

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.

En revanche, dans la plupart des maladies – comme par exemple le diabète sucré de type 2, les coronaropathies ou les dépressions –, les influences génétiques sont basées sur plusieurs variantes génétiques (= oligogénétiques) ou de nombreuses variantes génétiques (= polygénétiques). Dans ces cas, les liens sont moins forts. En raison des liens complexes entre les centaines voire les milliers de facteurs génétiques et leurs interactions avec des facteurs non génétiques, l'élaboration de modèles prédictifs est actuellement difficile. Globalement, l'influence génétique sur un grand nombre de ces maladies semble plus faible que supposée initialement. Les influences épigénétiques et externes (lifestyle) sont de plus en plus reconnues, cela signifie que d'autres technologies omics peuvent être indiquées dans ce contexte (cf. chapitre 8). Si la médecine personnalisée basée sur la génétique est aujourd'hui bien établie pour les maladies monogéniques (par exemple la mucoviscidose), c'est loin d'être le cas pour les maladies oligogéniques et polygéniques.

Comme dans tout procédé diagnostique pertinent, l'utilité et l'application du gain d'information sont également essentielles pour les examens prédictifs. L'information au sujet du risque par un spécialiste qualifié et la prise de décision partagée revêtent une importance majeure, autant lors de la pose de l'indication que de l'interprétation des résultats. De plus, l'utilisation d'informations génétiques exige souvent une expertise correspondante dans le domaine de la médecine génétique, ce qui peut s'avérer difficile. Des modèles de prédiction de bonne qualité peuvent améliorer la prise de décision partagée, en tenant compte des valeurs et des croyances individuelles du patient.

2.2. Prévention

On suppose souvent que les personnes informées de leur risque individuel sont prêtes à modifier leur comportement et leur mode de vie. Cela reste cependant à prouver. Un récapitulatif systématique des études cliniques randomisées a montré que les tests et les conseils génétiques n'ont généralement que peu ou pas d'effet sur les comportements à risque, par exemple dans les domaines du tabagisme, de la protection solaire ou de la consommation d'alcool. Mais même indépendamment du risque individuel, dans ces domaines, les bénéfices d'un changement de comportement prédominent en général; en conséquence, le fait de connaître son propre profil de risque renforce au mieux la motivation, mais n'aide pas à décider entre plusieurs possibilités d'action.

Lorsque les avantages et les inconvénients des différentes alternatives sont plus équilibrés et que le risque individuel est plus important, comme par exemple en cas d'anticoagulation et de fibrillation auriculaire, la situation est différente. Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, les modèles prédictifs basés sur des données génomiques pourraient être non seulement plus orientés vers la décision, mais aussi plus prometteurs. Toutefois, leur fiabilité et leur pertinence dans le quotidien clinique sont encore incertaines, de telle façon que l'utilisation de ce type de modèles n'est actuellement pas recommandée. De plus, la capacité prédictive de ces modèles n'est pas forcément améliorée lorsque des informations génétiques complètent les modèles de risques conventionnels.

Le diabète sucré de type 2 est un exemple de maladie polygénique fréquente avec une composante génétique élevée et dans laquelle les changements de comportement jouent un rôle important dans la prévention et le traitement. Bien que les examens génétiques aient pu établir avec précision le risque individuel de diabète, les interventions préventives personnalisées n'ont pas obtenu les résultats escomptés dans les études cliniques. Les informations génétiques fournissent, certes, des connaissances essentielles à la recherche médicale et à la compréhension des maladies, mais elles ne permettent pas de mieux traiter les patients tant qu'il n'existe pas d'instructions efficaces sur les changements de comportement à adopter.

Si les informations gagnées permettent à de nombreuses personnes d'améliorer leur qualité de vie ou de planifier plus facilement leur vie de famille ou leur carrière, il n'est pas toujours aisé d'évaluer les dommages qu'elles peuvent causer. Il se peut qu'elles soient une lourde charge pour la personne elle-même ou pour ses proches. De même, on peut imaginer que la connaissance d'un risque génétique supposé faible ait une influence négative sur l'ensemble des comportements à risque. On manque actuellement de données scientifiques relatives aux changements de comportement – souhaitables ou non – suite à des tests génétiques et les preuves des dommages possibles font l'objet de discussions controversées.

Globalement tout cela confirme la nécessité d'une évaluation bénéfices-risques des stratégies prédictives personnalisées, en étroite concertation avec les personnes concernées. Il est, en outre, urgent d'intensifier la recherche sur la mise en œuvre de la médecine personnalisée dans la pratique.

