

## Annexe 1

Un bref résumé de chaque entrevue a été cumulé. Le recueil des résumés de chaque entrevue est disponible ci-dessous.

### 29/07/2010. Cancérologie, Avicenne.

Une des difficultés à la mise en oeuvre de la médecine personnalisée est la prégnance des différences d'approche et de pratique des différents acteurs. En cancérologie, ce fossé est en partie comblé par les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Malgré tout, ces structures sont lourdes à gérer (13 RCP de cancérologie à Avicenne).

Actuellement, la médecine personnalisée en cancérologie n'est pas équivalente à une médecine individualisée, tenant compte des caractéristiques uniques du patient. On assiste plutôt à une réduction drastique de la taille des groupes de malades homogènes (par exemple, seulement 4 % des patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules expriment la protéine de fusion EML4-ALK). La vraie médecine individualisée sera possible le jour où le coût de séquençage du génome entier sera inférieur à 1000 € (environ 1500 \$ CA) et où on pourra s'appuyer sur les séquences génomiques pronostiques et prédictives constitutionnelles.

En attendant, pour la cancérologie, il faut se contenter d'approches plus modestes et tenir compte des différents biomarqueurs tumoraux et constitutionnels au fur et à mesure de leur validation. Dès maintenant, l'arrivée continue de ces biomarqueurs fait exploser les procédures protocolées classiques.

Un obstacle pratique important est l'absence de documents permettant de savoir où, par qui, comment et à quelles conditions sont dosés ces biomarqueurs à l'AP-HP et en Ile de France. Un annuaire recensant les plates-formes d'oncogénomique moléculaires et de pharmacogénomique ainsi que les examens d'immunohistochimie et de cytogénétique cancérologique serait des plus utiles.

Un autre problème est la difficulté d'accès aux molécules innovantes (disponibilité ? statut d'autorisation temporaire d'utilisation ? etc.). Là aussi, la réalisation et la publication d'un guide serait bienvenu.

Enfin, on pourrait instituer un observatoire de la médecine personnalisée chargé de recenser les études et les expériences en cours dans ce domaine. En particulier, un calcul du nombre théorique de patients pouvant bénéficier d'une application déterminée de cette approche dans un lieu donné serait également utile. L'utilisation pratique des signatures génomiques souffre du manque d'information sur leur degré de validation. L'observatoire pourrait être chargé de faire un point régulier sur cette problématique.

### 14/10/2010. Rhumatologie, Cochin.

La notion de médecine personnalisée en rhumatologie est un vieux rêve, mais il faut avouer qu'elle n'a aujourd'hui aucune application pratique dans cette discipline. Il est quasi impossible de prévoir à quel horizon cette notion deviendra opérationnelle. De ce point de vue, la rhumatologie est à des années-lumière de la cancérologie. La rhumatologie en est toujours au stade de l'approche populationnelle. Dans ce cadre, il faut de plus distinguer d'une part les maladies inflammatoires et autoimmunes chez lesquelles ont été identifiées dans les dernières décennies des dizaines de cibles moléculaires ayant conduit à l'élaboration de thérapies ciblées et d'autre part les maladies « dégénératives » et métaboliques telles que l'arthrose et l'ostéoporose pour lesquelles les progrès sont désespérément lents. Mais même dans le premier cas, on n'a pas trouvé, malgré de nombreuses tentatives, de facteurs individuels pronostiques d'une évolution ou prédictifs d'une réponse thérapeutique. La polyarthrite rhumatoïde, par exemple, est toujours considérée comme une entité homogène.

Les raisons de ce décalage de la rhumatologie par rapport à d'autres disciplines comme la cancérologie et la cardiologie sont multiples. On peut citer le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique et d'autres institutions en raison de considération socioéconomique. L'image des affections rhumatologiques est à tort reliée au vieillissement physiologique alors que la cancérologie et la cardiologie évoquent des risques vitaux touchant des individus dans la force de l'âge. Par ailleurs, des affections telles que l'arthrose et l'ostéoporose sont censées toucher des populations qui ne sont plus impliquées dans le processus de production et de ce fait moins dignes d'intérêt au plan économique.

