

# LES ENJEUX DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : LE POINT DE VUE D'UN CHERCHEUR – TROUVER MIEUX

*THE STAKES OF PERSONALIZED MEDICINE: THE RESEARCHER'S POINT OF VIEW – FINDING BETTER*

Par Pavel HAMET\*

## DE NOUVEAUX HORIZONS POUR LE SECTEUR DE LA SANTÉ

Comme l'a démontré l'organisation mondiale de la santé (OMS), les bénéfices socio-économiques d'une population en santé se reflètent directement sur son produit national brut (PNB). Cependant, au cours des 50 dernières années, les dépenses en santé ont dépassé de 2% la croissance du PNB dans la plupart des pays de l'OCDE [1]. Une situation alarmante car si cette tendance se maintient, les coûts des soins de santé représenteront près de 50% de la richesse nationale en 2070 pour le Canada et la France, tandis qu'aujourd'hui elles ne sont que 10% des dépenses totales. De nombreuses raisons sont évoquées pour expliquer cette augmentation fulgurante des coûts de santé qui comprennent le vieillissement de la population, le coût des médicaments (en notant la venue d'une nouvelle classe de médicaments "biologiques" qui risque de représenter la moitié du budget de la santé dans les prochaines trente années [2]), la réduction des ressources professionnelles ainsi que la responsabilisation et l'autonomie des patients. Parmi les solutions proposées, on retrouve notamment l'utilisation des réseaux informatisés de soins à distance, les soins intégrés pour les maladies chroniques ainsi que la médecine/soins personnalisé(e)/(s). Nous traiterons dans cet exposé de l'origine de la médecine personnalisée, de ses principales utilités et des enjeux qui entourent sa pratique.

\* OQ, MD, PhD  
Montréal, Québec, Canada.

## NAISSANCE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

*Hippocrate : Il est plus important de savoir quelle personne a la maladie que quelle maladie la personne a.*  
(Hippocrate le Grand ou Hippocrate de Cos, 460 av. JC - 370 av. JC)

Déjà à l'époque, Hippocrate avait compris que l'expression de la maladie est modulée par son porteur. La « médecine personnalisée » constitue une nouveauté par l'étendue des moyens à notre disposition dans cette ère des -OMICS (genomics, proteomics, metabolomics).

En 1898, Sir Archibald Garrod inventait le terme « individualité chimique » pour décrire la différence de réponse innée dans le métabolisme des médicaments sulfonyles [3]. Un siècle plus tard, en septembre 1998, le FDA américain a approuvé l'utilisation d'un médicament capable de diminuer les métastases du cancer du sein chez 25% des patientes mais uniquement chez celles exprimant le récepteur Her2 détectable au moyen d'un test approuvé la même journée et devenu obligatoire pour la prise du médicament. Le premier acte était joué. Dans le domaine de l'oncologie, le médicament Herceptine jettera les bases de cette nouvelle médecine avec l'arrivée de dizaines de tests diagnostiques maintenant devenus des compagnons obligatoires de l'utilisation mieux ciblée des nouveaux médicaments. Plus récemment, rappelons-nous de l'exemple brillant du Kalydeco pour le traitement de la fibrose kystique [4].

L'identification du bon médicament pour le bon patient, de la bonne dose, mais aussi de l'approche adéquate de prévention, d'individualisation de la prédiction des issues cliniques et des approches thérapeutiques confèrent à cette médecine son appellation de médecine de précision.

## UTILITÉ CLINIQUE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Sans doute une des premières percées de l'utilisation de la médecine personnalisée fut dans la médecine transfusionnelle. C'est seulement après que le viennois Karl Landsteiner (lauréat du Prix Nobel de médecine en 1930) ait découvert en 1900 les groupes sanguins A et B et réalisé leur héritabilité mendélienne, et que Reuben Ottenberg du Mont Sinai Hospital à New York ait développé les tests d'hémostase en 1907 que la pratique de transfusion du sang, interdite depuis le 17<sup>e</sup> siècle, a pu revoir le jour en évitant les effets secondaires majeurs dévastateurs tels la mort du patient incompatible [5].

