

Médecine personnalisée

Comment est-il possible que deux individus atteints de la même maladie réagissent différemment au traitement effectué par le même médicament? La médecine personnalisée (pharmacogénomique) tente de répondre à cette question.

1. Moins d'effets secondaires grâce à la pharmacogénomique

Si l'on compare le patrimoine héréditaire de deux individus, comme par exemple celui d'une élève et celui de son voisin de classe, on peut constater que les deux génomes sont différenciés par environ 30 à 60 millions de paires de bases, les «lettres» du patrimoine génétique (seule exception: le voisin de classe est à la fois son vrai jumeau), ce qui représente environ 1 à 2 % du patrimoine génétique global. Les scientifiques pensaient, il y a cinq ans encore, que deux individus ne se différencient génétiquement l'un de l'autre que par 0,1 %.

Les chercheurs désignent par **Single Nucleotide Polymorphism**, ou SNP (prononcez «snip») toute variation dans l'enchaînement spécifique des lettres de la séquence de l'ADN. Si par exemple l'élève possède une adénosine dans son patrimoine génétique, son voisin pourrait, lui, avoir au même endroit une thymine. En règle générale, cette différence n'est pas discernable. Mais dans certains cas, celle-ci pourrait jouer un rôle important car lorsque la séquence d'ADN est copiée, donnant lieu à la formation d'une protéine, celle-ci pourrait être différente sur l'élève et son voisin de classe et surtout, elle pourrait agir de façon différente. Si, par exemple, cette protéine participe à la dégradation du médicament, cela pourrait signifier que les deux personnes assimilent un médicament déterminé de façon différente.

Imaginez maintenant que l'élève ainsi que son voisin de classe soient atteints de la même maladie, un cancer par exemple. Tous deux seraient traités par le même médicament: ils devraient donc tous les deux en bénéficier de la même manière. Mais en réalité, il est possible qu'un même médicament soulage une telle personne et non telle autre. Les médecins ne comprirent pas, de longues années durant, pourquoi il en était ainsi. Aujourd'hui tout paraît plus clair: cette réaction proviendrait tout d'abord des différences génétiques dans le patrimoine génétique, le SNP (cf. graphique 1). Mais ce ne serait pas l'unique raison qui expliquerait ce phénomène, d'autres facteurs pourraient également l'influencer tels que par exemple les

Facteurs environnementaux:

- Maladies déjà contractées
- Consommation de tabac
- etc.

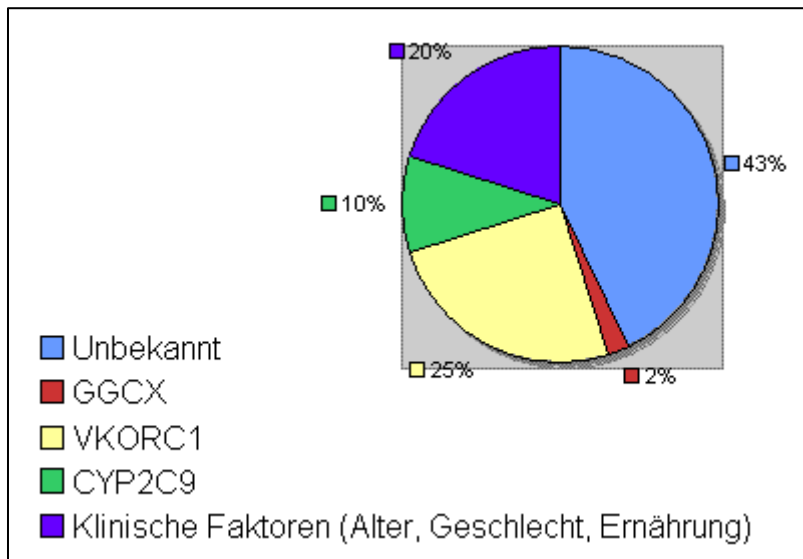
Facteurs biologiques:

- âge
- sexe
- etc

Exemple de la warfarine

La warfarine est un médicament destiné à diminuer la coagulation sanguine. Il est difficile de trouver la posologie adéquate pour les patients ce qui peut devenir problématique : une hémorragie peut survenir en cas de léger surdosage déjà et lorsque la dose est trop faible, le médicament n'est plus aussi efficace, pouvant ainsi entraîner des thromboses (par ex. des caillots).

