

# LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE : LE POINT DE VUE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

*EXPECTATIONS OF PERSONALIZED MEDICINE IN PUBLIC HEALTH: THE POINT OF VIEW OF THE FRENCH AGENCY DE LA BIOMÉDECINE*

Par **Emmanuelle PRADA BORDENAVE\***

**TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE**

## RÉSUMÉ

L'Agence de la biomédecine est un établissement public créé par la loi de bioéthique de 2004. C'est au travers du prisme des certaines de ses missions qu'est abordée la question de la médecine personnalisée. La greffe d'organe dont l'appariement immunologique est nécessaire entre donneur et receveur est par essence un « bon médicament, pour la bonne personne au bon moment ». Qu'elle soit autologue ou allogénique, la greffe de cellule nécessite de prendre en compte le patient et sa maladie pour individualiser le traitement. Enfin l'examen des caractéristiques génétique quelle que soit la situation est une médecine personnalisée. Dans tous ces domaines, c'est en mettant l'individu au centre des préoccupations des acteurs de soins et des décideurs en santé publique que l'on pourra développer une véritable médecine personnalisée de qualité et éthique.

\* Directrice générale 2008-2014.

## MOTS-CLÉS

Agence de la biomédecine, Médecine personnalisée, Greffe d'organes et de tissus, Tests génétiques.

## SUMMARY

*The French Agence de la biomédecine is a public organization established by the law of Bioethics in 2004. Personalized medicine is therefore analyzed in the context of the Agency's missions conferred by the law. Organ and tissue transplantation, which requires a good immunological matching of the donor and the recipient, is by definition “the right treatment for the right person at the right time”. Be they autologous or allogeneic, cell transplantations also require a good immunological matching of the donor and the recipient and take into account the patients and their condition in order to personalize the treatment. Finally, whatever the circumstances, genetic testing constitutes a personalized medicine. In all cases, it is by*



*placing the individual in the centre of physicians and public health professionals' concerns that ethical and quality personalized medicine will be developed.*

## KEYWORDS

*Agence de la biomédecine, Personalized medicine, Organ and tissue transplant, Genetic testing.*

L'Agence de la biomédecine est une agence nationale créée par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Constituée sous la forme d'un établissement public à caractère administratif, elle est placée sous la tutelle du Directeur général de la santé. L'Agence exerce ses missions dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle met tout en œuvre pour que chaque malade et chaque donneur reçoivent les soins et l'attention dont ils ont besoin dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité.

Dans la plupart de ses domaines de compétence, l'Agence est amenée à favoriser une « médecine personnalisée ».

### I. LE DOMAINE DU PRÉLÈVEMENT ET DE LA GREFFE D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES

Dans le domaine du prélèvement et de la greffe, la pratique de la médecine personnalisée est ancienne, d'une certaine manière cette pratique avait commencé avant même que le concept soit clairement énoncé. En effet, la « médecine personnalisée » au sens de « le bon médicament, pour la bonne personne », trouve particulièrement à s'appliquer dans le domaine des greffes : compte tenu des exigences de notre système immunitaire, le greffon doit avoir des caractéristiques biologiques aussi proches que possible de celles du patient.

#### A. La greffe d'organes et de tissus

On sait aujourd'hui greffer plusieurs organes : rein, foie, cœur, poumons, intestin... et plusieurs tissus : cornées, artères, os... Les progrès de la chirurgie, de l'immunosuppression, les campagnes en faveur du don d'organes, ont permis un développement considérable de ces techniques. En ce qui concerne les organes, ces dernières années, la hausse a été de + 50% entre 2000 et 2010. Toutefois le nombre de malades