2.3. Thérapie

Depuis longtemps, la médecine prend en compte les facteurs pathogènes individuels, tels que, par exemple, la fraction d'éjection dans l'insuffisance cardiaque ou les profils de résistance des agents pathogènes. Le concept de médecine personnalisée n'est pas nouveau à cet égard. En revanche, les possibilités thérapeutiques et diagnostiques et les nombreuses nouvelles pharmacothérapies qui prennent spécifiquement en compte les facteurs génétiques, sont récentes.

Dans le domaine de l'oncologie en particulier, on tente d'utiliser une thérapie ciblée en fonction du profil génétique des tumeurs (cf. chapitre 10). Actuellement, cela ne concerne toutefois qu'une petite partie des patients oncologiques; cette proportion ne cesse pourtant d'augmenter, mais montre, dans le même temps, les limites de cette stratégie prometteuse et souvent très efficace. Il est de plus en plus évident que les différentes régions d'une tumeur peuvent avoir des variantes génétiques différentes, ce qui peut quelquefois conduire rapidement au développement d'une résistance tumorale et à un échec thérapeutique.

En revanche, en dehors du domaine de l'oncologie, il n'existe que très peu d'approches d'une thérapie aussi personnalisée, du moins au-delà de l'individualisation clinique classique. Le test de recherche de la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les patients atteints du VIH qui doivent recevoir un traitement par Abacavir en est un exemple. Les notices de plus de 200 médicaments approuvés par la FDA contiennent actuellement des indications de liens entre la pharmacothérapie et les facteurs génétiques, mais il s'agit principalement de médicaments oncologiques (par exemple CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, G6PD et IFNL3) (cf. chapitre 9). L'influence de ces facteurs sur la médecine clinique reste à voir.

2.4. Perspective

Le défi majeur de la médecine personnalisée consiste actuellement en une évaluation pertinente de ses possibilités et de ses limites ainsi que de sa mise en œuvre clinique. Comment les patients peuvent-ils réellement tirer avantage de l'énorme volume de données? C'est à cette question qu'il s'agit à présent de répondre. Ce que l'on sait, c'est qu'au-delà de toutes les promesses, des exemples réussis, des hypothèses plausibles et des mécanismes physiopathologiques, l'utilisation de stratégies personnalisées de prévention et de traitement dans les essais cliniques doit continuer à faire l'objet d'études rigoureuses et à se développer en permanence.

Ainsi il est possible d'identifier le réel potentiel, les limites et les nouveaux enjeux, de poursuivre le progrès médical de manière ciblée et de développer les stratégies les plus pertinentes pour les personnes bien portantes et pour les malades.

Chapitre 3

Concept de la prévention

La médecine personnalisée met de grands espoirs dans la prévention. Angelina Jolie est sans doute le cas le plus connu de prévention primaire respectivement de prévention indiquée sur la base d'une analyse génétique: elle a subi une ablation des seins et des ovaires en raison du risque très élevé de cancer dans ces deux organes. Sa mère et d'autres femmes de sa famille sont décédées relativement jeunes des suites de ces types de cancers.

Exemple: Comme Angelina Jolie, environ une personne sur 200 présente des mutations dans les gènes BRCA1 ou BRCA2. Ces gènes, impliqués dans la suppression des tumeurs (c'est-à-dire dans la réparation des lésions cellulaires), sont souvent appelés «gènes du cancer du sein». La science est actuellement confrontée au fait que des mutations, évaluées comme neutres ou inoffensives, peuvent également être trouvées dans les gènes et que celles-ci ne peuvent pas toujours être clairement identifiées comme telles. La probabilité de contracter un carcinome mammaire (cancer du sein) ou un carcinome ovarien (cancer de l'ovaire), en cas de mutation génétique pathogène du gène BRCA1 ou BRCA2, peut atteindre 85 % respectivement 53 % et est donc nettement supérieure à celle de la population générale.

La prévention est un élément important dans la prise en charge médicale d'une population. La classification de la prévention est établie soit selon l'évolution temporelle des maladies en prévention primaire, secondaire et tertiaire, soit selon le groupe cible en prévention universelle, sélective et indiquée.

La mise en œuvre de la médecine personnalisée dans la prévention ouvre de nouvelles possibilités, mais nous confronte également à de nouveaux dilemmes éthiques et à des questions juridiques non résolues. Les possibles répercussions financières, c'est-à-dire la diminution ou l'augmentation des coûts, ne peuvent être évaluées que de manière isolée pour chaque mesure préventive et chaque groupe cible.



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

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

Domíniqúe 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