

Éditorial

Une dimension de plus en plus individualisée du rapport bénéfice/risque

Hervé Chneiweiss

► C'est la rentrée ! Vos poches sont un peu vides mais votre tête certainement pleine des images ensoleillées de quelques jours de congés parsemés de quelques écoles d'été et des colloques saisonniers. Pourrons-nous vraiment vous pardonner d'avoir oublié sous le parasol ou dans l'avion le numéro de *Médecine/Sciences* de juin/juillet ? Nous n'acceptons pas cette excuse pour le retard de vos réactions sur notre blog (www.medecinesciences.org) où nous espérons vos commentaires sur les effets pour le moins non univoques de la dépistologie [1]. Il n'est pas trop tard, d'autant que l'actualité récente nous encourage à poursuivre cette réflexion sur le rapport bénéfice/risque des nouveaux actes à vocation médicale auxquels nous incitent une facilité technique... qui coûte cher. Par exemple, l'absence d'avantage avéré du dépistage du cancer de la prostate [2], tout particulièrement avec la méthode de dosage des PSA (2,7 millions de tests annuels en France).

Chaque nouveau numéro de *M/S* vient illustrer à sa façon la profonde mutation que vit aujourd'hui la santé en relation avec les nouvelles connaissances acquises dans les domaines de la prévention, du diagnostic précoce et de la médecine régénérative. Dans un monde toujours plus globalisé, l'analyse du rapport risque/bénéfice pour chaque individu devient la règle. Elle bouleverse notre approche scientifique comme la régulation économique des stratégies de soins. Elle fait émerger de nouveaux risques de fragmentation sociale : stigmatisation de populations à risque, santé à deux vitesses selon la capacité d'accès aux techniques de soins et à leur financement, apparition de nouveaux monopoles sur la connaissance. Elle nous oblige également à lutter sans cesse contre la facilité d'un « toujours plus technique », objet de consommation séduisant d'un libéralisme ambiant jouant à merveille du « mourir jeune, le plus tard possible », expression du besoin des individus de se vivre jeunes et beaux jusqu'au dernier instant.

Au-delà d'un simple ajustement technique, c'est à un changement de paradigme médical que nous assistons. C'est particulièrement le cas avec les derniers développements dans le domaine de la vaccination préventive, un domaine dont notre récent numéro d'avril 2007 rapportait par ailleurs les multiples facettes nouvelles. De façon presque simultanée était annoncés en France l'arrêt de l'obligation de vaccination par le BCG et le remboursement de la vaccination préventive

contre les HPV (*human papillomavirus*) associés au cancer du col de l'utérus. Dans les deux cas, nous assistons au passage d'une stratégie collective de prévention globale d'un risque à une stratégie ciblée sur les sujets à risque, et même sur l'individu dans son rapport à un risque spécifique, avec l'obligation de vaccination contre l'hépatite pour les professionnels de santé. Le BCG était obligatoire en France depuis 1950 pour les enfants de moins de 6 ans, c'est-à-dire avant leur entrée en collectivité. Dès le début des années 1990, la faible protection offerte par le BCG contre la tuberculose, de l'ordre de 50 %, avait été critiquée, mais la disparition des formes graves (miliaire, méningite) plaidait en faveur de son utilité. Il est vrai également que l'incidence de la maladie était passée de 60/100 000 en 1972 à 9/100 000 en 2005 (5 374 cas déclarés en France et tout de même 900 décès). L'Académie Nationale de Médecine en 2005 préconisait une focalisation sur les 100 000 nourrissons à risque élevé, de façon à diminuer le nombre de gestes médicaux (750 000 naissances chaque année en France) et le nombre d'incidents bénins de type adénite (0,5 % des cas). En novembre 2006, la Société Française de Santé Publique concluait également une série d'auditions publiques en constatant la possibilité de définir une population à risque (âge, précarité, promiscuité, naissance à l'étranger, en particulier) et en recommandant l'arrêt de la vaccination systématique. Inversement, et sur les mêmes arguments, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), dans son avis 92 [3] mettait en garde contre le risque de stigmatisation associé à la notion de « population à risque ». La Haute Autorité de Santé tranchait récemment sur ce point en soulignant que plusieurs pays européens, dont le Royaume-Uni, les pays scandinaves, l'Espagne, la Belgique ou l'Italie réservaient déjà la vaccination aux populations à risque. La chose est donc entendue et c'est une grande page de l'aventure de la médecine préventive qui se tourne, obligeant à une vigilance accrue du corps médical sur le dépistage précoce et le traitement efficace de la tuberculose elle-même, car le risque de recrudescence de la maladie, en particulier chez l'enfant, a été observé chez nos voisins ayant opté pour l'arrêt de la vaccination systématique, par exemple la Suède.