en attente d'un organe a également augmenté en raison notamment de la possibilité de greffer des patients plus âgés, toujours plus nombreux compte-tenu de l'augmentation des maladies chroniques. La situation se caractérise donc par un écart entre le nombre de patients en attente (en vertu de la loi tous sont inscrits sur une liste nationale d'attente tenue par l'Agence) et le nombre de greffons disponibles. En 2012, par exemple, 17 000 personnes ont été en attente d'un organe alors que 5 000 greffes ont été réalisées, écart important qui va d'ailleurs en augmentant. Dans ces conditions, le choix du greffon pour tel ou tel patient est un acte crucial. Il s'agit bien d'une médecine personnalisée car il est indispensable d'apparier avec le plus grand soin le greffon au receveur pour que cette « ressource rare » que sont les greffons donnés soit utilisée au mieux. Tel est le rôle des « scores » d'attribution qui sont des algorithmes qui combinent les caractéristiques du donneur et du receveur potentiel pour réaliser le meilleur appariement possible. Ces scores accordent une place importante à l'appariement selon le groupe sanguin, le système immunitaire (HLA), l'âge. Dans tous ces éléments, l'optimisation de l'appariement améliore considérablement la durée de vie du greffon et le résultat de la greffe pour le patient. L'équité amène parfois à atténuer cette personnalisation. D'une part, le score doit tenir compte de la durée d'attente, le poids de celle-ci dans l'attribution du greffon est important. D'autre part, et d'une certaine manière à l'inverse, l'urgence vitale donnera à un malade, quelle que soit sa durée d'attente, une priorité pour l'attribution d'un greffon qui sera peut-être moins bien apparié. Il est intéressant toutefois de relever un cas où, au contraire, la priorité est donnée pour permettre l'appariement presque parfait. Il s'agit de la priorité donnée à certains patients dits « hyperimmunisés » qui ont développé des anticorps contre de très nombreux donneurs potentiel et dont la chance de recevoir un greffon compatible est extrêmement faible : statistiquement un ou deux donneurs par an ; pour ces patients, si un greffon qui leur correspond presque exactement était disponible, il leur serait attribué par priorité.

La situation est différente pour les tissus où la pénurie est moins prononcée (voire, en matière de cornées, n'existe pas) et où il n'a pas été mis en place de score d'attribution.

#### B. La greffe de cellules

La greffe de cellules connaît deux modèles : le modèle « autologue » où l'on greffe au patient ses propres cellules et le modèle « allogénique » où les cellules proviennent d'une autre personne qui peut appartenir au cercle familial (on parle alors de greffe intrafamiliale) ou qui peut être un donneur inscrit sur un registre international de donneurs volontaires. Ces deux modèles sont actuellement l'objet de recherches pour

le développement de ce que certains appellent la « médecine régénérative ».

Le modèle autologue est issu de la technique déjà ancienne de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce traitement est utilisé dans certains cas de cancer pour faire redémarrer l'organisme du patient après une chimiothérapie et permettre de sortir plus rapidement de la période d'aplasie où le patient privé de ses défenses immunitaires est très vulnérable. Dans cette technique, les cellules ne sont pas utilisées comme un traitement mais comme un support à la chimiothérapie. Dans un autre domaine, on réalise cette fois de véritables greffes avec des cellules du patient : il s'agit du traitement des grands brûlés dont certaines cellules de peau prélevées dans des zones épargnées sont recueillies puis mises en culture pour obtenir la production d'un nouvel épiderme qui pourra ensuite être greffé sur le patient. Cette production prend néanmoins plusieurs semaines et quand l'étendue des brûlures est très importante, il faut avoir recours à une solution temporaire différente, standardisée pour permettre la reconstitution d'une barrière cutanée et la réalisation des échanges entre l'organisme et l'oxygène.