Divers facteurs peuvent également influencer l'action de la warfarine sur les patients (voir graphique): d'une part, trois gènes (GGCX, VKORC1 et CYP2C9) qui ont été récemment découverts et d'autre part, des facteurs cliniques tels que l'âge, le sexe ou l'alimentation.



Source: Rettie et al.

Un problème auquel la médecine est quotidiennement confrontée réside dans le fait qu'un même médicament puisse agir de manière différente sur des individus atteints de la même maladie. Les conséquences peuvent être graves: aux USA, quelques 100 000 décès dus aux effets secondaires de médicaments auraient été recensés en 2007. La grande ampleur de ce pourcentage prouve que les médicaments sont concernés de façon plus ou moins importante par cet effet. Les scientifiques voudraient aborder ce problème à l'aide de la pharmacogénomique. La **pharmacogénomique** offre la possibilité de découvrir, avant le début d'un traitement, si tel médicament est approprié à tel patient ou non. Pour ce faire, le médecin va réaliser un test diagnostic avant le traitement, un diagnostic génétique par exemple (cf. image 1).

Revenons à notre exemple: le médecin va vérifier si l'élève ou son voisin de classe possèdent à l'emplacement en question, dans le génome, une adénosine ou une thymine. Grâce à des études cliniques, le médecin sait que les patients possédant une adénosine à l'endroit en question ne répondent pas au traitement effectué par le médicament XY contre le cancer. Dans ce cas purement hypothétique, l'élève ne serait donc pas traitée par le médicament XY mais par un autre (cf. graphique 2).

2. Pharmacogénomique = médecine personnalisée?

La pharmacogénomique devrait donc permettre aux patients d'être traités de façon optimale tout en ayant le moins d'effets secondaires. La pharmacogénomique est souvent

assimilée à la notion de médecine personnalisée. Toutefois, la médecine personnalisée serait plutôt une notion globale pour une stratégie qui permettrait le développement de médicaments conçus sur mesure (meilleur diagnostic, thérapie optimale).

La notion de médecine personnalisée peut de surcroît induire en erreur puisque son objectif n'est pas de développer des médicaments conçus sur mesure pour une personne prise isolément mais bien plutôt pour un groupe de patients. Le médicament Herceptine par exemple agit sur près de 25 % de l'ensemble des patientes atteintes de cancer du sein puisqu'elles seules sont porteuses de la mutation correspondante des gènes dans les cellules cancéreuses.

La pharmacogénomique ou médecine personnalisée n'est en soi pas véritablement une révolution, comme on le prétend souvent, mais bien plutôt une évolution. De tout temps, les médecins tentèrent de trouver un traitement idéal pour leurs patients. Dans le passé, les médecins optaient pour tel médicament en se référant à leurs connaissances de la maladie respective, aux données du patient ainsi qu'à leurs expériences effectuées avec un médicament précis. Lorsque celui-ci n'agissait pas ou pas suffisamment, le médecin en modifiait la posologie ou se rabattait sur un autre médicament jusqu'à ce qu'il ait trouvé le médicament adéquat.

A l'avenir et grâce à la pharmacogénomique, le médecin pourra, - tel est l'espoir- posséder dès le début du traitement toutes les informations nécessaires afin de pouvoir initialiser le traitement avec le médicament adéquat. On pourrait ainsi économiser les coûts de traitements inefficaces ou préjudiciables.

Les experts espèrent que la pharmacogénomique offrira non seulement des traitements plus performants mais également des diagnostics plus précis. Prenons l'exemple du cancer qui se différencie en plus de 250 types: cancer du sein, cancer du côlon, cancer de la prostate etc. Il est très difficile de déceler le type de cancer dont le patient est atteint car les symptômes des types de cancer pris isolément peuvent s'avérer identiques. En outre, le même type de cancer peut causer des symptômes différents sur deux patients différents. Un traitement adéquat ne peut être initialisé que lorsque le médecin sait exactement à quel type de cancer il a à faire.