Autre population à risque et nouvelle stratégie ciblée, la France rejoint le Canada, les États-Unis et l'Allemagne dans

la prévention du cancer du col de l'utérus par la vaccination contre le papillomavirus. Recommandé à l'âge de 14 ans, et jusqu'à 25 ans en l'absence de rapports sexuels non protégés, le vaccin était déjà disponible mais, en l'absence de prise en charge par la Sécurité Sociale, son coût supérieur à 500 euros en limitait l'usage. La décision de remboursement met fin à cette anomalie au regard des résultats très concluant des études (voir la brève de Fanny Lanterrier dans ce numéro) [4]. Notons que les vaccins actuellement disponibles n'immunisent que contre les souches 16 et 18, responsables de 70 % des cancers du col (3 300 cas annuels en France) et les souches 6 et 11 responsables de verrues génitales. Si l'efficacité est prouvée, la durée de protection n'est pas connue. Et il va de soi que la vaccination devra s'accompagner d'une information soulignant les limites du vaccin, et la nécessité de poursuivre les mesures de protection contre toutes les autres infections sexuellement transmissibles et en particulier le virus VIH. Cette nouvelle stratégie ciblée devrait toutefois se garder de quelques incohérences dommageables. La vaccination antitétanique par exemple, obligatoire mais assez mal faite chez les jeunes, n'est pas correctement suivie au cours de la vie, en particulier lorsqu'arrive l'âge de la retraite et du jardinage intensif.

Cette nouvelle stratégie individualisée de la santé ne se limite pas à la prévention. Nous assistons parallèlement aux premiers succès cliniques humains de thérapies cellulaires. Des résultats très spectaculaires, avec une excellente tolérance, semblent avoir été obtenus dans l'incontinence urinaire en utilisant une stratégie d'autogreffe de fibroblastes et de cellules musculaires [5, 6]. Une quarantaine d'Autrichiennes souffrant d'incontinence grave ont subi un prélèvement au niveau de l'avant-bras suivi de la purification des cellules musculaires satellites et de leur réinjection au niveau du sphincter urétral ; chez 90 % des femmes traitées, on notait un retour à la continence sans nécessité de protection, à un an.

Devant ces progrès, devant ce questionnement incessant que nous avons sur nos pratiques et sur nos résultats, il est souvent cruel de constater la défiance d'une partie de la société, et du coup des décideurs politiques, face à la recherche scientifique. Et le dernier rapport du Comité consultatif européen pour la recherche (EURAB) [7, 8] n'est pas là pour nous rassurer. Pour ce comité européen d'éthique, « communiquer les accomplissements de la science n'est pas suffisant et peut même s'avérer conflictuel ».

Le rapport propose que les « chercheurs essaient d'envisager leurs travaux d'un point de vue sociétal, d'impliquer d'autres parties prenantes, et de tenir davantage compte des préoccupations du public à l'égard de leur travail ». Le rapport souligne que « si les chercheurs ne sont pas à l'écoute des inquiétudes du public, exprimées par exemple par l'intermédiaire de parties prenantes et d'acteurs sociétaux, leurs résultats pourraient s'avérer peu clairs d'un point sociétal, et mettre en danger toute innovation potentielle pouvant être développée ». EURAB suggère

un engagement de la Commission européenne pour valoriser les aspects de la carrière des scientifiques consacrés au dialogue avec la société, volet de l'activité d'un chercheur aujourd'hui au mieux ignoré, au pire ayant même des conséquences négatives. EURAB souligne également l'intérêt du programme « Capacités » du septième programme-cadre qui encourage un rapprochement entre acteurs sociétaux et chercheurs.