Plus récemment, certains ont pensé que des cellules de l'organisme d'un patient pourraient être utilisées pour le soigner et régénérer certains organes ou certaines fonctions devenus déficients. Actuellement la recherche poursuit plusieurs pistes : soit utiliser des cellules conservées lorsque le patient était jeune et indemne de pathologies, soit utiliser des cellules saines prélevées sur le patient déjà malade et faire évoluer ces cellules en culture, voire les faire régresser au stade de pluripotence (IPS) puis les reprogrammer dans un autre type cellulaire pour leur permettre de remplir une fonction de réparation d'autres cellules qui sont, elles, malades. Ces deux démarches sont exclusivement du domaine de la recherche, quelques essais cliniques étant en cours mais la plupart des études étant des études précliniques.

L'avantage de la démarche autologue est que la médecine est strictement personnalisée puisque l'on utilise les propres cellules du patient. Il n'y a en particulier pas de risque de réaction immunitaire. Néanmoins cet avantage peut se muer en inconveniant car l'expérience montre que les cellules des différents patients sont plus ou moins aptes à se multiplier en culture. Pour certaines personnes on obtiendra une importante quantité de cellules alors que pour d'autres, la quantité risque d'être extrêmement limitée. En outre le coût de cette démarche est extrêmement élevé puisque la mise en culture, avec toutes les étapes de sécurisation, doit être réalisée pour chaque patient. Enfin, cette mise en culture nécessite du temps dont on ne dispose pas toujours : par exemple dans le traitement des grands brûlés, où la greffe de peau est, comme on l'a dit, une technique maîtrisée, la mise en culture des cellules de peau d'un patient nécessite au

moins trois semaines avant d'obtenir suffisamment de peau pour couvrir le cas échéant des brûlures importantes ; pendant ce délai, il est indispensable de recourir à d'autres solutions qui sont, elles, standardisées. Le modèle allogénique est largement pratiqué aujourd'hui pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques qui sont le traitement de certaines maladies mortelles du sang, notamment les leucémies. Les cellules sont soit prélevées sur un donneur qui peut être un frère ou une soeur géno-identique (statistiquement on a une chance sur quatre d'en trouver un dans la fratrie), voire, dans certaines expériences pilotes une personne de la famille un peu moins compatible dite « haplo-identique, ou bien un donneur volontaire inscrit sur un registre dont le système immunitaire doit être identique à celui du patient soit contenues dans une unité de sang placentaire inscrite sur un registre, unité prélevée au moment de la naissance à travers le cordon ombilical et pour laquelle les exigences de compatibilité sont un petit peu moins fortes car les cellules sont naïves et provoquent moins de réaction de rejet. Les fichiers de donneurs et d'unités de sang placentaire sont interconnectés au niveau mondial et la recherche s'effectue parmi plus de 21 millions de donneurs et près de 800 000 unités de sang placentaire pour trouver le greffon qui correspondra exactement au patient. La personnalisation est une condition impérative de la réussite de ces greffes.

Pour d'autres pathologies, un certain nombre de recherches se sont orientées vers la fabrication de lignées cellulaires à partir de donneurs présentant des caractéristiques immunitaires fréquentes ; ces lignées déjà préparées en laboratoire et dirigées dans différents types cellulaires pourraient être utilisées pour de la thérapie régénératrice. On s'éloigne de la médecine personnalisée à proprement parler et la prise de traitements immunosuppresseurs serait sans doute nécessaire. Il s'agit plutôt de thérapie ciblée. Néanmoins cette piste est très prometteuse car elle est beaucoup moins coûteuse que celle de la préparation à façon pour chaque patient, elle permet de disposer de lignées cellulaires de qualité standard, et elle est enfin immédiatement utilisable. Cette piste vers une médecine ciblée de « régénération » ou de « réparation » cellulaire est donc à envisager avec beaucoup d'attention ; outre la validation scientifique de sa pertinence, il faudra être vigilant sur deux points essentiels : le consentement du donneur de cellules et la nécessité du traitement immunosuppresseur.