Les incidences de la notion de médecine personnalisée sur l'organisation des structures hospitalières de la rhumatologie sont donc nulles pour l'instant et probablement pour longtemps. Ceci n'empêche pas la discipline de faire des progrès constants sur ce plan puisque, par exemple, la durée moyenne de séjour pour les connectivites est passée en dix ans de 20 à cinq jours ! Il n'empêche que la rhumatologie suit avec intérêt l'évolution de cette notion dans les autres disciplines cliniques.

### **19/10/2010. Pneumologie, Hôtel Dieu.**

La pneumologie est une discipline très diverse tant du point de vue technique (explorations fonctionnelles, endoscopie) que des pathologies explorées (immunoallergiques : asthme ; dégénératives : emphysème ; inflammatoires : bronchopneumopathie chronique obstructive ; oncologiques : cancers bronchopulmonaires ; infectieuses). Les démarches diagnostiques et thérapeutiques sont, en général, très codifiées mais les critères utilisés sont pour l'instant toujours phénotypiques. Et même dans les rares cas où il existe une cause génétique bien identifiée (par exemple, la mucoviscidose dans certaines DDB ou des déficits enzymatiques dans de rares cas d'emphysème), la thérapeutique mise en oeuvre ne se distinguera pas de celle utilisée dans le cas des pathologies spontanées.

### **26/10/2010. Dermatologie, Avicenne.**

La dermato-oncologie est le seul secteur de la dermatologie où la découverte de biomarqueurs moléculaires a abouti à une redéfinition des cadres nosologiques et donc à une approche plus personnalisée de la prise en charge des patients. Par exemple, les lymphomes cutanés ont été scindés en plusieurs dizaines d'entités. Malgré tout, ces biomarqueurs sont surtout des indicateurs de gravité et il n'y a toujours pas de biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement. Par ailleurs, les progrès thérapeutiques sont désespérément longs et les succès sont d'intensité modeste en termes de progression de survie. Par exemple, un nouvel anticorps monoclonal anti-CTLA-4 a fait gagner quelques mois de survie aux mélanomes métastatiques. En dehors de la dermato-oncologie, le psoriasis a lui été aussi scindé en sous-groupes d'évolutivité différentes mais sur des bases uniquement phénotypiques. L'accent est actuellement mis sur les comorbidités, en particulier cardiovasculaires, probablement reflet d'un syndrome inflammatoire systémique.

D'un point de vue plus général, la médecine génomique personnalisée n'est que la forme moderne de la vieille notion de terrain. Elle expliquera les différences de susceptibilité et de profil d'évolutivité et de pronostic entre patients, mais elle ne contribuera pas à la résolution de l'étiologie des maladies dermatologiques.

### **12/11/2010. Gériatrie, Charles Foix.**

Le degré de sensibilisation à la notion de médecine personnalisée est variable d'une sous-spécialité à l'autre. Il est proportionnel à celui existant dans les différentes médecines d'adultes : important en oncogériatrie, il est plus modéré en cardiogériatrie et en neurogériatrie. Par exemple, les protocoles de recherche incluant l'utilisation de la warfarine obligent à la détermination des allèles du gène CYP2C9.

Au plan de la recherche, il serait intéressant d'inclure des études génomiques dans la détermination des traits phénotypiques liés au vieillissement. La constitution de bibliothèques (CNA, cDNA, *tissue array*) devrait être systématique.

Dans le domaine de la recherche translationnelle, il y a actuellement un effort important dans l'application des dispositifs d'amélioration de la qualité de vie du sujet âgé. Pour que cette recherche ait le maximum de résultats intéressants, il faut que des contacts entre les acteurs de santé (professions médicales, associations de malades) et les inventeurs et industriels soient pris très en amont, avant même la réalisation des prototypes.

