

**Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie
et de la Santé**

Avis n° 99

**"à propos d'un test (ISET-Oncologie) visant à détecter dans le
sang des cellules tumorales circulantes"**

Membres du groupe de travail :

Olivier Abel

Annick Alpérovitch

Jean-Claude Ameisen

Roger-Pol Droit

Alain Fischer

Patrick Gaudray

Claude Kordon (coordonnateur)

Haïm Korsia

Pierre Le Coz

Martine Loizeau

Jacqueline Mandelbaum

Christian de Rouffignac

Philippe Rouvillois

Maxime Seligmann

Alain-Gérard Slama

Claude Sureau

Personnalités auditionnées :

- le 29 juin 2007 le Professeur Patrizia Paterlini-Bréchet
- le 5 juillet 2007 au CCNE le professeur Cayre, le Docteur Wechsler et Monsieur David Znaty de la Société Metagenex
- et le jeudi 6 septembre 2007 au CCNE le professeur Cayre, le Docteur Wechsler et Monsieur David Znaty de la Société Metagenex et les Docteurs Jean-Claude et Laurent Zerat du laboratoire Lavergne

Le CCNE a été saisi par le Professeur Patrizia Paterlini-Bréchet, co-fondatrice de la société Metagenex, des modalités de validation et de mise sur le marché d'un dispositif visant à détecter la présence de cellules cancéreuses dans le sang circulant.

Cette saisine a été aussi adressée au Comité d'Ethique de l'INSERM (ERMES) qui a rendu un rapport en date du 28 août 2007¹, l'INSERM étant lui-même partie prenante au brevet avec l'AP-HP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), l'Université Descartes (Paris V) et l'inventeur.

Compte tenu de la nature du litige qui oppose les parties sur la répartition de leurs responsabilités et de leurs droits contractuels respectifs dans la validation et l'exploitation du brevet concernant ce dispositif, le CCNE a estimé qu'il ne relevait que marginalement de sa compétence, le problème étant essentiellement d'ordre juridique et soumis à un jugement par un tribunal. Il a donc considéré qu'il ne lui revenait pas de prendre position sur un cas particulier.

Le CCNE souhaite néanmoins à cette occasion donner un avis de portée plus générale sur les seules incidences éthiques de la mise sur le marché et de la réalisation de tests biologiques ou cytologiques. En effet ces tests sont susceptibles, s'ils sont insuffisamment validés de fournir des résultats difficiles à interpréter et qui pourraient comporter des conséquences éventuellement délétères pour la santé psychique² et physique des sujets testés s'ils étaient étendus au dépistage³.

1

http://www.inserm.fr/fr/inserm/organisation/comites/ermes/att00002074/avis_ermes_28_08.pdf

² Santé psychique au sens d'une inquiétude suscitée sans confirmation ou infirmation possible.

³ Le dispositif visé par la saisine permet, grâce à une méthode de filtration d'un échantillon de quelques millilitres de sang à travers des pores de diamètre défini, d'isoler un très petit nombre de cellules dont la taille est supérieure à celle des populations cellulaires normales, puis de les analyser. Ce dispositif a été baptisé ISET-Oncologie (Isolation by Size of Epithelial Tumor cells, le terme Oncologie se référant à la pathologie qu'il est censé détecter). Le dispositif ne fournit pas directement le diagnostic, la caractérisation des cellules

La généralisation prévisible des inventions et des brevets concernant ou permettant - comme dans le cas de la technique faisant l'objet du projet ISET-Oncologie - des tests biologiques ou cytologiques, peut laisser craindre que les ambiguïtés d'interprétation des droits et des devoirs des contractants ne se multiplient dans un proche avenir. Le problème posé par la saisine soulève donc une question plus générale: les agences de santé ne devraient-elles pas être chargées d'évaluer, non seulement la sécurité des médicaments mis sur le marché, mais aussi la fiabilité des tests diagnostiques qui contribueront à déterminer l'opportunité de leur prescription? Compte tenu de ces ambiguïtés d'interprétation, le CCNE se propose de préciser dans quelles conditions de nouveaux tests devraient, d'une manière générale pouvoir être considérés comme fiables, et de présenter quelques recommandations pour en limiter les risques (étant entendu qu'une partie de ces considérations ne s'applique pas au cas particulier du procédé ISET qui ne représente pas un test en lui-même mais seulement un outil permettant d'en accroître la sensibilité).