## II. LE DOMAINE DE LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE CONSTITUTIONNELLE

L'Agence de la biomédecine est compétente dans le domaine de la génétique médicale constitutionnelle,



**TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE**

c'est-à-dire l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne, héritées de ses parents ou acquises à un stade très précoce du développement embryonnaire. Ces caractéristiques sont ensuite transmissibles à la descendance. Il faut bien distinguer cette génétique constitutionnelle de la génétique somatique qui étudie les caractéristiques génétiques d'une tumeur. En effet, les tumeurs sont constituées de cellules dont l'ADN diffère de celui du patient en raison de la maladie. Les caractéristiques de la tumeur sont différentes du patrimoine génétique de la personne et ne sont pas transmissibles à la descendance. L'étude de la génétique somatique est au cœur de la prise en charge personnalisée des personnes atteintes d'un cancer mais elle n'entre pas dans le champ de compétences de l'Agence de la biomédecine.

L'examen de génétique est réalisé sur un échantillon, de sang ou de salive par exemple, prélevé sur l'individu. C'est donc un examen de biologie. Néanmoins, cet examen présente deux particularités extrêmement importantes par rapport aux autres examens de biologie : 1<sup>o</sup> son résultat est définitif ; 2<sup>o</sup> son résultat peut avoir des conséquences sur l'ensemble de la famille. Ces deux particularités expliquent l'encadrement particulier de la prescription et de la réalisation de cet examen posé par les articles 16-10 à 16-13 du code civil.

#### A. L'examen de génétique, un examen adapté à différentes situations de la personne

Pour mieux comprendre les liens entre médecine personnalisée et génétique médicale, deux notions importantes doivent être bien comprises :

1<sup>o</sup> L'homme n'est pas « tout génétique », le développement d'un homme et sa santé font interagir des facteurs génétiques propres à chaque personne et des facteurs environnementaux dans des proportions variables selon les situations et les pathologies. Ainsi il n'est pas rare que dans des familles dont les membres sont porteurs d'un gène de prédisposition à une maladie, certains développent la maladie, d'autres ne la développent pas ou bien la développent sous une forme très atténuée.

2<sup>o</sup> Il existe des anomalies génétiques mais en revanche il n'existe pas de génoype « normal » ou « parfait ». En l'état actuel des connaissances scientifiques, on considère que chaque être humain est porteur en moyenne d'une centaine de variants génétiques. Ces variants ne sont pas tous pathogènes, parfois deux variants peuvent s'équilibrer ou se neutraliser et amener ainsi à une situation « normale ». En outre les combinaisons peuvent varier selon les origines des patients et l'analyse de l'histoire familiale de chacun doit être faite avec soin avant de tirer la moindre conclusion, des résultats obtenus « en population » ne pouvant en aucun cas être simplement transposés à une analyse réalisée sur un individu.

Deux contextes différents selon l'état du patient : symptomatique vs. asymptomatique

L'examen de génétique peut être prescrit dans deux contextes totalement différents. Dans certains cas, la personne sur laquelle est réalisé l'examen présente des symptômes faisant évoquer une maladie, il s'agit d'une personne symptomatique, le test sert alors à réaliser le diagnostic de la maladie.

Dans d'autres cas, le test est réalisé sur une personne qui est apparemment en bonne santé mais dont on a des raisons, essentiellement familiales, de penser qu'elle pourrait être concernée par une maladie génétique. Quatre situations doivent être distinguées, pour lesquelles l'intérêt du test pour la personne et la suite à donner à son résultat sont différents.

##### a) Porteur sain

Un contexte familial fait soupçonner qu'une personne apparemment en bonne santé pourrait être porteuse d'une maladie et la transmettre à sa descendance. C'est par exemple le cas de maladies liées au chromosome X (hémophilie par ex.) qui s'expriment fortement chez les hommes mais peuvent être transmises par des femmes ne présentant pas de signe de la maladie. Le test va mettre / ou non en évidence l'anomalie génétique cause de la pathologie. Si l'anomalie est présente, le risque réside dans la transmission de l'anomalie à la descendance avec en association pour certains descendants le risque de développer la maladie. Pour cette personne, l'intérêt de réaliser le test est de pouvoir bénéficier de conseil génétique en cas de projet parental.

