	Journée d'étude ***Quels enjeux de la médecine prédictive ?*** Université de Lorraine - Ecole de Santé Publique Association des Professeurs de Sciences Médico Sociales Vendredi 4 décembre 2015 – 9 h – 16 h 30

L'Association des Professeurs de Sciences Médico-sociales (APSMS) a pour objet de représenter la discipline auprès des instances éducatives et professionnelles mais aussi de mener un travail de réflexion et d'échange sur les contenus de l'enseignement dispensé, de la classe de seconde au BTS.

L'Association propose cette journée dans le cadre de la préparation au concours de l'agrégation de Sciences Médico-Sociales qui est organisée par l'Université de Lorraine (Ecole de Santé Publique) avec le concours des Rectorats de Besançon, Nancy Metz, Reims et Strasbourg.

32 personnes présentes

PROGRAMME

Salle ED 34, Rez-de-chaussée du bâtiment E (Ecole de Santé publique)
Faculté de Médecine, 9 Avenue de la forêt de Haye

9h : **Introduction de la séance**
*Madame **Elina Nitschelm**, Responsable, Parcours Sciences Médico-Sociales, Ecole de Santé Publique, Université de Lorraine*

7 postes ouverts au mouvement cette année, un défi mais une aventure dans laquelle les uns et les autres se lancent avec l'envie d'apprendre. Les apports méthodologiques et universitaires sont importants ; le fait d'être à plusieurs est aussi une émulation…
Questionnements soulevés ce jour

*Monsieur **Francis Michaud**, Président Association des Professeurs de Sciences Médico Sociales (APSMS)* souhaite la bienvenue à tous.

En préparant cette journée, questionnaire déposé en 2014 auprès de 1044 personnes sur la médecine prédictive : 84% des sondés ne la connaissent pas mais ils **imaginaient** qu'elle signifiait le dépistage des maladies graves pour mieux les prévenir, l'information sur cela et les tests génétiques dont 90% sont favorables à des tests et 75% près à les réaliser. En cas de détection, 95% changerait leur mode de vie. Le médecin généraliste reste encore la personne incontournable pour le présent et le futur. Le risque est de développer la pathologie, d'annoncer une sentence et de constater que les médecins se sont trompés, peur de discriminations et d'eugénisme et la perte de liberté. La moitié des français estiment qu'on peut être malade autrement et que seule l'hérédité n'est pas seule responsable. Le déterminisme doit être considéré. 2 questions seront transversales : peut-on tout prédire et toute vérité est elle bonne à dire ?
Nous sommes dans l'interdisciplinarité, nos concours sont dans cette perspective. L'APSMS a cette ambition de travailler sur la discipline, sur les fondamentaux. Pour rappel, nous avons traité du vieillissement, sur les politiques sociales dans le cadre d'une économie de marché. Nous souhaitons provoquer des rencontres comme celles d'aujourd'hui à Nancy.

9h 15 : L'apport des nouvelles techniques en médecine génétique : le vertige d'un savoir
Professeur Philippe Jonveaux
Service de **Génétique**
CHU de Nancy

Ce diaporama date de mai 2015 sur la médecine personnalisée, prédictive ; l'apport des nouvelles techniques en médecine avec la vision d'un généticien.
Où est la sagesse qui s'est perdue en savoir, ou est la sagesse qui s'est perdue en information.

Diapo 2 : Une nouvelles aire de la médecine, mais ne pas réduire l'individu à ses seuls gènes.
La vison actuelle est basée sur le génome (depuis 5 ans) qui ne doit pas être isolée et inscrite dans une vision panoramique…panor**o**mique (ome = ce qui est complet). Vision large qui associe différentes Variation du public
On peut s'intéresser à beaucoup de pistes :
A partir d'une prose de sang, transcriptome, dans le temps, en fonction des tissus, protéines (protéome)…et le métabolome pour la richesse du métabolisme, le microbiome, (contenu des commensaux : de nos intestins par ex)…
Nous allons donc avoir un grand nombre d'informations qui seront récoltés dans des bases de données internationales et populationnelles : les bio-informaticiens seront capables de générer des algorithmes à interpréter. On souhaite numériser l'individu.

Diapo3 : présentation des données sur lesquels le professeur travaille : les étapes du séquençage de l'exome (1.5% du matériel génétique) ou du génome (la totalité du matériel génétique).
On extrait l'ADN à partir d'une cellule. On prépare les banques et séquence ou enrichi les régions exomes. On génère des lectures et aligne ces séquences sur un génome de référence. On identifie ensuite des variants, puis commence l'interprétation qui est la plus longue. On utilise une masse de base de données pour caractériser de façon fonctionnelle les variants. Sont ils délétères, neutres… ?