1 La validation des tests. Celle-ci implique la démonstration de la reproductibilité des résultats, les déterminations de sa sensibilité et de sa spécificité. En particulier, la corrélation des résultats du test avec les données cliniques doit être clairement établie par des études ad hoc. (A noter que la corrélation peut être statistique sur une population, ce qui n'est pas une situation exceptionnelle. Dans ce cas, une analyse approfondie est requise afin de déterminer l'intérêt du test pour un individu concerné). Dans les relations parfois ambiguës qui mènent de la recherche au soin, et dans le cas particulier des tests cytologiques, les recherches visant à valider un test ne peuvent effacer l'incertitude intrinsèque à toute pratique médicale, mais ont principalement pour but de la maintenir dans des limites acceptables. Une telle validation est absolument indispensable afin d'éviter des résultats à l'interprétation douteuse et donc de conduire à des diagnostics erronés par excès ou par défaut, et à la prescription d'un traitement inapproprié ou à l'inverse à un geste d'abstention alors qu'un traitement aurait été nécessaire. Sa mise sur le marché sans validation pourrait présenter un risque important pour la santé publique, et devrait logiquement être soumise à l'évaluation d'une agence en charge des questions de santé telle que L'AFSSAPS, la HAS, ou

éventuellement isolées doit être faite par un cytopathologiste qui engage sa responsabilité. La machine ne fait pas le diagnostic, elle ne fait que le rendre possible. Cette détection ouvrirait des perspectives d'identification plus précoce de certains cancers métastatiques. L'appareil de filtration permet aussi la détection de cellules fœtales circulant dans le sang maternel. Des applications de diagnostic prénatal sont attendues : diagnostic de maladies chromosomiques (trisomie 21) et génétiques (mucoviscidose)

l'Agence de Biomédecine. Elle devrait pouvoir donner son avis au même titre qu'elle le donne avant la mise à disposition d'un médicament. Dans l'attente de cet avis, l'Agence pourrait au moins faire savoir qu'elle n'a pas homologué le test ou qu'elle ne l'a pas examiné.

2 Un diagnostic s'inscrit généralement dans la perspective d'une décision médicale, qu'il s'agisse d'une intervention à visée curative ou d'une abstention thérapeutique. L'instauration d'un clivage entre diagnostic et traitement est donc le plus souvent artificielle. Ethiquement, il est inacceptable de se réfugier dans le simple concept thérapeutique, pour donner un avis, sans prendre en compte la spécificité et la sensibilité d'un procédé diagnostique qui engage le traitement.

Cette question de la mise à disposition publique d'un test diagnostique non validé ne doit pas se limiter à la seule question du remboursement public. Ceci pose la question de la liberté de prescription d'un médecin ou celle de toute personne recourant à l'autoprescription ou à Internet pour l'usage de ces procédés. Il est vrai que circulent actuellement nombre de techniques diagnostiques non validées sans le moindre regard des agences de sécurité sanitaire, au nom justement de cette liberté et de l'absence de financement public. Mais cette situation n'est pas tolérable en termes de protection de la santé quand elle concerne une maladie grave⁴.

3 L'évaluation requise pour valider un tel test pose en elle-même une question éthique majeure. En effet, si des malades atteints de cancer peuvent consentir à cette recherche dans la mesure où l'encadrement oncologique très rigoureux qui l'accompagne leur donne le sentiment d'être associés à la recherche contre une maladie grave, il n'en est pas de même pour la population générale. Comment consentir à une recherche dont les résultats s'ils sont révélés et positifs risquent de mettre les personnes elles-mêmes, et leur médecin, dans une situation d'incertitude majeure ? Que faire des résultats ? Seul le temps (éventuellement plusieurs années ou dizaines d'années) apportera une réponse à la signification médicale réelle de la présence de ces cellules. On voit ici les difficultés éthiques d'une telle recherche même si la recherche sur des sujets indemnes ou malades est déjà bien encadrée avec la loi Huriet de 1988 et sa révision de 2004. Il est évident que dans ce domaine actuellement il s'agit d'une recherche et non, de soin. Le malade doit en être averti. L'utilisation en dépistage est donc actuellement prématurée et soulèverait des problèmes éthiques majeurs.