### **12/11/2010. Endocrinologie, Avicenne.**

Si l'on exclue les cancers endocriniens, la médecine génomique personnalisée a peu d'applications pour l'instant en endocrinologie. On peut citer les six formes du diabète de type 2 de l'adolescent (*maturity onset diabetes of the young* : MODY 1 – 6), les diabètes mitochondriaux, des maladies hypophysaires rares et les obésités monogéniques. La connaissance de l'étiologie moléculaire de ces maladies n'a pas débouché pour l'instant sur des thérapeutiques spécifiques. Parfois, l'intérêt peut provenir de conseils de modifications de style de vie dont la nature est guidée par l'étiologie.

Cet accent mis sur le tout génétique et moléculaire risque de faire oublier que l'approche personnalisée du patient doit tenir compte aussi de ses facteurs psychologiques, sociologiques et culturels. En tant que spécialiste de l'éducation thérapeutique, le service travaille actuellement sur l'influence de traits comportementaux comme par exemple le caractère impatient sur l'adhésion aux traitements. Les deux types de démarche ne sont pas incompatibles puisque l'impatience a en partie un déterminisme génétique.

### **29/11/2010. Hépatologie, Paul Brousse.**

Si l'on exclue les cancers hépatiques, la notion de médecine biomoléculaire personnalisée commence seulement à émerger en hépatologie. Une des premières applications a été le génotypage des hémochromatoses génétiques. La détermination des mutations du gène HFE (il y a environ 20 mutations mais deux sont très largement majoritaires) a complètement bouleversé la prise en charge de cette affection. À peu près à la même époque, le génotypage du virus HCV (génotypes 1 et 2) a permis de scinder les patients en deux groupes vis-à-vis de la durée du traitement (six vs 12 mois). De même, la détermination de variants du gène de la transthyréline a permis de distinguer deux groupes évolutifs parmi les patients souffrant de neuropathie par amyloïdose transthyrélique.

Dans le domaine de la prédiction et de la prévention d'effets indésirables, la possession de variants du gène ITPA (inosine triphosphatase) protège contre l'anémie induite par la ribavirine. Plus récemment, les études pangénomiques (GWAS : *genome wide association studies*) ont permis de distinguer les patients traités pour hépatite C en fonction de leur probabilité de réponse au traitement à l'interféron alpha suivant le génotypage du gène IL28B.

De même, un certain nombre de gènes sont associés à la plus ou moins grande sévérité de l'évolution des stéatoses non alcooliques. Un certain nombre de travaux tentent de trouver des signatures génomiques chez les transplantés hépatiques

permettant de prédire leur besoin en immunosuppression. Par contre, le génotypage de la maladie de Wilson n'a pour l'instant aucun intérêt pratique en raison du trop grand nombre de mutations existantes (une quarantaine) Il est très probable que toutes ces données vont modifier de manière sensible la pratique de l'hépatologie au cours de la prochaine décennie.

Au total, un biomarqueur génomique doit posséder deux caractéristiques pour présenter un intérêt en clinique : 1- Seuls quelques variants (deux à cinq) doivent représenter la quasi totalité des patients ; 2- La connaissance de la possession de ces variants doit déboucher sur une sanction thérapeutique ou une modification de la stratégie de prise en charge.

Dans tous les cas, l'évaluation de l'impact clinique de ces données, l'établissement des conditions de leur mise en œuvre et leur intérêt économique doivent faire l'objet de protocoles spécifiques de recherche translationnelle. Le nombre d'équipes d'hépatologie engagées dans cette démarche est encore trop faible en France.

## **2/12/2010, Néphrologie, Bichat.**

Les recherches sur le thème de la médecine personnalisée et génomique en néphrologie n'ont débuté que récemment (quatre à cinq ans) et n'ont logiquement pas encore tenu leurs promesses. Les premières études ont utilisé l'approche gène candidat en recherchant l'imputabilité de protéines impliquées dans la biologie des podocytes dans la genèse des glomérulonéphrites. Les résultats sont décevants car les gènes identifiés ne sont altérés que chez un nombre infime de patients. D'autres recherches sont en cours dans le lupus. Dans le domaine des transplantations rénales, on cherche à établir des signatures génomiques caractérisant la dépendance aux immunosuppresseurs.