Diapo 4 : on trouve 3 à 4millions de variants par rapport à la séquence
Commun : > à 5% de la population (diabète, infarctus du myocarde…)
Rare : <5% de la population : on va interroger les bases de données pour savoir si d'autres ont ce variant…

Diapo 5 : aujourd'hui on fait des techniques ciblés sur des gènes : à Nancy : étude des prédispositions familiales au cancer

On recherche le variant causal de la maladie à partie de tous les variants

Ce travail existe aux USA sur la médecine de précision,
La gestion de données incidentes : données que l'on ne recherche pas mais qui sont révélées par l'analyse. Comment gérer cette transmission des données au patient ?

Diapo 6 : plus le variant est rare, plus le risque de développer la maladie est élevé : il suffit d'un gène muté pour développer la maladie
Pas d'impact diagnostic lorsque les variants sont très fréquents chez la population.

Diapo 7 : A quoi cela sert : rompre avec l'errance diagnostique sur les maladies rares, prise en charge précoce et pronostic et conseil générique
En France, plusieurs plans maladies rares, d'excellente qualité, avec au centre les sociétés savantes, entourés de tous les centres des maladies rares, en collaboration avec les laboratoires de diagnostics…

Diapo 8 : ces techniques peuvent être appliquées sur la femme enceinte de façon non invasive. Actuellement, prélèvement liquide amniotique, mais on peut désormais dès la 10e semaine analyser les cellules ADN

Diapo 9 : on développe aussi des marqueurs en oncologie : à partir d'une biopsie tumorale on peut cibler les molécules (théragnostique) techniques de séquençage à haut débit

Diapo 10 : une spirale de travail : mise à jour des connaissances, stockage des données, interprétations de données, efficience médico-économique, suivi et dépistage, famille

Diapo 11 : la médecine va beaucoup changer, touts les praticiens devront apprendre à interpréter des résultats, les transmettre à des personnes pour que ce soit explicite, convertir le patient et sa famille en communiquant

Diapo 12 : on peut faire une chronologie de l'individu de la naissance à la mort : aux USA en période pré conceptionnelle, on peut sur un site 33.5 week …une banque de spermes a aussi été pré génotypée.
Vers 10 ans, maladies génétiques à détecter. On peut entre 20 et 50 ans, prévenir les maladies. Un impact considérable pour les maladies infectieuses et adaptation des traitements. Pour le

cancer, on va raisonner en mutations pilotes, celles qui vont être à l'origine des mutations de résistances. Les techniques de pharmacogénétiques vont permettre de traiter des effets secondaires des médicaments ; longévité, …

Aux USA, un million d'américain vont avoir leur génome étudié dans un contexte environnemental pour étudier des variations.

Diapo 13 : Le revers de la médaille :

- une utilisation non régulée des tests : sur Internet, peu efficace mais les approches psychologiques sont très tentantes
- Quelles assurances face aux nouveaux risques ?
- Redéfinir les seuils de risques qui sont acceptables
- Discrimination au niveau de l'emploi, de la justice
- Démissions éducatives
- Face à ne médecine personnalisée, nécessite d'une éthique, de la valeur du bien commun

Eloge de l'ignorance de Montaigne qui vénère l'ignorance.

questions-réponses
Autres métiers : conseiller en génétique pour accompagner les patients, gérer les arbres généalogiques
Cf : 1000 génomes : étude américaines en cours
33semaines et demi : site US
Service = 40 personnes au CHU de Nancy, carrefour de toutes les spécialités

Cf site de l'agence de biomédecine :
p.jonveaux@chu-nancy.fr

10h 45 : Questions en cancérologie
Docteur Céline Gavoille
Praticien hospitalier, Oncologue médical
Institut de cancérologie de Lorraine

Approche pluridisciplinaire : traitements médicaux des cancers
La cancérologie est un domaine bien choisi pour faire e la prédiction,
Conteste : enjeu majeur de santé publique du fait de l'augmentation de la population, de l'incidence, de la prise en charge en terme de santé publique. Un contexte scientifique fait de progrès impressionnant ces 10 dernières années ; les équipes médicales sont soumises à des challenges pour les mettre en place. En parallèle, les patients ont accès à l'information médicale, de manière brute ou traduite par les médias : il faut être pédagogue avec les patients

