques est essentielle pour assurer la sécurité et l'efficacité continues du traitement et donc construire la confiance du public envers lui, notre deuxième facteur clé de succès.

Les actions proposées ci-dessous permettent de développer la confiance dans un traitement de thérapie génique, et peuvent être mise en place lors de la mise sur le marché du produit.

Pour commencer, l'entreprise doit respecter les exigences réglementaires et mettre en place un système qualité permettant d'adopter une approche d'amélioration continue pour identifier les domaines d'améliorations et mettre en place rapidement des actions correctives et préventives.

Dans un second temps, la mise sur le marché d'un produit doit être accompagnée d'un système de traçabilité indispensable pour sécuriser ce produit et permettre d'identifier son parcours jusqu'à son origine en cas d'incident de matériovigilance ou de pharmacovigilance par exemple. La traçabilité peut faire partie jusqu'à un certain niveau d'exigences réglementaires liées à la production ou commercialisation de tout produit. Cependant, plus celle-ci sera exhaustive et inscrite dans un système de data management, plus il sera simple de suivre les produits et d'identifier un problème sur le parcours d'un produit.

Il faut enfin que l'entreprise applique un plan de surveillance post-commercialisation pour surveiller les effets secondaires indésirables, et plus généralement pour assurer le suivi des patients. Le manque de recul étant un argument premier d'opposition aux traitements nouvellement mis sur le marché, il faut assurer une prudence observationnelle et une pharmacovigilance aux usagés, sur le court et long terme.

Des bases de confiance sont créées en orientant les actions autour de la sécurité des produits et des patients.

3. Etablir la crédibilité

Il faut ensuite établir un plan marketing axé autour de notre troisième facteur clé de succès identifié : la crédibilité de la marque. En effet, l'opinion publique a désormais un rôle prépondérant dans l'acceptation et le succès commercial des nouvelles thérapies.

En premier lieu, l'entreprise doit mettre en place une communication transparente et régulière. Communiquer les résultats de recherches au fur et à mesure ainsi que l'avancée des étapes réglementaires conduisant à la mise sur le marché indique que le développement est lent et donc transmet une impression de rigueur et de sérieux du processus de développement.

Il faut ensuite établir un plan de communication pour adapter le discours à la cible : les professionnels de santé, les Key Opinion Leader (leaders d'opinion clés, KOL) ou encore les patients. Il faut donc établir le contenu des discours selon une segmentation qui permettra de définir plus facilement le contenu et l'orientation de chacun d'entre eux en fonction de critères tels que : le niveau de connaissance, le but du discours et même la capacité de compréhension si on s'adresse à des enfants.

Un élément clé de la communication est le réseau de KOL. Ils vont jouer un rôle essentiel lors de la mise sur le marché de thérapies innovantes pour plusieurs raisons : ils sont généralement des experts reconnus dans leur domaine spécifique. Leur expertise et leur crédibilité en font des références respectées par les professionnels de la santé, les décideurs et les patients. Leur soutien et leur recommandation peuvent renforcer la confiance dans une thérapie innovante et influencer positivement l'adoption par la communauté médicale. Ils ont souvent un large réseau de contacts dans le domaine de la santé et vont faciliter la diffusion de l'information sur les avantages, les résultats et les applications cliniques d'une thérapie innovante. Leur soutien à une thérapie innovante peut conduire à une adoption plus rapide et à une intégration plus large dans les pratiques médicales standard car ils exercent une influence considérable sur le secteur médical.

Les KOL peuvent être identifiés selon leur pouvoir d'influence sur les décideurs politiques et les organismes de réglementation. Leurs opinions et leurs recommandations peuvent contribuer à façonner les politiques de santé, les lignes directrices cliniques et les réglementations entourant l'accès et le remboursement des thérapies innovantes.

Enfin, la stratégie marketing doit comprendre des actions d'éducation. Une communication transparente et une éducation adéquate sont nécessaires pour sensibiliser les professionnels de la santé, les patients et le public aux avantages, aux risques et aux limitations des thérapies géniques. Il est important de fournir des informations précises et objectives, de répondre aux questions et aux préoccupations, de dissiper les malentendus et d'établir des canaux de communication ouverts pour favoriser la compréhension et l'acceptation.

La capacité des professionnels de santé à présenter de manière claire et convaincante les données scientifiques et les preuves cliniques peut avoir un impact sur la sensibilisation et l'éducation des patients à leur tour. Cette éducation sera faite par une formation initiale et continue.

L'accès à des sources d'information fiables, la diffusion de celles-ci et le dialogue ouvert sont un moyen de réduire l'opposition d'un public mal informé et doit être une priorité des différents acteurs impliqués (professionnels de santé, autorités de santé, fabricants, laboratoires, ...).

CONCLUSION

A nouveau, l'industrie pharmaceutique est secouée par de nouvelles découvertes scientifiques. La découverte du séquençage de l'ADN a ouvert la voie à un nouveau domaine de la recherche et de son application médicale nous menant aujourd'hui aux thérapies géniques et à l'édition du génome. Ces avancées scientifiques ont révolutionné notre compréhension des maladies génétiques et ont ouvert de nouvelles voies pour le développement de traitements plus ciblés et efficaces.

La littérature abondante à ce sujet témoigne de l'espoir que cette avancée génère et des perspectives qu'elles apportent dans son sillage. De nouvelles approches thérapeutiques sont étudiées dans le monde entier.