⁴ Certes, la définition d'une maladie grave est difficile. Il y a cependant une différence considérable entre des tests mesurant par exemple un état inflammatoire par des examens de protéines qui n'ont jamais été validés, et des tests identifiant un cancer

4 Toutes ces questions éthiques liées aux politiques de dépistage systématique se posent avec de plus en plus d'acuité qu'il s'agisse d'un test génétique, de l'existence de cellules fœtales anormales chez la mère, de marqueurs tumoraux dénués de spécificité, d'imagerie de plus en plus perfectionnée, toutes questions qui risquent de prendre de l'ampleur avec le développement automatisé et l'émergence des nanotechnologies. Les tests cytologiques ne doivent donc s'inscrire qu'exceptionnellement dans une politique de dépistage systématique.

5 L'encouragement à la création de structures mixtes, public/privé qui dynamisent incontestablement la recherche est un objectif légitime. Mais la valorisation économique ne doit pas prendre le pas sur la valorisation en termes de santé et doit donc être soumise au droit de regard d'une autorité indépendante, comme par exemple la HAS ou l'AFSSAPS.

6 Ces structures mixtes public/privé peuvent également poser un second ordre de questions éthiques liées à la nature du contrôle qu'un inventeur a le droit ou le devoir d'exercer sur l'usage ou, le cas échéant, le mésusage du produit de ses inventions. Il apparaît évident que l'inventeur d'un brevet peut identifier des risques ou des effets pervers possibles liés à la mise en œuvre de son invention. Dans cette situation, l'inventeur et le gestionnaire de l'invention partagent des responsabilités qui doivent être clairement définies pour ne pas créer de conflit d'intérêt majeur. Un tel conflit peut exister d'emblée, s'il y a implication financière personnelle de l'inventeur détenteur d'un brevet dans le développement du brevet dont il est co-détenteur, que ce soit à travers un risque imprévu ou un effet pervers susceptibles d'en affecter les retombées financières, ou par la sous-estimation d'un tel risque en vue d'en préserver la rentabilité, mais au prix d'une atteinte à l'éthique. On voit ainsi les limites de l'implication financière de l'inventeur qui devrait déléguer toutes ses responsabilités de gestion à des personnes indépendantes. Cette dissociation entre les retombées financières liées à la possession d'un brevet et la gestion du brevet lui-même, ne doit cependant pas empêcher la création de start-up. Simplement, les responsabilités de chacun, inventeur et gestionnaire, doivent être clairement établies, comme d'ailleurs le prévoit la loi de 1999 sur l'innovation dans son article 25.2 (cf. annexe 1) et la loi du 18 avril 2006 pour la recherche dans son article 17 (cf annexe 2). En outre, l'inventeur ne doit avoir aucune responsabilité de gestion ni de négociation économique ou commerciale. Son implication est régie par un contrat de consultant dont les termes sont approuvés par une commission de déontologie de l'organisme auquel il appartient. En revanche, il peut participer à un conseil scientifique et médical de la société. Le CCNE

souhaite ici rappeler l'importance éthique de soumettre de tels conflits d'intérêt à des instances comme la HAS ou l'AFSSAPS.

Recommandations

En conséquence, le CCNE recommande :