Les médicaments sont habituellement développés pour des cibles thérapeutiques spécifiques tels que les récepteurs membranaires (essentiellement les récepteurs couplés aux protéines G), les enzymes du métabolisme ou les protéines de transport. On a toujours su que les effets secondaires représentaient des effets pléiotropiques. Bien que nous réalisions pleinement que la majorité des médicaments pour les maladies complexes, polygéniques et modulées par les interactions entre les gènes et l'environnement telles que le diabète, l'hypertension, l'arthrite et plusieurs autres ne sont efficaces que chez la moitié des sujets traités et bien que nous ayons acquis de plus en plus de connaissances nous permettant de mieux cibler les patients, l'utilisation maximale et sécuritaire des médicaments requiert un cheminement encore plus complexe [6].

Jusqu'à récemment on pouvait homologuer un médicament qui abaisse la glycémie, la pression artérielle ou le cholestérol sur la base de son effet affectant la moyenne des patients, et si l'innocuité était satisfaisante, on recommandait le médicament à l'ensemble des patients. Depuis quelques années, l'exigence des autorités réglementaires a été rehaussée du point de vue de l'utilité clinique réelle. On ne se satisfait plus d'un effet clinique sur la moyenne de la population mais on exige une diminution de morbidité voire de mortalité totale. En outre, devant les coûts croissants des médicaments, de plus en plus de prestataires de services de santé exigent des évidences de l'utilité du médicament spécifiquement pour le patient pour lequel il est prescrit. C'est dans ces deux derniers domaines que la médecine personnalisée jouera un rôle de guide en permettant de choisir le médicament idéal pour le patient [6, 7].

## L'IMPACT DES GÈNES ET DE L'ENVIRONNEMENT

Selon le *National Health and Medical Council* du gouvernement australien, l'utilité de la médecine/soins

personnalisé(e)/(s) vise non seulement à prédire le développement de la maladie mais aussi à influencer les choix de style de vie et à ajuster la pratique médicale à un individu [7]. Le grand débat de l'inné vs l'acquis (*nurture vs nature*) n'a plus de raison d'être, car en réalité il s'agit d'une continuité dont les mécanismes nous échappent encore [8, 9]. Présentement, il existe relativement peu d'analyses sur l'interaction entre les gènes et l'environnement. Nous pouvons citer quelques exemples de cette interaction comme l'abus de substances (alcool, cigarette, café) dont le risque est déterminé par les facteurs génétiques bien sûr, mais qui est également modulé par l'environnement de la personne qui inclut son milieu de travail, ses amis, les membres de sa famille, ses habitudes culturelles ou encore les troubles d'adaptation comme le stress et l'anxiété [10]. Précédemment, nous avons observé que les déterminants génétiques d'abus de substances sont centrés sur la plasticité neuronale, fortement héréditaire au sein des familles avec un impact maternel important. Ces gènes jouent un rôle capital au niveau de la réponse au stress environnemental et sont significativement corrélés à la présence d'obésité et d'hypertension [11]. Il ne faut donc pas négliger l'importance des facteurs génétiques individuels de la réponse au stress psychologique et/ou physique dans le plan d'intervention visant la toxicomanie, la cessation tabagique ou l'abus d'alcool pour en assurer le succès en évitant les frustrations d'échecs récurrents. Un autre exemple puissant d'interactions des gènes et de l'environnement est la démonstration que l'impact de l'agrégat de la plupart des allèles de risque pour l'obésité, identifiés par le criblage génomique global (GWAS), peut être atténué de près de 40% par l'exercice régulier [12].