##### b) Personne pré-symptomatique

Un contexte familial fait soupçonner qu'une personne apparemment en bonne santé est susceptible d'être porteuse d'une anomalie génétique qui entraînera dans le futur, de manière certaine, l'apparition d'une maladie chez elle. On parle alors de maladie à révélation tardive. L'intérêt de ce test réside, selon les maladies, soit dans la possibilité de mesures de prévention soit, lorsqu'il n'y a aucune mesure de prévention de cette pathologie, dans l'organisation au plus tôt de la meilleure prise en charge et l'absence d'errance diagnostique lorsque la maladie se déclarera.

##### c) Personne prédisposée à une maladie

L'examen de prédisposition est également proposé à une personne apparemment en bonne santé dont on a des raisons de penser qu'elle risque de développer dans le futur une maladie. La différence avec la situation précédente est que si l'anomalie génétique est retrouvée, on pourra en déduire une forte probabilité de développer la maladie mais pas une certitude. C'est

par exemple le cas de certaines anomalies génétiques entraînant des cancers du sein qui ont été récemment médiatisées par une actrice, porteuse du gène muté et dont la mère et plusieurs femmes de la famille étaient décédées très jeunes d'un cancer du sein. Le contexte familial est extrêmement important pour déterminer la probabilité. Pour cette personne prédisposée, l'intérêt du test réside, selon les maladies, dans la possibilité de mesures de prévention ou bien de l'organisation d'une meilleure prise en charge.

#### *d) Personne susceptible de développer une maladie*

L'examen de susceptibilité met en évidence sur une personne apparemment en bonne santé un simple facteur de risque de développer une maladie. Il s'agit d'une faible probabilité de la développer. De nombreux variants génétiques, également appelés polymorphismes, sont actuellement identifiés comme ne contribuant que très légèrement à modifier un risque de maladie. Le risque est bien inférieur à celui de la prédisposition. Ainsi les tests proposés par les firmes commerciales sur internet pour des maladies fréquentes (diabète, hypertension...) et des maladies liées au vieillissement (Alzheimer, Parkinson...) sont des tests de susceptibilité qui cherchent à mettre en évidence ce type de variants. Dans tous ces cas, l'anomalie génétique n'est ni nécessaire, ni suffisante pour développer la maladie.

De la susceptibilité au diagnostic, il y a une graduation qui va du (presque) tout environnemental au (presque) tout génétique. Chaque examen présente des risques de dérive qu'il convient de prévenir en organisant au mieux pour chaque patient la prescription du test et la restitution de son résultat. Pour les tests de susceptibilité, deux risques peuvent être facilement identifiés. Le risque principal est de faire passer le résultat test : simple susceptibilité, pour un diagnostic de maladie, avec les effets extrêmement anxiogènes que cela peut entraîner. L'autre risque est, à l'inverse, de rassurer à tort une personne qui ne sera pas porteuse du variant en cause et qui sera d'une certaine façon encouragée à se détourner des mesures de prévention de base comme l'hygiène alimentaire, la prévention du tabagisme, l'activité physique... voire de se détourner des mesures de prévention sanitaire comme les consultations régulières ou les examens de dépistage. S'agissant des examens de diagnostic, le risque principal en l'absence d'encadrement médical est celui de la mauvaise gestion de l'annonce d'un résultat positif avec un éventuel impact psychologique dévastateur : ainsi les bonnes pratiques adoptées en France prévoient que, conformément à la loi, le résultat doit être rendu par le prescripteur dans le cadre d'une consultation et qu'il ne doit jamais être adressé par la poste comme celui d'une simple analyse biologique. D'ailleurs il faut rappeler qu'il n'est jamais oblige

de prendre connaissance du résultat d'un test génétique et les dispositions relatives à l'information de la parentèle qui ont été introduites dans le code de la santé publique organisent la combinaison de ce « droit de ne pas savoir » avec la nécessaire information des proches lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées (Art. L ; 1131-1-2 du CSP).