- que l'évaluation par une autorité de santé (HAS, AFSSAPS ou Agence de la Biomédecine) demeure un préalable indispensable à la commercialisation de tout test/procédé à but diagnostique, indépendamment de ses conditions de remboursement ; l'absence d'évaluation de ou des applications médicales de l'invention devrait faire l'objet d'une mention obligatoire portée à la connaissance du public ;
- qu'au cas où il apparaîtrait difficile, pour des raisons juridiques, d'exercer un contrôle sur des tests non encore homologués et non remboursés par la Sécurité Sociale, mais susceptibles d'être commercialisés librement, l'Agence indépendante prévoit au moins l'obligation d'insérer à l'usage essentiellement de la personne qui va subir le test (et pas seulement dans la notice du produit (comme cela se pratique pour d'autres produits en vente libre mais présentant des risques pour la santé) une mise en garde explicite précisant que le test concerné ne remplit pas toutes les conditions d'évaluation et de validation nécessaires à une interprétation fiable des résultats qu'il permet éventuellement d'obtenir, et ne peut donc faire l'objet d'aucune garantie de la part des autorités sanitaires ;
- que la distinction recherche et soin soit clairement identifiée, en particulier par les associations de malades⁵, afin d'éviter le surgissement de techniques dont le sens serait imposé par le seul fait de leur existence plutôt que par leur finalité. La mise au point d'un outil technique n'est pas une fin en soi, indépendante de l'usage qui en sera fait. Autrement dit, ne pas réfléchir à l'usage qui sera fait d'un résultat fût-il positif ou négatif d'un test diagnostique est une dérive contemporaine source de difficultés croissantes. Ce n'est pas à la technique de dicter son usage. D'où l'importance de la présence de structures compétentes, indépendantes du gestionnaire, de l'utilisateur,

⁵ Dans la perspective de promouvoir une information capable de dissiper les risques de confusion entre tests exploratoires et tests validés, les associations de patients devront être des interlocuteurs privilégiés. A la condition de bénéficier d'une communication de données précises sur la nature des tests diffusés sur le marché, elles pourront efficacement exercer leur rôle de vigilance et de relais de l'information auprès du public.

de l'Institut de recherche, de l'inventeur, des patients eux-mêmes telles qu'elles existent actuellement (HAS, AFSSAPS ou Agence de la Biomédecine), pour fonder la confiance dans l'usage des biotechnologies ;

- que les auteurs d'une invention à finalité biomédicale informent les utilisateurs le cas échéant, que leur usage relève encore d'une démarche de recherche et ne sera pas véritablement validé tant que les résultats d'une évaluation indépendante n'auront pas été apportés et rendus publics ;
- que les conflits d'intérêt entre inventeurs et actionnaires soient clairement identifiés et exprimés. La gestion de l'entreprise doit être indépendante des inventeurs-actionnaires afin de libérer ces derniers de toute suspicion de prise d'intérêt ambiguë (comme l'indique déjà la loi sur l'innovation de 1999 qui indique que l'inventeur-actionnaire ne peut faire partie de la structure de gestion de la société, même si la limite de 15% dans la loi de 1999 a été remplacée par la limite de 49% du capital dans la loi de 2006) ;
- Qu'en fin de compte les personnes auxquelles le test sera proposé soient réellement averties des incertitudes qui demeureront sur la signification réelle de la présence d'une ou plusieurs cellules tumorales circulantes. Cette information doit être délivrée par le prescripteur, conscient qu'une pratique de dépistage pose des questions radicalement différentes d'une pratique de contrôle.

Jeu di 13 septembre 2007

Annexe 1

Loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, article 25.2

« Art. 25-2. - Les fonctionnaires mentionnés au premier alinéa de l'article 25-1 peuvent être autorisés, pendant une période de cinq ans renouvelable, à apporter leur concours scientifique à une entreprise qui assure, en exécution d'un contrat conclu avec une personne publique ou une entreprise publique, la valorisation des travaux de recherche qu'ils ont réalisés dans l'exercice de leurs fonctions.

« Les conditions dans lesquelles le fonctionnaire intéressé apporte son concours scientifique à l'entreprise sont définies par une convention conclue entre l'entreprise et la personne publique ou l'entreprise publique mentionnée au premier alinéa. Elles doivent être compatibles avec le plein exercice par le fonctionnaire de son emploi public.

« Le fonctionnaire peut également être autorisé à détenir une participation dans le capital social de l'entreprise, dans la limite de 15 %, sous réserve qu'au cours des cinq années précédentes il n'ait pas, en qualité de fonctionnaire ou d'agent public, exercé un contrôle sur cette entreprise ou participé à l'élaboration ou à la passation de contrats et conventions conclus entre l'entreprise et le service public de la recherche.

« Le fonctionnaire ne peut participer à l'élaboration ni à la passation des contrats et conventions conclus entre l'entreprise et le service public de la recherche. Il ne peut, au sein de l'entreprise, exercer des fonctions de dirigeant ni être placé dans une situation hiérarchique.

