

Chapitre 1

Définitions et concepts de la médecine personnalisée

Lorsqu'une personne tombe malade, elle présente des symptômes précis comme, par exemple, de la fièvre, des rougeurs ou des douleurs; ces symptômes sont semblables chez la plupart des individus. Cependant, dans le même temps, la personne malade présente également un tableau clinique individuel, qui est défini par des profils cliniques et moléculaires (par exemple valeurs de laboratoire, séquence génétique). La médecine personnalisée considère que les mesures médicales sont plus efficaces si elles ne sont pas uniquement orientées vers les symptômes, mais vers le profil de maladie individuel.

Afin de contrer les attentes exagérées concernant le degré d'individualisation pouvant être atteint dans le traitement, on parle souvent de médecine de précision au lieu de médecine personnalisée; on signale ainsi que, de tout temps, la médecine s'est toujours considérée comme «personnalisée», c'est-à-dire en lien avec une personne (malade). Dans les approches médicales orientées vers la prédisposition génétique d'un individu, on parle également de médecine génomique. Globalement, la terminologie n'est pas uniforme et certains auteurs¹ utilisent les termes cités soit comme synonymes, soit avec différentes significations spécifiques.

On pensait jusqu'alors que la médecine personnalisée est principalement basée sur l'utilisation d'informations génétiques. Mais, depuis quelques temps, les données acquises grâce au développement des sciences de la vie sont également d'une importance capitale (les données dites «omics», cf. ci-dessous ainsi que le chapitre 8). La numérisation croissante du système de santé fournit des informations supplémentaires provenant d'autres domaines non génétiques, par exemple des documents de santé électroniques, des wearables (par exemple smartphone, bracelet de fitness), des appareils électroménagers connectés («Internet of Things»), des données provenant de réseaux sociaux ou de l'environnement.

1 Dans les publications de l'ASSM, la forme masculine et la forme féminine sont utilisées en alternance. Les textes concernent toujours les membres des deux sexes des groupes de personnes mentionnés.

1.1. La médecine personnalisée comme partie des sciences de la vie

Dès 1902, le médecin anglais Archibald E. Garrod a reconnu l'importance de l'«individualité chimique» de l'être humain; ce n'est toutefois que ces dernières années que les progrès techniques dans les sciences de la vie ont permis d'obtenir une sous-classification moléculaire des patients présentant des symptômes apparemment similaires. Ce faisant, on suppose qu'en plus des paramètres cliniques couramment utilisés aujourd'hui, les données issues de procédés de dépistage moléculaire joueront un rôle significatif. Celles-ci résultent d'une part de la détermination de la prédisposition congénitale individuelle à la maladie et du répertoire individuel des réactions au niveau génétique (génome) et, d'autre part, de nouvelles technologies dites moléculaires à haut débit. Il s'agit de méthodes d'examen automatisées qui permettent de réaliser des tests biochimiques, génétiques ou pharmacologiques avec des dizaines de milliers jusqu'à des millions de substances. Grâce à ces procédés, il a été possible de relever les empreintes chimiques variables du génome (épigénome) ainsi que l'activité effective des gènes (transcriptome) et les protéines (protéome) et les produits métaboliques (métabolome) qui en résultent. De plus, l'effet des facteurs environnementaux sur les gènes (exposome), la composition de la colonisation bactérienne de l'organisme (microbiome) ainsi que l'état du système immunitaire et les caractéristiques des substances messagères (auto-anticorps, cytokines) jouent un rôle prépondérant. Dès lors la médecine personnalisée est en lien étroit avec la biologie systémique, dont l'objectif est de comprendre les organismes dans leur globalité et, ce faisant, d'y intégrer comme facteur principal les modifications des différents processus au fil du temps; les «trajectoires» de la maladie et du développement jouent, elles aussi, un rôle majeur dans de nombreuses maladies (BPCO, asthme, par exemple).

1.2. Domaines d'application

Les domaines d'application de la médecine personnalisée englobent la définition des risques, la reconnaissance précoce, le diagnostic de précision, le traitement ciblé et le choix des médicaments, le pronostic, le diagnostic d'évolution accompagnant le traitement et la prévention des rechutes. L'accent est mis sur une approche globale plutôt que sur le traitement des symptômes individuels; à cet égard, de nombreux facteurs, leur interaction avec les systèmes biologiques héréditaires et leur dynamique jouent un rôle important au fil du temps.

L'évaluation personnalisée du risque résulte de la constitution génétique, qui peut comprendre une prédisposition plus ou moins forte au développement d'une maladie, et son interaction avec les habitudes de vie (par exemple l'alimentation et l'exercice physique) et les influences environnementales (par exemple les infections ou le contact avec des substances dangereuses). Dans l'idéal, le fait de connaître les facteurs de risque et leurs effets moléculaires pourrait alors permettre d'adopter des mesures préventives susceptibles d'éviter ou du moins de retarder l'apparition d'une maladie. Si tel n'est pas le cas, des examens de contrôle appropriés et des biomarqueurs diagnostiques précoces permettent de détecter à temps et de traiter efficacement d'éventuelles maladies.