Cependant, il est essentiel de faire preuve de vigilance et de considérer les limites éthiques associées à ces avancées. La manipulation génétique soulève des questions éthiques complexes, notamment en ce qui concerne la modification du patrimoine génétique humain. La question de la sélection génétique et de l'amélioration des caractéristiques humaines pose des dilemmes moraux et sociétaux importants. Il est donc primordial d'établir un cadre réglementaire solide et de favoriser le débat éthique pour encadrer ces avancées et éviter les dérives.

Les techniques et traitements développés ont le potentiel d'impacter positivement le marché pharmaceutique en offrant de nouvelles solutions thérapeutiques, en stimulant l'innovation et en ouvrant de nouvelles opportunités commerciales.

Sur le terrain, nous nous apercevons que l'intégration des thérapies géniques au marché pharmaceutique est peu avancée et nécessite encore de relever et de surmonter les défis liés à la production, à la réglementation et à l'accès pour permettre une utilisation large et équitable de ces traitements révolutionnaires. L'implémentation de ces technologies est progressive et doit s'accompagner d'une

communication claire, transparente et régulière pour poser dès aujourd'hui les bases nécessaires à l'acceptation de nouvelles approches thérapeutiques innovantes.

Au final, l'importance des innovations récentes du marché pharmaceutique s'apparente à un changement de paradigme dans la conception de la médecine. L'acceptation par les patients sera primordiale et demandera un effort commun d'éducation par les parties prenantes.

Table des matières détaillée

REMERCIEMENTS	1
Table des figures.....	3
Liste des abréviations	4
Introduction.....	6
I. Revue de littérature.....	8
1. Le séquençage génétique	8
A) Généralités	8
B) Techniques de séquençage	9
C) Applications diagnostiques.....	11
2. Thérapie génique	13
A) Applications.....	14
B) Le marché de la thérapie génique.....	17
C) Enjeux	20
D) Limites	21
3. Bioéthique et génétique	22
A) Définition et Principe.....	22
B) Historique	23
C) Les enjeux et intérêts d'un cadre bioéthique.....	24
II. Méthodes	26
III. Analyses	29
1. Vers une transformation de la médecine : un changement de paradigme	29
A) Les attentes : nouveaux traitements, médecine personnalisée	30
B) Une préparation pluridisciplinaire	32
C) Une transition en douceur	34
2. Les difficultés de mise en place	35
A) Les implications économiques	35
B) L'impact industriel et technique.....	36

C) L'accessibilité.....	37
3. Les implications pour les intervenants	39
A) Rôle du personnel médical	39
B) Point de vue des patients	40
IV. Perspectives et préconisation	43
1. Développer un produit performant	43
2. Construire la confiance	45
3. Etablir la crédibilité.....	46
CONCLUSION	49
Table des matières détaillée	51
Bibliographie.....	53
Annexes	I
Annexe I – Guide d'entretien	I
Annexe II - Entretien avec Pierre.....	II
Annexe III - Entretien avec Lucie	V
Annexe IV – Entretien avec Lucas.....	VIII
Annexe V - Entretien avec Rémi	XI

Bibliographie

- 1 Wolff É., 1964. La biologie au service de l'humanité. Rev Tiers Monde., 5(20):839-41.
- 2 Agence de la biomédecine, 2013. Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine. Chromosome, ADN, gène, génome : les notions pour mieux comprendre la génétique. Disponible sur : <https://www.genetique-medicale.fr/en-chiffres-et-en-images/article/les-notions-pour-mieux-comprendre-la-genetique> [consulté le 10 mai 2023].
- 3 Maftah A, Petit JM., 2018. Mini Manuel de Biologie moléculaire - 4e éd.: Cours + QCM + QROC, Dunod, 1-19
- 4 Scheen A, Junien C., 2012. Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. Rev Médicale Liège ; 67(5-6). Disponible sur : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/130382> [consulté le 19 avril 2023]
- 5 Lamoril J, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P, Bogard M., 2008, Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie. Immuno-Anal Biol Spéc.; 23(5):260-279.
- 6 Maxam AM, Gilbert W., 1977, A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci U S A.; 74(2):560-564.
- 7 Sanger F, Nicklen S, Coulson AR., 1977, DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci.; 74(12):5463-5467.
- 8 Pevzner PA, éditeur., 2006, Séquençage. In: Bio-informatique moléculaire: Une approche algorithmique. Paris: Springer; 59-65. (Collection IRIS). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33909-7_4 [consulté le 11 juin 2023].
- 9 Schuster SC., 2008, Next-generation sequencing transforms today's biology. Nat Methods.; 5(1):16-18.
- 10 Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R., 2013, Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. Eur J Hum Genet.; 21(10):1054-1059.