La recherche translationnelle se heurte à un manque de financement et de moyens dédiés. Dans le domaine de recherche du service, la maladie de Berger (néphropathie primitive à dépôt d'IgA), l'un des problèmes est sa faible d'incidence et donc le recrutement est difficile. Cette maladie peu fréquente a néanmoins une incidence trop élevée pour bénéficier des mesures mobilisées en faveur des maladies rares. Un autre problème est le manque de standardisation du recueil des données cliniques et des moyens affectés à ce recueil, qui idéalement doit être fait par un néphrologue de préférence à un attaché de recherche clinique. L'inclusion de ces données dans une base de données adéquate et la constitution de bibliothèques respectant les contraintes légales sont un autre problème. Il y a un manque patent de personnel situé à l'interface de la clinique et de la recherche biologique. Le suivi longitudinal des patients est problématique. Pour l'instant, la constitution d'une cohorte de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (néphrotest) est subventionnée par un programme hospitalier de recherche clinique. Des études ancillaires d'identification de biomarqueurs moléculaires peuvent s'y loger.

D'une manière générale, la néphrologie française a pris du retard dans ce domaine. Par exemple, il a fallu attendre l'année dernière pour voir la création d'une section de recherche clinique au sein de la société de néphrologie. Au-delà de la néphrologie, le développement de la recherche translationnelle passe par la création de centres multidisciplinaires et ouverts à l'échelon du centre hospitalier ou à un échelon plus élevé en fonction de la prévalence des maladies. La participation des médecins à ces structures doit se faire sur la base de leur expertise et de leur capacité de recrutement.

## **21/12/2010. Médecine interne, Bichat.**

Le nombre de pathologies systémiques et/ou autoimmunes où l'utilisation de biomarqueurs a abouti à une personnalisation de la prise en charge est quasi nul. Par exemple, la mise en évidence chez les patients lupiques d'une signature génomique interféron-alpha dépendante n'a pas modifié leur prise en charge individuelle. Le seul exemple de l'incorporation d'un biomarqueur dans la définition d'une maladie systémique est l'évaluation des taux circulants de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dans le syndrome POEMS. Même l'utilité clinique de biomarqueurs aussi anciens que les anticorps anti-ADN dans le lupus ne fait pas l'unanimité. Les besoins en recherche translationnelle en médecine interne sont donc très importants mais les moyens mis à sa disposition sont trop faibles.

## **22/12/2010. Neurologie, Pitié-Salpêtrière.**

La personnalisation des prises en charge est une préoccupation de plus en plus forte en neurologie non oncologique. Dans le domaine des maladies neurodégénératives, l'imagerie cérébrale et les biomarqueurs protéiques circulants (en particulier dans le liquide céphalorachidien [LCR]) a permis de fragmenter plusieurs cadres pathologiques. Dans la sclérose en plaques, on a pu ainsi individualiser trois formes : rémittente, progressive d'emblée et secondairement progressive. Des biomarqueurs d'inflammation permettent de prévoir la survenue d'une poussée dans ce dernier cas. Dans la maladie de Parkinson, l'étude morphofonctionnelle des structures sous-corticales par imagerie (DaT scan : SPECT avec ioflupane iode 123, marqueur des transporteurs striataux de la dopamine) et à l'aide de biomarqueurs a abouti à distinguer la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens (paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale, atrophie multisystème, etc.) et à établir des critères de réponse à la dopathérapie. La sclérose latérale amyotrophique est de plus en plus perçue comme un ensemble hétérogène démembré en particulier à l'aide de biomarqueurs circulants dans le LCR. De nombreuses études de cohorte sont en cours. L'étude de la maladie d'Alzheimer a contribué à un démembrement des démences vasculaires et non vasculaires. La prédiction de l'évolution d'un trouble cognitif léger vers la maladie d'Alzheimer est facilitée par le PET Scan par marqueur des plaques séniles et la détermination des marqueurs du LCR. Un certain nombre de marqueurs biologiques du LCR (protéines tau totale ou phosphorylée, peptide bêta-amyloïde, etc.) sont utilisées quotidiennement. Quant aux neuropathies, leur démembrement se fait actuellement sur la base de la mise en évidence de phénomènes dysimmunitaires.