Il faut comprendre ce qu'est le cancer et cellules cancéreuses. On part d'une cellule normale, dans laquelle se trouve le noyau dans lesquels ADN : soumises à des facteurs chimiques (tabac, alcool) rayonnements (physique) des infections, vieillissement, …au sein du noyau, des mutations vont apparaitre (heureusement des systèmes de réparation existent mais quelques fois défaillantes donc la cellule devient immortelles et devient cancéreuses (caractères d'agressivité) elle se propage via des voies pour aboutir à un cancer viable.
L'ADN et le code génétique sont étudiés en médecine prédictive : pas un cancer mais des cancers selon les patients. Ce que l'on sait c'est que des anomalies peuvent être présentes au sein d'une même tumeur car ces mutations ne surviennent pas de la même façon => cancer hétérogène

Médecine prédictive en cancérologie : de nombreuses incertitudes : des onco-généticiens étudient les risques de cancer probables.
Quand diagnostic, pronostic demandé par le patient
Les résultats des traitements sont aussi questionnés par les patients. Le choix du traitement est intéressant au regard de la médecine prédictive. Les prédispositions des cancers familiaux ne se chiffrent qu'à 5% (colon, sein, ovaire…)
Comment déterminer cette prédisposition familiale : onco-génétique : une anomalie sur un des chromosomes. Au départ, des observations ont permis de faire des constats : arbres généalogiques

(mutation BRCA dans le cas du cancer du sein, recherché avec une simple prise de sang.) sur le plan humain et éthique et médico-économique, que doit-on dire, doit on dire … ???
La recherche peut permettre une surveillance adaptée, une prise en charge prophylactique (ovariectomie prophylactique en cas de cancer du sein au-delà de 45 ans)
De nombreuses questions éthiques
Dans le futur, des biomarqueurs peuvent être analysés (une étude sur 8000 personnes avec 4 biomarqueurs)

Et mon cancer Docteur ?
Génomique réalisé pour étudier l'ensemble des anomalies des cellules cancéreuses.
La pharmacogénétique permet d'adapter les traitements. On prélève un bout de tumeur et analyse par des machines. De nombreux gènes découverts impliqués dans l'apparition des cancers. On peut ainsi traiter un cancer particulier. Le pronostic dépend du patient : l'âge, des autres maladies, de la maladie, du type de cancer. Le traitement est adapté : la survie est l'indicateur central dans l'observation des cancers. Un rapport de l'INCa décrit un …
Cancer de bon pronostic : sein, prostate…

La technique de la puce de l'ADN permet de faire des cartes est de classer moléculairement les cancers : ex cancer du sein : 5 types avec chacun des chances de survie différentes.
Intérêt prédictif : la chimio a été « découverte » et étudies par l'expérience ; l'enjeu de la prédiction et de savoir si certains groupes de patients ne répondraient pas mieux. L'objectif = le traitement à la carte mais cela n'est pas aussi simple que cela : pas de réponse tumoral systématique
Parfois possibilité de test prédictif de réponse (mélanome, cancer bronchique, sein) ex : cancer du colon
L'hormono thérapie est la première thérapie ciblée
Traitement par TARCEVA dans le cancer bronchique (27000 € par an et par patient)
<u>Limites :</u>
Etude SHIVA
Limites économiques : 945 millions d'€ en thérapies ciblées (un cancer du rein en chimio = 5000€)
Limites : résistance aux thérapies
Limites éthiques

De formidables espoirs pour les patients mais à tempérer
Difficulté de l'annonce graduelle

c.gavoille@chu-nancy.fr

13h 30 : Médecine prédictive, des bouleversements éthiques et juridiques
Madame **Frédérique CLAUDOT**
Docteur en Droit public et Sciences politiques
MCU-PH, Service de Médecine légale et Droit de la santé

Ethique : beaucoup de problèmes et peu de solutions, la solution dépendra du contexte.
Présentation faite à partir du rapport parlementaire sur l'office des choix scientifiques 22/01/2014 (440p)
Document riche,
De la médecine prédictive = neurosciences, imagerie, et génétique
Ici = génétique avec l'assimilation : médecine des 4P
Médecine prédictive d'axel Kahn : celle qui permet de prévoir une susceptibilité particulière à certaines maladies. …mieux vaut parler de médecine de précision

Médecine personnalisée : le bon traitement, au bon patient, au bon moment…
Les 4 P :
- personnalisée
- Préventive
- Prédictive
- Participative
  - ⇨ Approche positive de la médecine personnalisée