- 11** Jordan B. 2009, Séquence, le juste prix.... médecine/sciences.; 1;25(11):982-983.
- 12** Planet-Vie., 2021, La révolution de la génomique : les nouvelles méthodes de séquençage et leurs applications. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/la-revolution-de-la-genomique-les-nouvelles-methodes-de> [consulté le 15 mai 2022].
- 13** Aviesan (alliance nationale pour les sciences de la santé)., 2016, Plan France Médecine Génomique 2025.
- 14** National Human Genome Research Institute. 2022. Genomics and Medicine. Disponible sur : <https://www.genome.gov/health/Genomics-and-Medicine> [consulté le 11 juin 2023]
- 15** James Manyika, Michael Chui, Jacques Bughin, Richard Dobbs, Peter Bisson, Alex Marrs, et al., 2013. Next-generation genomics. In: Disruptive technologies: Advances that will transform life, business, and the global economy.; 86-94.
- 16** Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A., 2021, Next-generation sequencing technologies: An overview. Hum Immunol.; 82(11):801-811.
- 17** Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J., 2012, Five Years of GWAS Discovery. Am J Hum Genet.; 90(1):7-24.
- 18** Inserm., 2018, Thérapie génique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/> [consulté le 21 mai 2023].
- 19** Leem, 2021, Thérapie génique : les traitements du futur ? Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/therapie-genique-les-traitements-du-futur-0> [consulté le 25 juin 2023].
- 20** Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, Razavi Nikoo H, Nazari Z, Hosseini ES, et al., 2019, Development and Clinical Translation of Approved Gene Therapy Products for Genetic Disorders. Front Genet . Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00868> [consulté le 24 juin 2023]
- 21** Syed YY., 2016, Eteplirsén: First Global Approval. Drugs. 76(17):1699-1704.
- 22** Hoy SM., 2017, Nusinersén: First Global Approval. Drugs.;77(4):473-479.

- 23** Yip A, Webster RM., 2018, The market for chimeric antigen receptor T cell therapies. *Nat Rev Drug Discov.*;17(3):161-162.
- 24** Redman M, King A, Watson C, King D., 2016, What is CRISPR/Cas9? *Arch Dis Child - Educ Pract* 101(4):213-215.
- 25** Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E., 2012; A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*. 337(6096):816-821.
- 26** Cribbs AP, Perera SMW., 2017, Science and Bioethics of CRISPR-Cas9 Gene Editing: An Analysis Towards Separating Facts and Fiction. *Yale J Biol Med.*; 90(4):625-634.
- 27** Inserm., 2022, Un cœur de porc pour tous, vraiment ? Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/canal-detox/un-coeur-de-porc-pour-tous-vraiment/> [consulté le 24 mars 2023].
- 28** Hanna Eve., 2017, Les thérapies innovantes : une révolution médicale et un tsunami financier.
- 29** Leem., 2021, Comment classe-t-on les médicaments ? Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments> [consulté le 26 juin 2023].
- 30** AFM Téléthon., 2022, Thérapie génique Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/therapie-genique> [consulté le 11 nov 2022].
- 31** Moran N., 2012, First gene therapy approved. *Nat Biotechnol.*; 30(12):1153-1154.
- 32** Prado DA, Acosta-Acero M, Maldonado RS., 2020, Gene therapy beyond luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* ;31(3):147.
- 33** Dean R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, et al., 2021, An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J Mark Access Health Policy.*;9(1):1-12.

34 Watson JD, Crick FHC., 1953, The Structure of Dna. Cold Spring Harb Symp Quant Biol.; 18:123-131.

35 Gouvernement.fr., 2022, Investir dans la France 2030 | Devenir un leader de la production de thérapies innovantes : présentation de la stratégie, ouverture d'un AAP. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/investir-dans-la-france-2030-devenir-un-leader-de-la-production-de-therapies-innovantes-presentation> [consulté le 25 mai 2023]

36 Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A., 2010, Dix ans de thérapie génique Réflexions. médecine/sciences.;26(2):115-118.

37 Sicard D., 2020, Introduction. L'éthique médicale et la bioéthique. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 3-7.

38 Agence de la biomédecine., 2021, Bioéthique, biomédecine : pourquoi et comment cadrer la médecine ? Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Bioethique-biomedecine-pourquoi-comment-encadrer-la-medecine> [consulté le 25 mars 2023].

39 Agence de la biomédecine., 2013, Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine. Encadrer la génétique médicale : les textes de référence. Disponible sur: <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-un-savoir-faire-organise/les-textes-de-referance/article/encadrer-la-genetique-medicale-les-textes-de-referance> [consulté le 3 juin 2023].

40 UNESCO, Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme Disponible sur: <https://www.unesco.org/fr/ethics-science-technology/bioethics-and-human-rights> [consulté le 11 juin 2023].

41 Droits de l'Homme et Biomédecine Convention d'Oviedo et ses Protocoles - Droits de l'Homme et Biomédecine Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/bioethics/oviedo-convention> [consulté 5 juin 2023].

42 Sénat. 1999, Rapport d'office parlementaire n°232, Application de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal .

- 43** vie-publique.fr, 2021, Les révisions des lois de bioéthique. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/dossier/268410-loi-bioethique-entree-en-vigueur-de-la-pma-pour-toutes> [consulté le 11 juin 2022].
- 44** Coulombel L., 2010, Les cellules souches : incertitudes scientifiques et questions éthiques face à l'attente thérapeutique. 464-479.
- 45** Chneiweiss H., 2018, The tsunami named CRISPR/Cas9.;174(7-8):487-488.
- 46** Raposo VL., 2019, The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science.; 23(3):197-199.
- 47** Pasquier L., 2020, Les enjeux du développement des tests génétiques pour un meilleur exercice de sa liberté. Médecine et philosophie, hal-02490153, 1-12
- 48** Dubly D., 2017, Les médicaments de thérapie génique : étude de la réglementation, des essais cliniques à la mise sur le marché en France, 176
- 49** WHO Expert Advisory Committee on, Developing Global Standards for Governance, and Oversight of Human Genome Editing. Human genome editing: recommendations [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030381>
- 50** Kania A, Porcino A, Vehoef MJ., 2008, Value of Qualitative Research in the Study of Massage Therapy. Int J Ther Massage Bodyw.; 1(2):6-10.
- 51** Mostert M, Bredenoord AL, Biesart MCIH, van Delden JJM., 2016 Big Data in medical research and EU data protection law: challenges to the consent or anonymise approach. Eur J Hum Genet EJHG.; 24(7):956-960.
- 52** Scollay R., 2001, Gene Therapy. Ann N Y Acad Sci.;953(1):26-30.
- 53** Senior M., 2017, After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy?.; 35(6):491-493.
- 54** Young P., 2023, Treatment to cure: Advancing AAV gene therapy manufacture.; 28(7)
- 55** Moutsatsou P, Ochs J, Schmitt RH, Hewitt CJ, Hanga MP., 2019, Automation in cell and gene therapy manufacturing: from past to future.;41(11):1245-1253.

56 Cordier C., 2013, Insertion professionnelle et intégration des conseillers en génétique : une nouvelle coopération dans le domaine de la santé

57 CNIL, Santé, Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/sante> [consulté le 02 juin 2023]

58 Tenthpin., Patient-centric value chains for cell & gene therapy., Disponible sur: <https://tenthpin.com/pinboard/patient-centric-value-chains-for-cell-and-gene-therapy-market-create-significant-challenges-in-system-integrations> [consulté le 02 juin 2023].

Annexes

Annexe I – Guide d’entretien

	Questions	Intérêt
1	Dans quel établissement travaillez-vous ?	Identification
2	Dans quel contexte travaillez-vous en rapport avec le séquençage ?	Identification
3	Quel est votre fonction ?	Identification
4	Depuis combien de temps travaillez-vous avec le génome ?	Expérience
5	Comment percevez-vous l’arrivée du séquençage sur le marché médical ? (les biothérapies, le diagnostic...)	Perception / place
6	Quels sont les avantages à remplacer la thérapie médicamenteuse par la thérapie génique ?	Objectifs
7	Y voyez-vous des inconvénients ?	Perception
8	Comment pensez-vous que le séquençage sera perçu par les patients ?	Perception / projection
9	Voyez-vous des freins à sa mise en place sur le marché ?	Perception / projection
10	Comment pensez-vous que les applications du séquençage doivent être encadré ?	Perception / projection
11	Selon vous, quelle ampleur prendra le séquençage sur les marchés médicaux dans les 5 prochaines années / 10 prochaines années ?	Impact / projection
12	Pensez-vous que ces méthodes seront accessibles ?	Projection
13	Comment pensez-vous que l’introduction des vaccins à ARN ait impacté cela ?	Impact / perception

**Les questions d’identifications ont été placées au début de l’entretien car elles communiquent une information sur la différence de perception selon le profil : recherche, médical, durée d’exercice (distance aux études)*

Dans quel établissement travaillez-vous ?

Je suis médecin généraliste en Corse, dans cabinet médical de groupe.

Dans quel contexte travaillez-vous en rapport avec le séquençage ?

Je ne suis pas spécialiste, mais dans la profession médicale, depuis 30 ans.

Quel est votre fonction ?

Médecin généraliste résident.

Depuis combien de temps travaillez-vous avec le génome ?

J'ai suivi des patients donc l'utilisation de thérapies géniques en oncologie.

Comment percevez-vous l'arrivée du séquençage sur le marché médical ? Que ce soient les biothérapies, le diagnostic...

Je pense qu'il y a un intérêt notable pour la thérapeutique (c'est le cas des cancers pulmonaires) avec des thérapies de plus en plus ciblées, adaptées aux génomes des cellules cancéreuses. Donc plutôt de la thérapie personnalisée à ce jour. Pour l'instant je n'ai que des informations floues sur l'usage générale : ciblage cancérologique de différents cancers en oncologie, mais pas beaucoup d'informations sur le diagnostic. **Qu'entendez-vous par flou ?** C'est flou parce que je ne suis pas renseigné, ces méthodes étant ultérieures à ma sortie de faculté donc les informations que j'en ai viennent de mon intérêt personnel ou bien de ce que j'apprends via le traitement de certains de mes patients par exemple. On n'a pas beaucoup de reculs pour l'instant bien que l'utilisation de l'ARN dans la vaccination COVID est un bon début. On a aujourd'hui une rapidité d'adaptation aux différents variants.

Quels sont les avantages à remplacer la thérapie médicamenteuse par la thérapie génique ?

Sans doute un aspect ciblé et précis de la thérapeutique par rapport à l'individu vers lequel on se dirige de plus en plus. Par contre je pense que la mise en place à une durée hors de proportion, je ne pense pas que cela permette pour l'instant

l'application immédiate aux infections ou affections qui sont diagnostiquées puisque dans la cancérologie il est probable qu'on puisse utiliser la thérapie génique pour les cancers récidivant et pas initiaux, puisqu'il faut d'abord travailler sur les cellules initiales et que le temps manque par rapport aux thérapeutiques classiques.

Y voyez-vous des inconvénients ?

A part le coût, et le temps comme je le disais à l'instant, il y a le peu de reculs. C'est une avancé possible, nécessaire certainement mais à ce jour, qui a un coût monumental pour ce qu'en font les laboratoires pharmaceutiques.