En cas de maladie manifeste, il est désormais possible de définir des sous-groupes moléculaires qui constituent la base d'un pronostic précis de l'évolution attendue d'une maladie ainsi que de l'élaboration et de l'application de différentes interventions sur mesure. Toutefois, un diagnostic précis ne peut à lui seul déterminer l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments; d'autres facteurs génétiques indépendants ont une influence (sur le métabolisme d'un médicament, par exemple) et ceci doit également être vérifié par des tests génétiques appropriés avant un éventuel traitement («Companion diagnostics», cf. chapitre 9.3.).

Les marqueurs moléculaires peuvent aussi avoir de l'importance pour la surveillance du traitement; ils peuvent influencer la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement ou indiquer, lors du contrôle de suivi, une rechute de la maladie ou des résultats positifs durables.

1.3. Le concept de la «santé personnalisée»

L'être humain a non seulement un profil de maladie individuel, mais aussi un profil de risque individuel. Les facteurs génétiques, mais également les données de santé individuelles permettent de mesurer le risque personnel et de donner des conseils quant à la prévention individuelle des maladies; c'est ainsi que le concept de santé personnalisée a été développé comme une extension de la médecine personnalisée. Les nouvelles connaissances devraient profiter non seulement aux patients, mais aussi à la population en bonne santé, par exemple par la reconnaissance précoce des risques de maladie et le développement de stratégies de santé correspondantes. Ceci se reflète également dans l'offre abondante de tests de santé et de mode de vie actuellement disponibles sur Internet ou dans les pharmacies («Direct-to-Consumer Tests»; cf. chapitre 5). En dépit de

la valeur informative très limitée de ces offres, celles-ci augmentent les attentes de la population envers une prise en charge et un traitement médical adaptés à chaque cas particulier et peuvent ainsi créer de nouveaux besoins avec tous les examens de contrôle et les coûts qu'ils entraînent.

1.4. Le concept du «risque personnel»

Le risque individuel joue un rôle prépondérant dans la médecine personnalisée. Il est souvent difficile pour les profanes d'évaluer un risque, et même dans la pratique médicale, la valeur au-delà de laquelle un risque est élevé ne fait pas l'unanimité. D'un point de vue pragmatique, les maladies pour lesquelles des mesures préventives sont disponibles sont plus rapidement considérées comme étant à haut risque que celles pour lesquelles il n'existe aucune possibilité d'intervention. L'exemple suivant en est une bonne illustration: en Suisse, le risque de cancer du sein, au cours de la vie d'une femme, s'élève à 12 %. Un risque de 17 % et plus indique une augmentation modérée; à partir de 30 %, le risque est très élevé. Les conséquences cliniques sont évaluées en fonction du risque. Les anomalies monogénétiques, par exemple dans les gènes communs BRCA1 et BRCA2, entraînent généralement un risque de cancer du sein de 70 % jusqu'à l'âge de 70 ans, alors que des anomalies dans d'autres gènes, comme par exemple le CHEK2, comportent en général un risque moyen. Néanmoins, des variantes génétiques dites hypomorphes du gène BRCA1 ou BRCA2 peuvent aussi être associées à un risque faible à moyen de cancer du sein.

Outre ces facteurs de risque monogéniques à fort effet, on soupçonne depuis longtemps l'apparition de facteurs de risque polygéniques, c'est-à-dire de facteurs de risque génétiques qui résultent de la somme de plusieurs facteurs à faible effet. De nouvelles études confirment ces hypothèses pour une partie des maladies courantes. Le risque génétique peut à son tour être influencé par le mode de vie et l'environnement et les premières études montrent qu'une intervention médicamenteuse ciblée sur les effets moléculaires des mutations génétiques du BRCA1 peut inhiber le développement d'une tumeur.

1.5. Le concept du «traitement ciblé»

Ces dernières années, la médecine personnalisée a réalisé d'énormes progrès non seulement dans la détection précoce, mais également dans le traitement des patientes, d'une part en améliorant le diagnostic et, d'autre part, en découvrant des biomarqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs permettant d'adopter des traitements ciblés. Les biomarqueurs sont des paramètres mesurables des processus biologiques; ils sont aussi de plus en plus utilisés pour contrôler les résultats des traitements. Dans certaines maladies, leur emploi a permis de prolonger significativement la survie globale des patients avec relativement peu d'effets secondaires.