L'office européen distingue la médecine génomique (aspect individuel) et stratifiée. (Santé publique) Or si on cible des individus, on aura un coût moindre. Or le risque est la discrimination et la focalisation.
Le rapport ajoute que l'on pourrait rajouter la précision du traitement et la prévision (décision et action)

On passera d'une médecine de l'épreuve (statistique) à une médecine de précision (omique)

- ⇨ Bouleversements : relation médecin malade : quelle information. La médecine étant un art et pas une science exacte, que dire, jusqu'où dire en sachant que le médecin ne sait pas tout sur le patient. Au-delà de l'éthique cela pose le problème de l'individu (doit on lui « pourrir » la vie, quelles informations données au médecin traitant ? les bases de données sont-elles anonymes et sécurisées ?
- ⇨ Une autre approche du soin : apparition des soins palliatifs, prochainement, soins prédictifs et préventifs
  - o Vraie approche de la santé ? soigner les patient qui ne sont pas « malades » : soit on prend en compte le omique, soit on considère le patient en globalité.
- ⇨ Participation et responsabilisation de la personne :
  - o Malade informé actif ou non sur sa prise en charge (quelle sanction si les comportements ou facteurs de risques ne sont pas suivis) Quelle est ma responsabilité et les sanctions ? ou refuse d'être informé

La médecine des 6P et l'assurance maladie :
Comment assurer les coûts ++ des nouvelles formes de prises en charge ?
Jusqu'où pourra aller la solidarité ?
Prise en charge
Cotisations ? Possibilité de demander une tarification en fonction du risque ; pb des comportements des patients par rapport aux facteurs de risques

L'impact des tests génétiques

- ⇨ Problèmes de l'accès à des tests sur Internet ?
  - o Quel test faire ? quelle valeur du test ? quelle pertinence ?
  - o Quid de l'interprétation ?
  - o Quid des conséquences de l'information révélée ?
  - o Conséquences personnelles
    - ▪ Intimes
    - ▪ Relations familiales
    - ▪ Travail
    - ▪ Banque et assurance
- ⇨ Impact sur la procréation
  - o Tests pré-conceptionnels : dépistage prénatal ou préimplantatoire : problème du contrôle de la qualité de la procréation et eugénisme
- ⇨ Impact sur l'assurance : la prédiction lève le voile de l'ignorance donc individualisation des risques, sélection génétique des assurés, diminution de l'assurabilité des personnes => problème de discrimination (quel secret ? il y aura peut-être possibilité de croiser les bases de données)
- ⇨ Impact sur l'embauche : sélection à l'emploi par le profil génétique (limiter les arrêts maladies, profils intellectuels et physiques) => problème de discrimination

Collecte et conservation des données

- ⇨ Les données de santé
  - o Régime actuel : garantie de la protection de la confidentialité
    - ▪ CNIL : loi 1978
    - ▪ Et des exceptions
- ⇨ Les collections biologiques : Loi de 2004 (code de la santé publique L1131-4 et s+ CNIL loi informatique et liberté): droit de constituer des collections, utilisation, pertinence du recueil des données associées aux échantillons, finalité des réutilisations

Les problèmes :

- ▪ Les brevets
- ▪ Information des patients
- ▪ Anonymation des données

- Propriétés des bases
- Exportation des données à l'étranger

= problèmes éthiques mais sur quel fondement ?

3 grands courants éthiques :
Aristote : éthique de la vertu : le juste milieu (apprendre à décider)
Kant : éthique déontologique : action conforme au devoir valable pour l'humanité entière
Bentham et Mill : éthique conséquentialiste : moralement bon si conséquences bonnes

Utilitarisme : le plus grand bien pour le plus grand nombre
Principisme : éthique des principes : Beachamp et Childress : principe de l'éthique biomédicale : bienfaisance, non malfaisance, justice et autonomie

Bouleversements juridiques :

- Atteinte à la Liberté car
  - intégrité physique et morale de la personne
  - Liberté de la vie sexuelle
  - Droit eu secret professionnel
  - Droit à l'identité
  - Droit à l'environnement sain
  - Développement personnel et d'entretenir des rapports avec autrui ; identité et droit de connaitre ses origines
  - Autonomie
  - Droit à l'image
  - Droit de mener une existence « normale »
- Egalité : discriminations
- Fraternité :
  - solidarité dans la prise en charge des risques sociaux
  - Droit à la protection de la santé (structure de soi et prévention)

Pour diaporama : Aurelien.barthelemy@univ-lorraine.fr

15h : Médecine prédictive à la recherche du contrôle intégral de son existence ?
Monsieur **Frédéric OROBON**
Docteur en philosophie, université de Bourgogne, ESPE de Nevers

Contrôler son existence grâce à la médecine prédictive.

