

Madame Patricia PATERLINI-BRECHOT
Faculté de médecine
Hôpital Necker-Enfants malades
156 rue de Vaugirard
75730 Paris

Boulogne, le 13 juin 2007

Madame le Professeur,

Vous avez demandé à l'INCa un avis relatif aux conditions de mise en œuvre par la société Metagenex du test ISET oncologie.

Je suis informé par ailleurs des démarches qui ont été entreprises auprès du Comité Consultatif National d'Éthique et du comité d'éthique de l'INSERM, ainsi que des réserves expresses émises par l'INSERM relatives aux conditions d'exploitation de la licence de brevet détenu conjointement par INSERM-Transfert, l'AP-HP et l'Université Paris 5.

Ce dossier appelle de ma part les observations suivantes :

Si les questions industrielles et les relations entre les actionnaires et les responsables managériaux et scientifiques de la société Metagenex ne peuvent concerner l'Institut National du Cancer, la méthodologie et les conditions pratiques de validation scientifique du test me paraissent, en l'état, notoirement insuffisantes. En effet, même si les tests biologiques ne sont pas sujets à autorisation au même titre que les médicaments, leur mise en œuvre, en routine, auprès des patients ne peut sérieusement être réalisée sans que des étapes de validation scientifique préalables aient été réalisées avec succès, aient démontré l'utilité médicale du test, et aient mis en évidence des conditions de réalisation acceptables pour la sécurité des patients.

En l'occurrence, ces étapes recouvrent tout d'abord l'évaluation expérimentale de la fonctionnalité du test (preuve de concept), étape semble-t-il réalisée au vu des publications existantes.

Elles recouvrent ensuite la validation du test en clinique, dans le cadre d'une étude contrôlée à minima, ce qui ne semble pas avoir été réalisé, ou tout au moins pas réalisé dans des conditions expérimentales acceptables.

Elles recouvrent enfin l'évaluation du service médical rendu par le test, de son coût et de ses conditions de mise en œuvre, des impacts sur les processus de prise en charge et sur le patient lui-même, puisqu'il s'agit d'un test de dépistage. Cette phase évaluative, qui sera évidemment nécessaire si les promoteurs du test sollicitent une prise en charge par l'assurance maladie, n'a semble-t-il pas été réalisée non plus.

A ce stade, le test en question ne constitue donc qu'une innovation potentielle en phase d'étude, et en aucun cas un instrument validé. **En l'état, il m'apparaît que les seules conditions acceptables par l'Institut National du Cancer de mise en œuvre du test ISET sont**

celles d'une étude clinique contrôlée, à visée évaluative, réalisée dans des conditions et un environnement adapté. Bien entendu, le test doit primitivement et impérativement être validé pour la détection de récurrence avant même d'envisager une éventuelle évaluation en dépistage primaire.

Concernant les conditions de mise en œuvre du test par un laboratoire en ville, auprès de patients adressés par des médecins eux-mêmes informés par courrier simple, il m'apparaît que ces conditions sont pour le moins surprenantes de la part d'une société qui prétend conduire à son terme une valorisation industrielle réussie. Les réactions de médecins, de patients et du propriétaire des brevets qui a décidé de suspendre *sine die* la licence d'exploitation du test me semblent dans ce contexte compréhensibles. En effet, il me paraît scientifiquement, déontologiquement et éthiquement condamnable de mettre en œuvre un test de *dépistage d'une récurrence possible de cancer* alors que ce test n'a pas été validé, en dehors d'un essai clinique contrôlé, et dans un environnement extra-hospitalier probablement inadapté. Compte tenu des enjeux médicaux de prise en charge d'une récurrence éventuelle et de l'impact pour le patient d'une évaluation positive, le risque non évalué de faux positifs et de faux négatifs devrait conduire tout professionnel de santé à une extrême prudence dans l'utilisation d'un tel test.

En l'occurrence, il me semble que, au-delà des conditions d'expérimentation cliniques déjà évoquées, **la mise en œuvre d'un tel test dans un but évaluatif devrait être confiée à une ou plusieurs équipes ayant l'expérience de la recherche, disposant, probablement en milieu hospitalier, des conditions techniques et des avis médicaux complémentaires nécessaires, et après information préalable et éclairée du patient.** Bien entendu, dans ce contexte, l'adressage de patients par des médecins qui ne seraient pas directement impliqués dans le projet de recherche est à éviter absolument.

Enfin, j'attire l'attention, concernant un test faisant appel à une observation microscopique par professionnel anatomo-pathologiste, sur l'importance extrême de la formation préalable à la lecture du test : les risques d'interprétation erronée liée au lecteur sont ici bien connus. Dans une première phase, une double lecture pourrait être utile.

En conclusion, il semble qu'une certaine précipitation ait prévalu à la mise en œuvre du test ISET, alors même qu'il apparaît potentiellement très intéressant en cancérologie. Cette précipitation pourrait compromettre l'avenir d'un tel test et donc l'intérêt des patients, puisqu'il est parfaitement clair que l'Institut National du Cancer ne pourra, en l'état des informations disponibles, donner de recommandation positive, et même, comme cela a été dit, déconseiller sa mise en œuvre hors d'un protocole clinique évaluatif conforme aux critères scientifiques habituels.

Je vous prie d'agréer, Madame le Professeur, l'expression de mes sincères salutations.

Dominique Maraninchi
Président

Copie : C. Bréchet (INSERM), S. Feliot (Université Paris V), F. Ghrenassia (AP-HP)