Comment pensez-vous que le séquençage sera perçu par les patients ?

Toujours une grosse inquiétude. Dans une maladie comme le cancer, le recul du patient est absorbé par la dangerosité, l'inquiétude face à l'imminence de la mort peut être absorbée. Quand on voit le recours à des sciences qui n'ont rien de médical. La balance bénéfice/risque serait en faveur de l'utilisation de thérapie génique mais pour un patient lambda il y a toujours quand on parle de génome surtout de modification.....

Voyez-vous des freins à sa mise en place sur le marché ?

A part le cout, je ne vois pas L'opposition sévère de groupuscule, mais ça sera soumis au vote si ça ne la déjà était fait par des comités, le gouvernement. Il faut aussi une prudence observationnelle.

Comme les maladies sont liées à des anomalies génomiques ou protéomiques qu'on pourrait corriger, mais pour les maladies rares il y a un problème de production en nombre pour une maladie au faible retentissement mondiale qui va nécessiter une thérapie induite pour un patient ou une centaine de patients mondiaux mais pour l'hôpital qui met ça en place ça serait trop cher. Les bénéfices seraient scientifiques et humains.

Comment pensez-vous que les applications du séquençage doivent être encadré ?

Chine : chimère singe homme. Il y a des différences internationales dans les conduites et la culture. L'utilisation devrait être encadrées par la loi déjà mais selon les pays, les décideurs ne sont pas les mêmes. Je pense que mem si en France

l'utilisation est encadrée et que ce n'est pas le cas dans d'autre pays, cela ne serait pas une raison pour freiner cette découverte. Ne pas continuer la recherche serait dommage, et dépasser les bornes serait dommageable. C'est difficile de se positionner sans recul. J'ignore encore beaucoup de chose, par exemple les cours d'oncologie et le ciblage génétique doit être enseigné complètement différemment à la faculté de médecine aujourd'hui.

Selon vous, quelle ampleur prendra le séquençage sur les marchés médicaux dans les 5 prochaines années/ 10 ?

Je me demande comment ça va se présenter comme traitement. Le séquençage ne pourra pas être fait au lit du patient, donc pour les médecins de campagne, mais dans des établissements hospitaliers ou des laboratoires. Je pense que les médecins généralistes comme moi seront plus spectateur que décideurs.

Pensez-vous que ces méthodes seront accessibles ?

Peu accessible. Vivant dans un désert médical (Corse) je sais que ce ne sera pas accessible d'ici par exemple. Dès qu'on doit faire un geste médical technique on doit faire appel aux établissements hospitaliers du « continent ». Ce sera pareil pour les zones reculées, rurales qui n'ont pas accès aux Centres Universitaires Hospitaliers (CHU). Et je ne pense pas que cela ne sera surement pas pour le plus grand nombre.

Comment pensez-vous que l'introduction des vaccins à ARN ait impacté cela ?

Je pense que ça peut changer la perception des patients. L'AstraZeneca qui a donné des problèmes de thrombose plus que les vaccins à ARN, a participé à cela.

La population a peut-être commencé à faire une différence entre ARNm et ADN, ainsi que ADN personnel et vecteur. Pfizer reste aujourd'hui le plus efficace, avec le moins d'effets indésirables, cela a au moins permis d'atténuer la mauvaise image de l'ARN et des thérapies géniques.

Dans quel établissement travaillez-vous ?

Au centre hospitalier de Lille – depuis 2 ans

Dans quel contexte travaillez-vous en rapport avec le séquençage ?

Diagnostique surtout, thérapie, ce sont des connaissances plus spécialisées, qui souvent sont adaptés en fonction des hôpitaux.

Quel est votre fonction ?

Etudiante en 6e année de médecine

Depuis combien de temps travaillez-vous avec le génome ?

Depuis la 3e année surtout, donc 3 ans.

Comment percevez-vous l'arrivée du séquençage sur le marché médical ?

La médecine est en constant progrès, le séquençage peut être aujourd'hui ce que fut à une époque les thérapies ciblées, les antibiotiques, etc... si la médecine ne se renouvèle pas mais que les problèmes de santé oui, cela ne fonctionnera pas. On parle aussi de personnalisation partout, y compris en médecine, on cible les bons traitements pour les candidats et vice-versa. Pour moi c'est presque inévitable comme prochaines étapes du développement médical, puisqu'on est déjà dedans. On a plusieurs fois vu de beaux progrès. Ça peut paraître cruel de dire ça mais cela pourrait aussi être une économie de santé. Soigner et découvrir des maladies tôt chez des fœtus qui découle sur une IMG ou IVG, cela peut éviter des coûts à long termes sur des bébés sévèrement handicapés, comme en thérapeutique on pourrait éviter des mesures d'arrêts des soins pour les patients. C'est vrai que cela aura un coût mais je vois cela comme un investissement de la même manière qu'on achète des scanners et des IRM.

Quels sont les avantages à remplacer la thérapie médicamenteuse par la thérapie génique ?

Il y a donc le coté économique, si on corrige l'origine de la maladie plutôt que de soigner les symptômes à long termes ; la personnalisation ...

On pourrait peut-être éviter des effets secondaires, indésirables et des résistances par rapport à d'autres thérapies, comme une sorte de sauvegarde du capital santé.

Y voyez-vous des inconvénients ?