La question de la « vie synthétique » alimentera-t-elle la prochaine polémique de ces délicats rapports entre science et société ? M/S a inauguré en mai 2007 une série d'articles qui seront consacrés au sujet [9]. Craig Venter y travaille manifestement et il a de la suite dans les idées ! Cela est vrai pour son travail scientifique comme pour sa quête incessante de brevetabilité du vivant. Il s'y attelle aujourd'hui en revenant à son premier amour, *Mycoplasma genitalium* et ses 470 gènes. Après avoir inactivé un à un chacun de ces gènes [10], l'équipe du *minimal bacterial genome* est arrivée à la conclusion que 381 suffisent. Restait à les transférer dans l'enveloppe leur permettant de s'exprimer et de survivre. Transfert que vient également de réussir l'équipe de Venter [11] en utilisant le génome de *Mycoplasma mycoides* et comme receveur *Mycoplasma capricolum*. L'objectif est de créer un organisme minimal producteur d'hydrogène ou d'éthanol : la vie synthétique au service des énergies renouvelables. Le nouveau Rockefeller doit donc protéger son usine microscopique. Ce qu'il a fait via le brevet 20070122826 déposé à l'Office américain des brevets (USPTO) qui voit la naissance de « Synthia ». Ce que nous avons appris grâce à la vigilance d'ETC, une ONG canadienne spécialisée dans la bioéthique. Ce brevet présente les problèmes caractéristiques de la brevetabilité des gènes, un domaine initié par le même Craig Venter en 1991 lorsqu'il tenta d'obtenir des milliers de brevets sur les séquences EST, ce qui lui aurait permis de détenir des droits sur l'ensemble des génomes, y compris humain [12]. Dans le cas du génome minimal, le brevet demande la protection sur toute méthode de production d'éthanol ou d'hydrogène par un micro-organisme artificiel. De plus, le brevet décrit les 381 gènes nécessaires comme les 89 qui ne le sont pas... et réclame des droits sur tous, couvrant de fait leur utilisation de quelque manière qu'elle soit et pour tout usage y compris hors du champ de la production de substrats énergétiques.

C'est faire fi un peu vite du principe d'évolution qui existe au cœur du vivant. C'est adhérer à un déterminisme dur qui ne devrait plus avoir cours. Pour mémoire, le médicament a longtemps été exclu du champ de la brevetabilité. Il s'est agi d'abord de ne pas accorder un label de qualité à une substance aux effets insuffisamment démontrés. Après la Seconde Guerre mondiale, et malgré l'émergence de la médecine fondée sur les preuves, le médicament dut encore attendre les années 1960 pour faire l'objet de brevet de produit. C'est bien que la définition chimique en tant que telle, même accompagnée de la description complète du mode de production, acquiert un

caractère particulier à partir de l'instant où la substance ainsi décrite est administrée à un corps vivant. Admettons qu'il existe déjà ici un basculement d'un monde déterministe où la formule chimique prédit une couleur, une solubilité ou une dureté, toutes dimensions reproductibles et invariantes, vers un monde probabiliste, où l'interaction avec la matière vivante modifie le produit et ses effets attendus. La connaissance de la formule chimique ne suffit plus à décrire complètement le produit comme le souhaiterait par définition le brevet.

C'est également cette absence de déterminisme qui a conduit à toutes les interrogations sur la brevetabilité des gènes qui ne peuvent être réduits à un alignement chimique de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'arrangement de l'ADN en un gène lui confère des propriétés de plasticité et de multifonctionnalité qui s'exprimeront de façon spécifique dans l'environnement particulier dans lequel ce gène est placé et en fonction de l'histoire singulière de cet environnement. Cet indéterminisme fait tout le questionnement scientifique actuel sur les organismes génétiquement modifiés et toute la difficulté de mise au point de la thérapie génique. Encore devons nous reconnaître que nous avons longtemps vécu sur la croyance déterministe qu'il suffisait de remplacer un gène malade par un gène sain pour que l'affection issue du premier soit guérie par le second. Au grenier du Grand Horloger de l'univers, nous avons dû ranger notre vision simplement mécaniste du vivant. Mais l'idée de remplacer les pièces endommagées par des pièces de rechange ne nous a pas totalement abandonnés.