« L'autorité dont relève le fonctionnaire est tenue informée des revenus qu'il perçoit à raison de sa participation au capital de l'entreprise, des cessions de titres auxquelles il procède ainsi que des compléments de rémunérations, dans la limite d'un plafond fixé par décret, prévus, le cas échéant, par la convention mentionnée au deuxième alinéa.

« La commission mentionnée au troisième alinéa de l'article 25-1 est tenue informée pendant la durée de l'autorisation et durant cinq ans à compter de son expiration ou de son retrait des contrats et conventions conclus entre l'entreprise et le service public de la recherche. Si elle estime que ces informations font apparaître une atteinte aux intérêts matériels et moraux du service public de la recherche, la commission en saisit le ministre dont dépend la personne publique intéressée.

« L'autorisation est délivrée et renouvelée par l'autorité dont relève le fonctionnaire après avis de la commission mentionnée au troisième alinéa de l'article 25-1 dans les conditions prévues par les troisième à sixième alinéas

de cet article . Elle est retirée ou non renouvelée si les conditions qui avaient permis sa délivrance ne sont plus réunies ou si le fonctionnaire méconnaît les dispositions du présent article. Dans ce cas, le fonctionnaire dispose, pour céder ses droits sociaux, d'un délai d'un an au terme duquel il ne peut plus conserver directement ou indirectement un intérêt quelconque dans l'entreprise. Il ne peut poursuivre son activité dans l'entreprise que dans les conditions prévues au dernier alinéa de l'article 25-1.»

Annexe 2

LOI de programme n° 2006-450 du 18 avril 2006 pour la recherche

Article 17

Le chapitre III du titre Ier du livre IV du code de la recherche est ainsi modifié :

1° L'article L. 413-1 est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Le contrat mentionné au premier alinéa est conclu dans un délai fixé par décret. À défaut, l'autorisation donnée à l'agent devient caduque. » ;

2° Dans la seconde phrase du dernier alinéa de l'article L. 413-6, les mots : « dans la limite de 15 % » sont remplacés par les mots : « dans la limite de 49 % du capital donnant droit au maximum à 49 % des droits de vote » ;

3° Après le premier alinéa de l'article L. 413-8, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Le contrat mentionné au premier alinéa est conclu dans un délai fixé par décret. À défaut, l'autorisation donnée à l'agent devient caduque. » ;

4° Dans le premier alinéa de l'article L. 413-9, les mots : « dans la limite de 15 % » sont remplacés par les mots : « lors de la création de celle-ci ou ultérieurement, dans la limite de 49 % du capital donnant droit au maximum à 49 % des droits de vote » ;

5° Les deux premières phrases de l'article L. 413-11 sont remplacées par trois phrases ainsi rédigées :

« L'autorisation est délivrée par l'autorité dont relève le fonctionnaire après avis de la commission mentionnée au premier alinéa de l'article L. 413-3, dans

les conditions prévues par ce même article. Le renouvellement intervient après avis de la même commission si les conditions établies au moment de la délivrance de l'autorisation ont évolué depuis la date de l'autorisation. L'autorisation est retirée ou non renouvelée si les conditions qui avaient permis sa délivrance ne sont plus réunies ou si le fonctionnaire méconnaît les dispositions de la présente section. » ;

6° La deuxième phrase du premier alinéa de l'article L. 413-12 est ainsi rédigée :

« Leur participation dans le capital social de l'entreprise ne peut excéder 20 % de celui-ci ni donner droit à plus de 20 % des droits de vote. » ;

7° Les deux premières phrases de l'article L. 413-14 sont remplacées par trois phrases ainsi rédigées :

« L'autorisation est accordée par l'autorité dont relève le fonctionnaire après avis de la commission mentionnée au premier alinéa de l'article L. 413-3, dans les conditions prévues à ce même article. Le renouvellement intervient après avis de la même commission si les conditions établies au moment de la délivrance de l'autorisation ont évolué depuis la date de l'autorisation. L'autorisation est retirée ou non renouvelée si les conditions qui avaient permis sa délivrance ne sont plus réunies ou si le fonctionnaire méconnaît les dispositions de la présente section. »