## L'IMPACT SOCIOÉCONOMIQUE ET LE RÉALIGNEMENT DES ATTENTES DES RETOMBÉES DE LA GÉNOMIQUE SUR LA SANTÉ PUBLIQUE

La prédiction en médecine est basée sur la capacité de marqueurs mesurables à un moment dans la vie de l'individu à prévoir ses atteintes cliniques en termes de morbidité ou de mortalité prenant ancrage habituellement une décennie plus tard. Tel est le but des scores de risque de Framingham pour le patient diabétique ou encore ceux plus récents basés sur les résultats de l'étude ADVANCE [13]. L'ensemble de ces facteurs de risque incluent l'âge de l'individu, l'âge au début de la maladie, le taux de cholestérol et la pression artérielle, l'histoire familiale, la présence d'hypertrophie cardiaque, la détection d'albuminurie ou de rétinopathie et même la fibrillation auriculaire. La justesse de prédiction se situe généralement autour de 70%. Plusieurs études utilisant les scores génétiques n'ont

pas obtenu des résultats supérieurs, ce qui attise les critiques des sceptiques sur l'importance de la génétique qui arguent qu'elle ne fournirait pas plus d'informations qu'une bonne évaluation clinique classique. Les attentes sur les retombées de la génomique de la santé publique doivent être réalistes. Ce n'est pas au moment où un patient a déjà les symptômes cliniques tels que l'hypertrophie cardiaque, l'hypertension, les dyslipidémies ou la fibrillation auriculaire et qu'il est âgé de 70 ans que le dépistage génétique sera utile. En effet, les marqueurs utiles sont les marqueurs pré-symptomatiques, présents avant l'apparition des premiers signes de maladie. C'est ce qui fait la force de ces marqueurs génétiques qui sont présent dans notre génome dès la naissance. Ainsi, nous avons récemment présenté nos résultats initiaux sur les variants génomiques responsables des taux plasmatiques des nouveaux marqueurs clinique, tels la « C-Reactive Protein » (hsCRP), l'interleukine 6 (IL-6), et autres marqueurs d'inflammation que plusieurs études ont montré associés à une augmentation de mortalité chez les patients diabétiques [14]. Notre projet consiste à utiliser les variants génétiques de ces marqueurs pouvant être déterminés bien avant l'élévation de leurs taux protéiques circulants [15, 16] comme prédicteurs de sévérité de la maladie.

Nous proposons donc que l'impact socio-économique de la médecine personnalisée se fera sentir par une intervention précoce dès le début de la maladie en période dite pré-symptomatique. Cet investissement additionnel en prévention aurait pour but de prolonger les années de productivité (QUALY) et de raccourcir la période d'invalidité terminale avec un impact majeur sur les coûts socio-économiques globaux. Bien entendu, cette hypothèse nécessite des études approfondies des variables d'économie de santé et leur validation dans les essais et observations épidémiologiques appropriés [16].

À ceci s'ajoute la nécessité d'obtenir l'adhésion des professionnels de la santé et la confiance des citoyens tout en assurant la protection de l'intégrité individuelle de chacun. Il s'avère capital de spécifier que la formation des médecins dans ce domaine n'est pas à jour. Une étude portant sur plus de 10 000 médecins aux États-Unis en 2012 [17] a indiqué que 69 % des oncologues sont familiers avec les notions de pharmacogénomique alors que seulement 11% des médecins de famille le sont.

Dans la même veine, l'un des facteurs pouvant faciliter l'acceptation de la médecine personnalisée par les autorités sanitaires et les gouvernements est la possibilité réelle que le diagnostic compagnon permette de mieux stratifier les sujets pour les études cliniques de phases III-IV :

- a) en diminuant l'hétérogénéité de la cohorte de patients,
- b) en permettant l'identification des patients à haut risque et

c) en enrichissant les cohortes avec des réponders (enrichissement prévisionnel).

Il en résultera une diminution majeure du coût des études de sécurité dont les frais sont à la fin assumés par le public via les coûts élevés des médicaments.