Le coût à un instant T, l'investissement dont je parlais. Pousser à l'extrême on pourrait voir des mésusages, de l'eugénisme. Il y aurait peut-être une inégalité de distribution de ces traitements si tous les centres hospitaliers ne sont pas équipés, alignés avec les inégalités de ressources. Deux patients atteints de la même maladie pourraient ne pas recevoir le même traitement en fonction de s'ils vivent dans une grande ville ou à la campagne.

Comment pensez-vous que le séquençage sera perçu par les patients ?

Je crois que ce sera bien accueilli dans certaines pathologies, ou dans certaines grandes entités comme les tumeurs mortelles par exemple. Après ce sera comme tout, les médicaments, les vaccins... il y aura des irréductibles, qui s'y opposeront et qui se poseront toujours des questions. C'est aussi notre rôle de médecins d'informer en étant clair et loyal mais j'espère que la population en général sera positive au vu des bénéfices sur certaines pathologies plus que sur d'autres.

Voyez-vous des freins à sa mise en place sur le marché ?

Comme je disais avec l'eugénisme, il faut que ce soit encadré, contrôlé et prévoir les inégalités. En termes de régulation cela passera forcément par des tas d'instances. L'opinion publique pourra être un frein de lui-même.

Comment pensez-vous que les applications du séquençage doivent être encadré ?

Il faut des lois, et des comités d'éthique. On a de la chance en France d'avoir pas mal d'institution d'éthique, de morale, de philosophie. Il faut autre chose que la loi parce qu'on parle de l'avenir d'un être humain. Pourquoi pas des associations de patients mais des gens qui y ont déjà eu affaires plutôt que des gens qui n'y connaissent rien. Mais je vois surtout les débordements. Les inégalités de ressources des patients serait un sujet pour le comité d'éthique d'ailleurs.

Selon vous, quelle ampleur prendra le séquençage sur les marchés médicaux dans les 5 prochaines années/ 10 ?

5 ans, c'est court. Peut-être que dans les 10 prochaines années on verra plusieurs traitements. La recherche médicale a tendance à s'accélérer. J'imagine que on les trouvera d'abord dans les centres très spécialisés. Par exemple avec les prothèses 3D, on a commencé par travailler sur des prothèses de poignets, puis d'autres membres du corps et maintenant sur des prothèses vasculaires et d'autres endoprothèses. On verra par exemple la thérapie génique sur des pathologies rares puis, petit à petit, pourquoi pas remplacer des traitements médicamenteux si le prix est accessible et que l'efficacité est meilleure.

Pensez-vous que ces méthodes seront accessibles ?

Je crains les problèmes d'inégalités de distributions plus que les problèmes de coûts qui pourraient être réglés par l'industrialisation.

Comment pensez-vous que l'introduction des vaccins à ARN ait impacté cela ?

Je pense qu'il y a un impact positif globalement, avec beaucoup de vulgarisation scientifique et d'explications. La population arrive petit à petit... La médecine peut être quelque chose de très sombre pour certaines personnes, elles ne se font pas beaucoup soigner jusqu'à un âge extrême parfois et le côtoie que très peu. On a pu montrer qu'on avait une grosse communauté scientifique qui œuvrait pour le bien commun.

Dans quel établissement travaillez-vous ?

Au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Dans quel contexte travaillez-vous en rapport avec le séquençage ?

En tant qu'étudiant à la faculté de médecine, dans les stages aux centre hospitalier, mais pas énormément : diagnostiques (précoce, pré-implantatoire) et dépistages. Surtout pendant les cours. L'exemple auquel je pense est celui du séquençage de tumeurs pour des thérapie appropriée.

Quel est votre fonction ?

Je suis étudiant en 6e année de médecine

Depuis combien de temps travaillez-vous avec le génome ?

Ça fait 6 ans que j'étudie la médecine, mais on en parle plus en pédiatrie, gynécologie et oncologie donc depuis 3 ans.

Comment percevez-vous l'arrivée du séquençage sur le marché médical ?

Je pense qu'on va faire pas mal de chose, ça ouvre des portes, c'est un « bon progrès ». Pour moi c'est un truc d'avenir. Je ne sais pas depuis combien de temps ça se fait à l'hôpital en pratique, ce n'est pas encore très répandu mais il y a des choses sympas à faire avec : diagnostique, traitements ciblés ; mais c'est comme tout, ça va avoir un prix conséquent. On va vers de la médecine personnalisée et de précision.

Quels sont les avantages à remplacer la thérapie médicamenteuse par la thérapie génique ?

Ce sera plus précis, adaptés à chaque patient. On a déjà des maladies où l'on doit faire des phénotypages et séquençages pour adapter les traitements sur une variation génétique qui peut être importante : en oncologie, un patient peut être sauvé par une dose, et un autre mourir de la même dose. Il y a donc une notion d'efficience et efficacité.

Y voyez-vous des inconvénients ?

Je pense qu'aujourd'hui le séquençage et la thérapie génique ça coute cher par rapport à la thérapie médicamenteuse et qu'on n'est pas encore capable d'utiliser toutes les données qu'on récupère. Je pense que les bénéfices sont plus faibles que les coûts dans pas mal d'indications, mais avec mes connaissances actuelles.

Comment pensez-vous que le séquençage sera perçu par les patients ?