Comment dans ces conditions accorder un droit de propriété si particulier comme le brevet, un monopole d'exclusion sur des propriétés inconnues ? Accepter un monopole de produit sur les gènes « inutiles » de *Mycoplasma*, ce n'est pas seulement stériliser l'accès à la connaissance sur un grand nombre de potentialités et d'applications encore inconnues de ces gènes, c'est refuser la dimension probabiliste liée à l'histoire et au devenir de tout organisme vivant. Accorder une propriété sur un produit parfaitement décrit, pourquoi pas ? Accorder un brevet de procédé pour reconnaître l'augmentation de probabilité de succès d'une orientation de la cellule vers son phéno-

type utile, pourquoi pas ? Mais accorder une propriété comme brevet de produit sur une inutilité ? Cela ne serait pas breveter la connaissance, comme en fut accusée à juste titre la brevetabilité sur les séquences géniques, mais franchir une nouvelle étape de l'appropriation du monde naturel en brevetant cette fois l'ignorance. ♦

A dimension more and more individualized of the benefit/risk balance

H. Chneiweiss

Plasticité gliale, UMR-S 752 Inserm/Paris Descartes/CHSA,
Centre Paul Broca, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.


Herve.Chneiweiss@broca.inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Dab W. Éléments de dépiologie. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 640-3.
2. Gignon M, Braillon A, Chaine FX, et al. *Can J Publ Health* 2007 ; 98 : 212-6.
3. CCNE. Avis n° 092 sur le dépistage de la tuberculose et la vaccination par le BCG. <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>
4. Lanterrier F. Vaccination anti-HPV contre les cancers utérins. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 713.
5. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 2179-86.
6. Novara G, Artibani W. Myoblasts and fibroblasts in stress urinary incontinence. *Lancet* 2007 ; 369 : 2139-40.
7. http://ec.europa.eu/research/eurab/index_en.html
8. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_075668
9. Peccoud J, Coulombel L. Une compétition de biologie synthétique, ou comment créer l'« Eau d'E. coli » et des nano-barbies. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 551-2.
10. Glass JI, Assad-Garcia N, Alperovich N, et al. Essential genes of a minimal bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 425-30.
11. Lartigue C, Glass JI, Alperovich N, et al. Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science* 2007 ; 28 juin online.
12. Chneiweiss H. Dans les grandes plaines de la génomique. Épisode 1 : le marché de la double hélice. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 500-4.

TIRÉS À PART

H. Chneiweiss




Tarifs d'abonnement M/S - 2007

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 678 dans ce numéro de m/s





> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois, avec les articles de référence de M/S

Chaque jour, sur www.medicinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement pour M/S - 2007

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK

2, rue Troyon

92316 Sèvres Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Tarifs Canada-USA-Mexique :

Contactez

Médecine/Sciences

500, rue Sherbrooke Ouest,
bureau 800, Montréal, Québec H3A 3C6, Canada
medecine.sciences@bellnet.ca

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

Particuliers

Papier + Électronique
Électronique seul

Institutions

Papier + Électronique
Électronique seul

Étudiants*

Papier + Électronique
Électronique seul

Enseignants*

Papier + Électronique
Électronique seul

France	<input type="checkbox"/> 168 €	<input type="checkbox"/> 118 €	<input type="checkbox"/> 375 €	<input type="checkbox"/> 235 €	<input type="checkbox"/> 365 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 62 €	<input type="checkbox"/> 112 €	<input type="checkbox"/> 86 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 118 €	<input type="checkbox"/> 455 €	<input type="checkbox"/> 235 €	<input type="checkbox"/> 433 €	<input type="checkbox"/> 112 €	<input type="checkbox"/> 62 €	<input type="checkbox"/> 168 €	<input type="checkbox"/> 86 €

* Joindre un justificatif