Les tests génétiques ou les tests d'expression génétique pourraient être un auxiliaire supplémentaire. Ces instruments vont permettre au médecin de déceler rapidement et aisément de quel type de cancer il s'agit, quels sont les gènes actifs et même, dans le meilleur des cas, de déceler le stade dans lequel se trouve le cancer. Est-il encore au stade initial, y a-t-il déjà des métastases, est-il déjà disséminé dans l'ensemble du corps ? Grâce à toutes ces données, le médecin va pouvoir procéder au choix du traitement.

Les premiers tests pharmacogénomiques sont d'ores et déjà partiellement disponibles sur le marché, dont un test pour les patients atteints d'hépatite C qui n'est pas un test génétique. Ce test permet de mesurer la quantité de virus se trouvant dans le sang de ces patients. En se basant sur ces connaissances, le médecin va pouvoir opter soit pour un traitement de courte durée soit pour un traitement comprenant le cycle complet.

Outre cet exemple provenant de la ligne diagnostic, il existe, depuis, quelques exemples de médicaments provenant du domaine de la pharmacocinétique (cf. encadré ci-dessous); toutefois, ils ne sont pas aussi nombreux que l'on espérait il y a quelques années encore. Ceci est en rapport avec le fait que la science certes fait des pas en avant en apportant les connaissances des origines génétiques de diverses maladies. Toutefois, le chemin est laborieux car pour la plupart des maladies très répandues, plusieurs

facteurs sont responsables de leur formation. Dans de nombreux types de cancer, les gènes ne sont responsables de leur formation que dans 20 à 30 % des cas. Le développement du médicament sera alors d'autant plus complexe.

Quelques exemples de médicaments provenant de la pharmacogénomique

Cancer du côlon

Des chercheurs ont pu déceler qu'un gène déterminé est mutant dans environ 40 % de l'ensemble des patients atteints de cancer du côlon (le proto-oncogène k-ras). C'est pour cette raison qu'il serait inefficace de traiter ces patients avec l'anticorps Cétuximab. Et c'est ce qui a conduit au fait que de nos jours, seuls les patients atteints de cancer et répondant effectivement à ce traitement sont traités par cette substance. On peut éviter ainsi des coûts de traitement inutiles.

Cancer du sein

La production démesurée de la protéine HER-2 due à une déficience génétique dans les cellules cancéreuses concerne un bon quart de l'ensemble des patientes atteintes du cancer du sein. En conséquence, les patientes dont le test est positif au HER-2 souffrent d'une forme de cancer du sein particulièrement maligne. L'anti-cancéreux Herceptine reconnaît la protéine HER-2 située à la surface des cellules cancéreuses, pouvant ainsi stopper leur progression.

Lorsque l'on envisage un traitement par l'Herceptine, on va tout d'abord effectuer un test permettant de déterminer si la patiente souffre du déficit génétique HER-2 ou non.

Sida

Près de 10% des patients souffrant du sida et traités par l'Abacavir présentaient des effets secondaires graves. Par la suite, les scientifiques découvrirent chez ces patients la mutation d'un gène déterminé (le gène HLA-B5701). De nos jours, les patients subissent un test permettant de découvrir s'ils sont porteurs du gène mutant ou non. De ce fait, le pourcentage des effets secondaires a nettement diminué, ce qui a permis de renforcer la confiance des patients et des médecins en ce médicament.

Source: U.S. Food and Drug Administration

Gènes et mémoire

Les gènes peuvent non seulement influencer le fait qu'une certaine personne supporte tel médicament ou non mais permettent également d'influencer la capacité de mémoriser.

Il existe à ce sujet des études intéressantes effectuées entre autres par des chercheurs suisses. Des personnes ont tenté de mémoriser 20 termes au sujet desquels elles furent ensuite questionnées. Puis, selon leurs résultats, ces personnes furent réparties en groupes ayant de «bonnes» ou de «mauvaises» capacités de mémorisation. Les chercheurs s'intéressèrent ensuite au patrimoine génétique de ces personnes et constatèrent l'existence de différences génétiques. Une «bonne» ou une «mauvaise» capacité de mémorisation est en partie déterminée par les gènes.