La validation de ces approches n'a pas posé d'énormes problèmes. Elle s'est généralement faite dans le cadre de collaborations européennes entre structures de recherche et départements cliniques. Au plan local, la restructuration

du plateau technique biologique de la Pitié-Salpêtrière a grandement facilité le processus. En général, la direction de la recherche clinique de l'AP-HP s'est contentée d'accompagner le mouvement et a été plutôt un frein. Le plan maladie rare a été un succès et devrait être pris comme modèle pour d'autres projets de recherche translationnelle portant sur des maladies plus fréquentes.

### **7/3/2011. Diabétologie, Cochin.**

Une réponse par courriel a été obtenue :

On peut prendre trois exemples :

- le premier, déjà opérationnel, concerne le diagnostic génétique (disponible de routine à l'AP-HP) de certaines formes monogéniques de diabète. Le diagnostic de mutation des gènes HNF1A, HNF4A, KCNJ11 et ABCC8 conduit à réviser certains diagnostics de diabète de type 1 et à traiter avec efficacité par sulfonylurée des patients initialement traités avec l'insuline (pour certains depuis plusieurs décennies). Le bénéfice pour le patient est évident mais ces cas sont très rares. Toute la question est donc de savoir chez quels patients il faut rechercher ces mutations. Quelques traits phénotypiques peuvent orienter cette recherche mais il n'y a pas de critère absolu. On cherche donc des marqueurs biologiques simples et peu coûteux qui permettraient d'être plus efficaces.
- le second est prometteur mais encore balbutiant : des variants de différents gènes gouvernant la plus ou moins bonne réponse à des médicaments du diabète ont été identifiés. C'est par exemple le cas pour les sulfonylurées, pour la metformine et pour les analogues du GLP-1. Cependant, il semble que pris individuellement, ces variants aient un effet modeste sur la réponse. On n'en est pas encore à la « puce » qui permettrait de choisir le meilleur traitement pour chaque individu. Surtout, l'histoire naturelle du diabète de type 2 (dégradation de la sécrétion d'insuline) conduit de toute façon à ajouter les différentes classes médicamenteuses disponibles, ce qui limite l'intérêt de cette approche.
- le troisième est celui du risque de diabète de type 2 déterminé à partir des variants de susceptibilité à la maladie qui sont connus (issus des GWAS). Sur ce point, les données sont aujourd'hui assez claires : la génétique ne fait pas mieux que l'évaluation clinique des classiques facteurs de risque de diabète.

### **31/03/2011. Psychiatrie, Cochin.**

L'approche personnalisée a toujours été au coeur des préoccupations de la psychiatrie. L'apport de la génomique ne fait donc qu'amplifier et moderniser une pratique ancienne. Comme les autres disciplines cliniques, la détermination de critères permettant d'identifier les répondeurs à une thérapeutique est un objectif majeur (plus de 40 % des patients atteints de dépression majeure sévère sont résistants à la pharmacothérapie et doivent être soumis à la psychothérapie). De très nombreux travaux portant sur l'association entre réponse aux médicaments psychotropes et variants de gènes candidats (enzymes de biotransformations, transporteurs, récepteurs, etc.) sont actuellement en cours. Bien que souvent validés et considérés comme utiles cliniquement, l'utilisation de ces biomarqueurs n'est toujours pas entrée dans la pratique quotidienne des services d'hospitalisation. D'autres études cherchent des critères biologiques ou de neuroimagerie morphofonctionnelles permettant de caractériser l'endophénotype (statut intermédiaire entre pathologie déclarée et vulnérabilité latente) d'apparentés sains de sujets malades. Ces études portent sur des sujets aussi divers que la dépendance à l'alcool, les facteurs de risque suicidaire ou de transition du sujet âgé vers la démence. Comme pour les autres disciplines cliniques, on observe une tendance à la fragmentation des cadres nosographiques ou à la création de nouvelles entités transnosographiques. Au plan institutionnel, la psychiatrie constate une attitude positive des tutelles à l'égard des projets de recherche translationnelle, en particulier lorsqu'elles sont susceptibles de déboucher sur des nouvelles techniques de prévention.