- Notion de fantasme pour éviter la maladie
- Devenir immortel ?
- L'individu est acteur de sa santé ????
- Différences entre curatif, préventif et prédictif
  - PREDICTIF : depuis les années 70 : individu en bonne santé mais « à risque pour »

Nous sommes tous à risque pour qqch

1. **ENTRE LE NORMAL ET LE PATHOLOGIQUE, UNE FRONTIERE POREUSE**
   G. Canguilhem :
   - ***Normal*** : répondre aux exigences du milieu dans lequel on évolue. Adapter son environnement, ses comportements et sa pathologie. Sa normalité s'apparente aux exigences et aux contextes.
   - ***Santé*** : adaptation mais pas seulement c'est pouvoir être indifférent à sa santé en faisant fi des coûts et des conséquences.

2. **ANCIENNE ET NOUVELLE SANTE PUBLIQUE**
   - ***Question de l'individualisme*** : santé publique va devenir individualiste (individu acteur de santé). Le principal agent pathogène de l'homme c'est l'individu lui-même.

Rappel de la notion de la santé publique. SP car maux publics. Epidémie s'applique aussi à des maux non infectieux (obésité). Epidémie est un mal qui touche une franche importante de la société.

- ***Repères chronologiques :*** Temps 1 : les hygiénistes ; Temps 2 : apparition de la médecine curative (construction de la sécu sur un système curatif) - rapport de Nixon 22 janvier 1971 ; Temps 3 : notre temps : renversement de conjoncture épidémiologique et démographique (les hommes meurent de maux dégénératifs plus d'infections – sauf SIDA) ; Le curatif butte sur le préventif. Il connait des limites. Fin des années 70 retour de la prévention.
- ***Le sida*** donne une légitimité à la prévention et à l'éducation à la santé.
- Un enfant sur 3 qui nait aujourd'hui aux USA sera un jour diabétique = début de la médecine prédictive. Le comportement adapté ou non peut avoir un impact sur la santé. La MP ne nait pas avec la génétique.
- Indicateurs de SP
- Mesures de SP
- Nouvelle SP : l'individu est responsable de sa santé et des csq pathologiques. (prix Nobel Banting et Macleod – insuline)

✓ **Ancienne SP** : environnement

✓ **Nouvelle SP** : toute question de santé individuelle est susceptible de devenir une question de SP dès lors que cela touche un certain nombre d'individus.

<u>Déterminants de santé</u> : 43 % styles de vie ; 11 % système de soins ; 27 % biologie humaine ; 19 % environnement.

On peut dire aux gens 'si vous êtes malade c'est de votre faute'. La santé est entre nos mains. Priorité aux états unis : lutter contre l'obésité et non le tabagisme.

- Tabagisme
- Alcoolisme
- Sédentarité
- Obésité

Responsable de 40 % des décès.

La médecine prédictive nous apprend à être des individus. Les individus sont attentifs à leur santé, vont chercher des infos… revers de la médaille.

Prédictif et préventif sont très liés.

3. NOUVEL ETAT INTERMEDIAIRE, ENTRE LE NORMAL ET LE PATHOLOGIQUE CELUI D'ETRE 'A RISQUE POUR '

Le cas d'Angélina Jolie.

La prévention ne doit pas être déléguée aux machines. L'individu doit apprendre à connaitre son corps.

4. FANTASMES ET REALITES, MEDECINE PREDICTIVE ET QUELQUES QUESTIONS ETHIQUES

Sur quoi va se fonder la médecine prédictive si la majorité des cancers du sein et des ovaires sont dus à des facteurs sporadiques ?

Facteurs de risques = réduction du risque.

Eugénisme ??? Lié à l'histoire des spartiates, des nazis… Eugénisme positif (sélection des meilleurs). Sélection de l'homme par l'homme. Droit ou non de vivre ?

Tout le monde est eugéniste. T21. Eugénisme démocratique. Rêve d'une société parfaite.

La MP est seulement au début. Que fait-on avec l'information prédite ?

La MP n'est pas le contrôle de l'existence = prise de décision. Elle pose un problème nouveau que nous ne nous posions pas auparavant. Une fois qu'on a pris la décision on ne peut pas revenir en arrière.

- **Technique** : donne de nouveaux moyens.
- **Ethique** : Etre en face de décisions nouvelles. (individu éclairé).

16h 30 : Clôture de la journée d'étude