#### B. Les acteurs de l'encadrement de la génétique médicale : la volonté de développer une médecine personnalisée en génétique

De nombreux acteurs institutionnels de santé publique s'impliquent pour que le développement de la génétique médicale se fasse au bénéfice des patients et en évitant les dérives mercantiles qui ont pu être observées sur internet.

Les buts poursuivis sont :

- Assurer l'utilité clinique des examens prescrits ;
- Garantir la qualité des examens (comme il a été dit plus haut, chaque examen doit être adapté à l'histoire familiale du patient) ;
- Distinguer clairement les examens de simple susceptibilité des autres examens ;
- Garantir que les examens se font au bénéfice des personnes et non pas au bénéfice de sociétés lucratives ;
- Garantir un accès équitable à cette médecine personnalisée.

Parmi les acteurs impliqués, on peut citer : la Haute autorité de santé, le ministère de la santé (pour les textes de loi et les textes réglementaires : DGS, et pour le déploiement des outils de génétique, notamment les séquenceurs, la formation des professionnels la prise en charge des patients : DGOS), les ARS (pour la rédaction des SROS génétiques), l'INCA (qui est en charge de la génétique somatique mais qui est également impliquée par la génétique médicale dans la prévention et la prise en charge du risque de cancer), l'ANSM (les tests génétiques sont des dispositifs de diagnostic *in vitro*, c'est-à-dire des dispositifs médicaux soumis au contrôle de l'ANSM), les associations de patients (de nombreuses associations de patients existent dont beaucoup sont regroupées au sein de l'Alliance maladies rares), les sociétés savantes de professionnels (Association des cytогénéticiens de langue française, Association nationale des praticiens de génétique moléculaire...), les organismes de recherche en santé, en particulier l'INSERM avec le laboratoire ORPHANET qui a développé un site sur les maladies génétiques, l'Agence de la biomédecine.

Avec ces acteurs, l'Agence de la biomédecine a participé à plusieurs actions : élaboration de l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques (pris sur proposition conjointe de la Haute autorité de



TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

santé et de l'Agence de la biomédecine), élaboration du plan maladies rares, élaboration des schémas régionaux d'organisation des soins « génétique », implication pour favoriser le travail en réseau des laboratoires autorisés pour la génétique afin que ceux-ci développent une offre toujours plus nombreuse de tests avec une qualité croissante, agrément des praticiens de génétique, communication et information du grand public, notamment par l'ouverture d'un site internet dédié à la génétique médicale.

« L'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques. C'est pourquoi l'information, le consentement et les modalités de rendu d'un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l'étude génétique. Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et que s'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation. [...] »

Le résultat d'un examen génétique ne doit pas être directement communiqué au patient par le laboratoire de biologie médicale mais par le prescripteur. [...]

Le recours à un accompagnement psychologique doit être envisagé dans tous les cas. »  
(Arrêté du 27 mai 2013)

## CONCLUSION

C'est en remettant l'individu, qu'il soit donneur ou receveur d'organes, tissus, cellules, ou qu'il soit l'objet d'un examen de génétique au centre des préoccupations des acteurs de santé publique en charge de ces activités de biomédecine, que l'on pourra développer une médecine véritablement personnalisée. C'est une condition indispensable pour que la biomédecine de demain soit de qualité et qu'elle soit éthique. ■





# TABLE RONDE N°3 : LE DÉVELOPPEMENT DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : UNE NÉCESSAIRE ÉVOLUTION DE LA POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE ?

*Round Table N°3: The development  
of personalized medicine: a necessary  
evolution of public health policy?*

Sous la présidence de / *In the chair:*

**Mme Michèle STANTON-JEAN**