Cela ne signifie pas pour autant qu'un groupe est plus stupide que l'autre. Cela signifie pour les personnes qui s'en sont moins bien tirées qu'elles pourraient peut-être mieux

mémoriser en se concentrant, par exemple, sur une méthode visuelle ou sur toute autre forme de mémorisation et non uniquement sur le fait d'apprendre par cœur.

Et qui sait: il existera peut-être à l'avenir des médicaments susceptibles d'améliorer la capacité de mémorisation de ces personnes. Qu'en pensez-vous? Serait-il permis de le faire?

3. Questions d'éthique soulevées par la pharmacogénomique

POUR

Sécurité des médicaments

On est en droit d'espérer que la pharmacogénomique permettra aux patients de bénéficier de médicaments mieux adaptés à leur cas et entraînant donc moins d'effets secondaires. Les patients feraient ainsi mieux confiance aux médicaments. Divers exemples démontrent cet effet.

Coûts

Nombre d'experts pensent que le système de santé bénéficiera de la pharmacogénomique parce que l'on ne prescrira plus que des médicaments vraiment efficaces. Cela devrait permettre de faire des économies. Mais ce point est controversé. Les opposants disent que la pharmacogénomique pourrait faire augmenter les coûts du système de santé puisqu'il faudra payer les tests diagnostiques.

CONTRE

Gestion des données génétiques

À l'avenir, nombre de personnes obtiendront en Suisse des renseignements sur leurs gènes, par exemple dans le cadre d'un traitement. Qui aura accès à ces données? Quelle est l'ampleur du risque d'usage abusif de ces données si elles sont accessibles sous forme de banques de données électroniques?

Probabilités

La pharmacogénomique ne peut pas garantir de sécurité absolue. Elle ne peut que prédire avec une certaine probabilité si un médicament entraînera ou non des effets indésirables chez une personne présentant un certain profil génétique. Or, la gestion de probabilités peut être très délicate.

La pharmacogénomique est-elle discriminatoire?

Bien souvent, on reproche à la pharmacogénomique d'être discriminatoire. En effet, il se peut qu'un test génétique ait pour effet qu'un patient obtienne un médicament susceptible de lui sauver la vie, et un autre patient non. Est-ce discriminatoire? Est-ce injuste? Que pensez-vous de la position de TA-SWISS (voir ci-dessous)?

«Le reproche de discrimination des minorités génétiques au cas où des médicaments de nouvelle génération ne seraient pas produits pour elles est simpliste. Qu'un jour il n'y ait pas pour certaines maladies de médicaments efficaces adaptés à des génotypes rares alors que ce sera le cas pour la majorité des patients ne peut être qualifié avec raison d'inégalité de traitement arbitraire parce que bénéficier d'une thérapie opérante n'est pas un droit moral. En revanche, le devoir moral de favoriser l'élaboration de tels médicaments pour les minorités génétiques existe bel et bien. Le meilleur moyen d'y satisfaire est de prendre des mesures étatiques susceptibles d'encourager les pharmaceutiques à s'investir dans cette entreprise moins rentable pour eux.»

Des renseignements sur son propre génome - est-ce que cela vaut le coup?

Depuis quelques années, diverses entreprises telles que 23andme, font sur Internet une proposition délicate: des renseignements sur ses propres gènes. Ai-je une probabilité accrue de contracter un cancer? Ou la maladie de Parkinson? Ou un trouble psychique tel que la dépression? Diverses entreprises proposent ce genre de prestations, parfois pour plusieurs centaines de dollars.

Nombre d'experts sont actuellement sceptiques au sujet de telles offres parce que les connaissances sur l'origine de nombreuses maladies sont encore limitées. Aimeriez-vous savoir ce que vos gènes recèlent?

Pour en savoir plus: biotechlerncenter.interpharma.ch