Je pense que ce sera plutôt bien accueilli. Les avancées partagées dans les médias sont présentées comme novatrices, et que le public sera plutôt content d'avoir des choses personnalisées et poussés mais il y aura des conséquences : si on fait un séquençage pour telle raison et qu'on découvre par hasard à côté un gène qui prévaut à certaine maladie, ça pourrait faire paniquer certaines personnes. Je pense qu'on va découvrir qu'on ne cherche et pas et on se demandera quoi faire de cette information.

Ça dépendra des gens, si on parle de modifier l'ADN, il y aura peut-être plus de gens opposés que ce que les irréductibles nous ont habitués. Il y a des gens déjà septiques quand on parle de médicaments, il y aura des pour, des contres, et de la peur.

Voyez-vous des freins à sa mise en place sur le marché ?

Il faut répondre aux questions sur l'information : est ce qu'on dit tout au gens ? Si on cherche une anomalie et qu'on en trouve 30, qu'est ce qu'on fait des 29 ? Comment protège t'on l'information ?

Ces décisions éthiques devraient être discutés avec des professionnels. Il y aura sûrement des associations de patients qui y ont peut-être déjà réfléchis et qui ont des avis à prendre en compte également.

Comment pensez-vous que les applications du séquençage doivent être encadré ?

En médecine c'est dur de mettre des lois strictes ou fermés, les situations sont toujours particulières et doivent pouvoir être évalués (RCP cancérologie). Il faut légiférer, mais la loi ne pourra pas tout encadrée, il faut trouver un moyen de pouvoir discuter quand la loi ne sera pas assez claire.

Selon vous, quelle ampleur prendra le séquençage sur les marchés médicaux dans les 5 prochaines années/ 10 ?

C'est un peu dur, je n'ai pas vraiment conscience de la vitesse des choses, mais j'ai l'impression que quand des grandes découvertes ont lieu comme ça, le train de la recherche s'accélère et donne des découvertes exponentielles après. On a commencé par des médicaments de thérapie génique, progressivement puis une nouvelle avancée secoue encore les choses, et les MTG sont acceptés, etc ...

Pensez-vous que ces méthodes seront accessibles ?

Séquencer le génome de tout le patient peut être cher. Avant ça l'était vraiment, mais le prix a beaucoup baissé et il pourrait venir à baisser encore. Plus la technique s'ouvrira plus ça sera accessible ; mais la médecine n'est déjà pas la même dans tous les pays du monde, et même dans un seul pays.

Comment pensez-vous que l'introduction des vaccins à ARN ait impacté cela ?

Honnêtement je pense que 95% des gens ne connaissent pas le sujet, même après avoir vu un reportage. Moi-même en médecine je ne suis pas capable de donner tous les problèmes d'un vaccin à ARN. C'est difficile de comprendre pourquoi ces gens réagissent comme ça mais au moins l'idée a été introduite à grande échelle.

Dans quel établissement travaillez-vous ?

Je suis veilleur à l'Institut Européen de l'innovation et de la technologie (EIIT)

Dans quel contexte travaillez-vous en rapport avec le séquençage ?

Dans mes études principalement, en PACES puis dans les études de biologies.

Quel est votre fonction ?

La veille que je fais s'oriente autour de l'expertise que j'ai acquise pendant mes études : Master 1 neurosciences, biologie cellulaire et physiologique, puis master 2 en veille stratégique, intelligence et innovation.

Depuis combien de temps travaillez-vous avec le génome ?

Pendant mes 5 années d'études principalement. J'en entends parfois parler dans des news sur l'industrie pharmaceutique, ça rentre dans mon secteur, mais à petite dose, c'est assez rare.

Comment percevez-vous l'arrivée du séquençage sur le marché médical ?

Comme quelque chose de positif ; pour un esprit profane c'est encore assez lointain mais d'ici 5 à 10 ans je pense que ce sera bien implémenté et cela pourra donner lieu à des innovations de marché. Je pense que c'est une réelle technologie dont le monde médical dans son ensemble a besoin.

Quels sont les avantages à remplacer la thérapie médicamenteuse par la thérapie génique ?

Au niveau des patients, je pense que les thérapies médicamenteuses peuvent donner lieu à des dépendances qui peuvent être mal gérées à long terme par les patients. Leur attitude peut changer et des résistances, ainsi que des effets secondaires divers que cela pourrait éviter.

Dans le cadre des maladies génétiques on peut préciser des traitements pour des maladies peu connues, on se dirige vers une médecine spécifique et personnalisée plutôt que généralisée. On pourra traiter des cas plus restreints, des maladies plus rares pour lesquelles on n'a pas encore de traitement médicamenteux par exemple.

Un traitement génétique pourrait être permanent et donc beaucoup moins long alors qu'un traitement médicamenteux peut n'être que symptomatique, en termes de durée de traitement

Y voyez-vous des inconvénients ?

Le point principal qui me vient c'est l'éthique. Pour définir les limites, il faut établir des comités d'éthique. Si on ne décide pas où on doit s'arrêter cela pourrait devenir dangereux. S'il n'y a pas d'éthique qui encadre, de règles de bioéthique, le public « profane » pourrait prendre peur également, ce qui serait justifié.

Le problème d'une médecine spécifique c'est qu'elle est souvent plus onéreuse bien que le coût des séquençages ait drastiquement diminué. Donc si on arrive à des niveaux d'entendement correct en termes de coût, cela sera beaucoup plus intéressant.