Voici le chemin qu'il nous reste à parcourir en vue de développer cette médecine du futur qui se situe à mi-chemin entre l'art et la science et dont la pratique risque d'affecter positivement l'humanité entière. ■

*Remerciements à Johanne Tremblay, Mirek Hamet et Ariane Brien-Legault pour leurs commentaires et discussion et aide secrétariale de Suzanne Cossette.*

## RÉFÉRENCES

- [1] M.HEALTH: A new vision for healthcare 2010. *McKinsey & Company, Inc., and GSMA*. 2010.
- [2] Canadian Institute of Health Information; Office of the Parliamentary Budget Officer; Statistics Canada Parliamentary Budget Office, *Fiscal Sustainability Report*. p18, February 2010.
- [3] BEARN, AG, MILLER, ED: Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull. Hist Med.* 53:315-328, 1979.
- [4] MCPHAIL, GL, CLANCY, JP: Ivacaftor: the first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. *Drugs Today (Barc.)* 49:253-260, 2013.
- [5] FIGL, M, PELINKA, LE : Karl Landsteiner, the discoverer of blood groups. *Resuscitation* 63:251-254, 2004.
- [6] ONG, FS, DAS, K, WANG, J, VAKIL, H, KUO, JZ, BLACKWELL, WL, LIM, SW, GOODARZI, MO, BERNSTEIN, KE, ROTTER, JI, GRODY, WW: Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing. *Expert.Rev Mol.Diagn.* 12:593-602, 2012.
- [7] Information for health professionals 2011 Australian government, National Health and Medical Research Council. *Clinical Utility of Personalised Medicine*, 2011.
- [8] HAMET, P: Future needs in exploration of gene-environment interactions. *J Hypertens.* 30:1915-1916, 2012.
- [9] SEDA, O, TREMBLAY, J, SEDOVA, L, HAMET, P: Integrating genomics and transcriptomics with geo-ethnicity and the environment for the resolution of complex cardiovascular diseases. *Curr.Opin.Mol.Ther.* 7:583-587, 2005.
- [10] SALVATORE, JE, ALIEV, F, EDWARDS, AC, EVANS, DM, MACLEOD, J, HICKMAN, M, LEWIS, G, KENDLER, KS, LOUKOLA, A, KORHONEN, T, LATVALA, A, ROSE, RJ, KAPRIO, J, DICK, DM: Polygenic scores predict alcohol problems in an

- independent sample and show moderation by the environment. *Genes (Basel)* 5:330-346, 2014.
- [11] NIKPAY, M, SEDA, O, TREMBLAY, J, PETROVICH, M, GAUDET, D, KOTCHEN, TA, COWLEY, AW, JR., HAMET, P: Genetic mapping of habitual substance use, obesity-related traits, responses to mental and physical stress, and heart rate and blood pressure measurements reveals shared genes that are overrepresented in the neural synapse. *Hypertens. Res* 35:585-591, 2012.
- [12] LI, S, ZHAO, JH, LUAN, J, EKELEND, U, LUBEN, RN, KHAW, KT, WAREHAM, NJ, LOOS, RJ: Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS. Med.* 7: 2010.
- [13] KENGNE, AP, PATEL, A, MARRE, M, TRAVERT, F, LIEVRE, M, ZOUNGAS, S, CHALMERS, J, COLAGIURI, S, GROBBEE, DE, HAMET, P, HELLER, S, NEAL, B, WOODWARD, M: Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur. J Cardiovasc Prev. Rehabil.* 18:393-398, 2011.
- [14] LOWE, G, WOODWARD, M, HILLIS, G, RUMLEY, A, LI, Q, HARRAP, S, MARRE, M, HAMET, P, PATEL, A, POULTER, N, CHALMERS, J: Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes* 63:1115-1123, 2014.
- [15] HAMET, P, MAROIS-BLANCHET, F, HARVEY, F, GODEFROID, G, WOODWARD, M, HARRAP, S, MARRE, M, TREMBLAY, J: Un criblage du génome entier identifie plusieurs polymorphismes nucléotidiques impliqués dans la régulation du taux de biomarqueurs circulants reliés aux complications du diabète. SDE, *Diabetes Metab* 40:O33, A9, 2014.
- [16] HAMET, P: Missing Heritability or need for reality check of clinical utility in genomic testing ? *J Hypertens* 32: 000-000, 2014
- [17] SWEN, JJ, GUCHELAAR, HJ: Just how feasible is pharmacogenetic testing in the primary health-care setting? *Pharmacogenomics.* 13:507-509, 2012.