### **6/04/2011. Cardiologie, La Pitié.**

Les cardiomyopathies et les canalopathies sont les deux pathologies cardiovasculaires pour lesquelles l'approche génomique a le plus modifié la prise en charge des patients. Dorénavant, une enquête familiale couplée à la recherche des gènes pathogénomiques est systématiquement pratiquée devant un tableau clinique évocateur. Par contre, le même type d'études appliquées aux pathologies vasculaires athéromateuses s'avère pour l'instant décevant, en ce sens qu'une multitude de gènes a été identifiée mais avec des contributions individuelles très modestes, ne dégagant pas de cibles thérapeutiques évidentes ni de relation génotype-phénotype éclairante. Cette situation est donc très proche de celle rencontrée dans d'autres maladies complexes communes telles que le diabète de type 2.

La situation est plus satisfaisante dans le domaine de la pharmacogénétique avec l'identification de nombreux gènes polymorphiques impliqués dans le métabolisme et la réactivité aux médicaments (antiplaquetaires, warfarine, statines, bêtabloquants) et dont la présence est prédictive de la réponse thérapeutique et guide l'ajustement posologique.

Enfin, le vieillissement de la population met en évidence des états physiopathologiques et des réponses aux thérapeutiques spécifiques et très mal étudiées.

Au plan de la recherche clinique et translationnelle, il faut malheureusement constater de la part de la direction de la recherche clinique de l'AP-HP une faible réactivité, un manque de souplesse dans les procédures et des financements souvent trop faibles obligeant à rechercher systématiquement des co-financements. Il est en particulier très difficile de stabiliser et fidéliser les assistants de recherche clinique. Au plan local, l'administration a trop souvent une vision purement comptable de la recherche clinique.

## 11/04/2011. Hématologie, St-Antoine.

L'hématologie a été pionnière dans le domaine puisque la première thérapie anticancéreuse ciblée, l'imatinib, a eu pour première indication la leucémie myéloïde chronique (LMC), dont elle a changé radicalement le pronostic. La détermination des cellules circulantes, porteuses de la cible de l'imatinib, la protéine de fusion BCR-ABL est devenue un acte de routine pour déterminer l'intensité de la maladie résiduelle après traitement. La détermination de ce biomarqueur a fait l'objet d'études coopératives internationales de validation analytique et clinique et est donc le paradigme du développement de la médecine personnalisée. L'émergence de mutations de la cible a très rapidement conduit à la conception et à l'évaluation d'autres inhibiteurs de seconde génération tel que le dasatinib. Le succès de cette approche se traduit par la disparition quasi complète des patients requérant une allogreffe de moelle osseuse.

Dans le domaine des lymphomes, la recherche de l'expression de CD20 est effectuée de routine avant l'instauration du traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab. La thérapie ciblée des leucémies aiguës est illustrée par le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque de la leucémie aiguë à promyélocyte exprimant la protéine de fusion PML-RARA.

Cette approche s'étendra progressivement aux autres hémopathies malignes. On constate parfois des toxicités inattendues (dans ce cas veino-occlusions hépatiques) comme avec le gemtuzumab, anticorps anti-CD33 couplé à un cytotoxique, et indiqué dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) surexprimant CD33. Pour cette pathologie, l'espoir se reporte sur des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de FLT3, dont le gène est dupliqué dans le tiers des LAM.

Pour les hémopathies non malignes, les succès sont bien moindres. La qualité de vie et l'état clinique des patients souffrant d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, très rare (moins de 100 cas en France) (maladie de Marchiafava-Micheli) s'est considérablement améliorée (pour 50 % d'entre eux) grâce à l'utilisation d'un anticorps anti-complément, l'éculizimab. Sa conception résulte directement d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'affection caractérisée par une déficience en un glycolipide qui normalement fixe des protéines régulatrices empêchant l'activation du complément dont la fraction C5. La survenue nocturne des crises est liée à la légère acidose nocturne qui active la lyse complémentaire. Il faut noter le coût très élevé de cette molécule (300 000 € par an, environ 450 000 \$ CA) dont le développement a bénéficié du statut de médicament orphelin.