Ensuite il y aurait des variations interindividuelles concernant le niveau de connaissance qu'un patient veut savoir sur son terrain génétique. Cela devrait être établi au cas par cas peut être. Par exemple, j'aimerais le savoir, mais cela influencerait la façon de vivre de n'importe qui donc ça devrait rester un choix. Certains patients ne pourraient pas le supporter et les conséquences pourraient être psychologique.

Comment pensez-vous que le séquençage sera perçu par les patients ?

Je pense que pendant les premières d'année, comme dès l'avènement de toute nouvelle technologie, dans un premier temps les gens ne l'accepteront pas, pendant les 5 – 10 premières années, mais le pourcentage de rejet diminuera petit à petit.

Cela changerait selon les pays. Les Français sont connus pour être en opposition. Le développement de l'information sera très important, il y aura des fakes news, si des personnalités se présente en faveur ou contre cette technologie sera importants. De nos jours on a 4 milliards de personnes connectés, il faudra donc faire attention à l'information d'autant plus. Les gens prendront peur fasse à la désinformation.

Quand CRISP Cas9 a été utilisé en Chine sur des humains, cela a été médiatisé et peut inciter à la peur.

Voyez-vous des freins à sa mise en place sur le marché ?

Déjà je pense que l'implémentation doit être rapide. Les technologies sont les bienvenues quand nous voyons ce qui nous attend : plus de pandémie, etc...

Les coûts vont freiner, aussi en termes de développement Recherche et Développement, en France il me semble qu'on est à 2% du PIB. C'est très différent selon le pays, la recherche n'a pas la même vitesse partout. Il faudra réfléchir au partage de cette information.

La cybersécurité est le point le plus important pour moi. Le cybercrime est la 3e économie mondiale, et le marché pharmaceutique est incroyablement riche en données sensibles.

Comment pensez-vous que les applications du séquençage doivent être encadré ?

La cybersécurité d'abord, la responsabilité peut aller au labo ou les grosses entreprises, on est sûr du BigData. Il faudrait des centres pharmaceutiques et des centres de cybersécurité attirés presque. Les données sont sensibles et doivent absolument être protégées des mésusages.

L'encadrement doit être une collaboration entre les lois, la bioéthique, la cybersécurité et autre.

Il faut déterminer qui sont les propriétaires des données, par où elles passent.

Selon vous, quelle ampleur prendra le séquençage sur les marchés médicaux dans les 5 prochaines années/ 10 ?

Je pense que d'ici 5 ans, on verra des changements majeurs : le monde post-covid par exemple. La numérisation des entreprises, les choses qui se font à distance habituent à la technologie. Le séquençage étant une technologie d'avenir, je pense que cela fait partie de l'industrie pharmaceutique 4.0 et que c'est inévitable.

Pensez-vous que ces méthodes seront accessibles ?

Oui, mais avec une différence géographique, d'abord dans les pays riches, occidentaux avant d'être plus généralisé. Quand c'est spécifique le prix augmente mais vu les grandes avancées dans le domaine, les coûts et les temps qui diminuent ainsi que la compétition pourrait également faire baisser le prix.

Cela commencera sûrement par les maladies rares puisque c'était le but premier des technologies, puis s'étendre doucement à d'autres pathologies plus communes, mais plutôt dans 10-20 ans.

Comment pensez-vous que l'introduction des vaccins à ARN ait impacté cela ?

Je pense que les gens n'ont pas pris conscience de ce qui s'est vraiment passé : des risques et de l'avancé qu'on vient de faire, mais aussi qu'une grande partie n'est pas très intéressée.

Amalia GARRIC

LE SEQUENCAGE DU GENOME : DES APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES AUX TRAITEMENT DE DEMAIN

Le **séquençage** du génome et les **thérapies géniques** ont secoué le marché pharmaceutique. En apportant un nouveau niveau d'information, le séquençage a permis de développer des nouvelles pistes de traitements pour certaines maladies. Cependant, **l'implémentation** sur le marché des nouvelles technologies soulève de nombreuses questions de **bioéthiques** et s'accompagne d'un cadre juridique et réglementaire strict en conséquence. La médecine devient personnalisée et plus précise, transformant la relation médecin-patient. Dans un contexte où l'information est diffusée rapidement sur internet, il est plus que jamais important d'assurer une communication claire et éclairée aux **patients**. Ce mémoire a pour objectif pour comprendre les **enjeux** de la thérapie génique et de fournir les clés pour réussir la transition des thérapies médicamenteuses vers une thérapie génétique.

Mots-clés : séquençage, thérapie génique, bioéthique, implémentation, patients, enjeux

GENOME SEQUENCING: FROM DIAGNOSTICAL APPLICATIONS TO TOMORROW'S TREATMENTS

Genome **sequencing** and **gene therapies** have shaken up the pharmaceutical market. By providing a new level of information, sequencing has made it possible to develop new approaches of treatments for some diseases. However, the **implementation** on the market of new technologies raises many **bioethical** issues and is followed by a strict legal and regulatory framework. Medicine is becoming personalized and more precise, transforming the doctor-patient relationship. In a context where information is spread rapidly on the Internet, it is more important than ever to ensure clear and informed communication with **patients**. This thesis aims to understand the challenges of gene therapy and to provide the keys to a successful transition from drug therapy to gene therapy.

Key words : sequencing, gene therapy, implementation, bioethics, patients, challenges