Le premier exemple de thérapie ciblée – qui est aussi le plus connu – vient du domaine de l'oncologie et concerne le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il a pu être démontré que cette maladie est déclenchée par une translocation pathogénomique entre les chromosomes 9 et 22, qui peut être détectée cytogénétiquement et à présent aussi moléculairement. De cette translocation résulte une protéine avec une fonction modifiée (BCR-ABL), dont l'effet est cancérogène. Cette fonction peut être supprimée par de nouveaux médicaments anticancéreux, appelés inhibiteurs de kinases (par exemple Imatinib), améliorant ainsi considérablement la survie des patients atteints de LMC. La BCR-ABL est donc un biomarqueur diagnostique et prédictif – il prédit l'effet des inhibiteurs de kinases – dans la LMC.

Dans le cancer noir de la peau (mélanome malin) – une autre maladie oncologique –, les thérapies ciblées prolongent également considérablement la survie. Dans un premier temps, il a été démontré qu'environ 60 % des mélanomes de la peau métastasés présentent une mutation ponctuelle dans le gène BRAF. Les inhibiteurs de kinases BRAF (comme le Vemurafénib, le Dabrafénib ou l'Encorafénib) sont très efficaces dans ces cas; toutefois, une résistance secondaire se développe rapidement, nécessitant l'administration de médicaments supplémentaires.

Les connaissances acquises ces dernières années montrent également que les maladies causées par des anomalies monogénétiques ne sont pas aussi rares qu'on l'a toujours supposé et qu'elles concernent environ 8 % de la population. Dès lors, divers efforts ont d'ores et déjà été entrepris au niveau international pour améliorer leur diagnostic et leur traitement. Comme premiers succès remarquables, on dispose depuis peu de thérapies ciblées pour deux des maladies monogéniques les plus fréquentes. L'une de ces maladies est la mucoviscidose ou fibrose kystique qui, en raison d'anomalies d'un canal ionique, entraîne la

formation de mucus visqueux et donc la destruction progressive du pancréas et des poumons. Il a été démontré qu'une partie des mutations génétiques interfèrent simplement avec la régulation du canal ionique, ce qui, en fonction de la mutation, peut être plus ou moins amélioré avec un médicament récemment développé (Ivacaftor). Un test génétique destiné à définir précisément la mutation à l'origine de la maladie est donc une condition préalable pour déterminer l'efficacité du traitement ciblé, en plus d'une indication clinique bien définie et d'un suivi spécifique de l'évolution de la maladie.

Chapitre 2

Possibilités et limites de la médecine personnalisée

Dès 1999, Francis Collins, alors directeur des National Institutes of Health des États-Unis, avait décrit les nombreuses possibilités ouvertes par la médecine personnalisée et les attentes qui y sont associées. Pour ce faire, il s'est basé sur l'idée qu'il est possible d'identifier les causes génétiques des maladies et que cette connaissance permettrait d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Entretemps, il a toutefois fallu se rendre à l'évidence que, dans tous ces domaines, la médecine personnalisée se heurte, elle aussi, à des limites.

2.1. Diagnostic

Le diagnostic et le pronostic présymptomatiques d'une maladie peuvent permettre une meilleure évaluation du risque individuel et, le cas échéant, mener à des décisions plus éclairées. Des modèles de prédiction statistiques peuvent s'avérer utiles à l'évaluation du risque individuel de maladie. Plus le lien entre un facteur donné et la probabilité de la maladie est étroit, plus ce facteur est utile pour déterminer la fiabilité d'un modèle.

Dans les maladies monogéniques, le lien est extrêmement étroit, car le facteur responsable est une seule variante génétique. L'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante, dans laquelle l'apparition de la maladie peut être prévue avec une grande certitude, en est un exemple.

Editrice

Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM)
Maison des Académies, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.assm.ch

Conception

Howald Fosco Biberstein, Basel

Traduction

Domínic Nickel, Bern
CVB International, Lausen

Photo de couverture

adobestock – joyt; istock – teekid

Les versions allemandes et françaises (pdf) sont disponibles en ligne sous
assm.ch/bases-medicine-personnalisee



Copyright: ©2019 Académie Suisse des Sciences Médicales. Ceci est une publication Open Access, distribuée sous les termes de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Le contenu de cette publication peut donc être utilisé, distribué et reproduit sous toute forme sans restriction, à condition que l'auteur et la source soient cités de manière adéquate.

Recommandation pour citer le texte:

Académie Suisse des Sciences Médicales (2019)
Médecine personnalisée. Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée,
postgraduée et continue des professionnels de la santé.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (en ligne): 2297-1823

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3271401>



ODD: Les objectifs internationaux de l'ONU en matière de développement durable

Avec cette publication, l'Académie Suisse des Sciences Médicales apporte une contribution à l'ODD 3: «Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge.»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → français → agenda 2030
→ 17 objectifs de développement durable