

MÉDECINE PERSONNALISÉE : nouveaux défis pour le praticien

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le clinicien est confronté aux avancées de la médecine. La pratique de la médecine traditionnelle, fondée sur le raisonnement physiopathologique et l'expérience clinique, a été complétée par la médecine factuelle, basée sur des preuves apportées dans des essais cliniques contrôlés sur des cohortes de patients. Plus récemment, la médecine personnalisée est plébiscitée en proposant un traitement adapté à chaque patient, si possible caractérisé sur le plan individuel par des biomarqueurs prédictifs ou pronostiques dont, de plus en plus, des marqueurs génétiques avec l'avènement du séquençage du génome humain. Cette médecine personnalisée s'inscrit en complément de la médecine classique et de la médecine factuelle. Elle demande cependant que le praticien intègre progressivement cette nouvelle stratégie dans son approche thérapeutique. Ainsi, le clinicien de terrain doit faire face à de nouveaux défis sur le plan des connaissances théoriques, des mises en application pratique et de la relation médecin-malade.

MOTS-CLÉS : Médecine générale - Médecine factuelle - Médecine personnalisée - Médecine prédictive

PERSONALIZED MEDICINE : NEW CHALLENGES FOR THE PHYSICIAN
SUMMARY : The clinician has to cope with new advances in medicine. Traditional medicine, which is based upon pathophysiological reasoning and clinical experience, has been reinforced by evidence-based medicine, which relies on levels of evidence provided by controlled clinical trials carried out on cohorts of patients. Since a few years, personalized medicine has been put at the forefront. A therapy tailored to every patient, if possible characterized by biomarkers, among which, since the achievement of the whole human genome sequencing, an increasing number of genetic markers. Personalized medicine should be used as a complement of traditional and evidence-based medicine. Physicians should progressively integrate this new strategy in their therapeutic approach. Hence, clinicians have to face new challenges as far as scientific knowledge, practical applications and physician-patient relationship are concerned.

KEYWORDS : Evidence-based medicine - General practitioner - Personalized medicine - Predictive medicine

INTRODUCTION

Le médecin du 21^{ème} siècle doit, de plus en plus, s'investir dans la prise en charge de maladies chroniques et est de moins en moins confronté au traitement de pathologies aiguës. La plupart de ces maladies, dites complexes, résultent de l'interaction d'un terrain de prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, et chacune de ces composantes joue un rôle variable selon les patients (1). Les différentes recommandations internationales insistent, de plus en plus, sur une prise en charge médicale individualisée. C'est, par exemple, le cas dans le traitement du diabète de type 2, comme rappelé dans un article récent (2). Une des avancées en marche, même si elle n'en est encore qu'à ses prémices dans la plupart des aires thérapeutiques, est l'individualisation des traitements en fonction de caractéristiques génétiques (ou, à défaut, phénotypiques) propres à chaque individu. Celles-ci sont susceptibles d'influencer non seulement les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés, mais aussi les réponses pharmacodynamiques observées. Ainsi, émerge la notion de

médecine personnalisée qui s'intègre dans une médecine de précision, deux concepts proches, mais non parfaitement superposables (3).

L'avènement de la médecine personnalisée va, très certainement, placer le praticien face à de nouveaux défis. Le but de cet article est de présenter brièvement quelques réflexions quant à cette évolution. Nous rappellerons d'abord les profonds remaniements dans la pratique médicale, passant de la médecine basée sur l'expérience à la médecine fondée sur les preuves (médecine factuelle), puis à la médecine personnalisée, en insistant sur le fait que ces trois approches ne sont pas antinomiques, mais, au contraire, s'avèrent parfaitement complémentaires (4). Ensuite, nous discuterons successivement trois aspects fondamentaux de la médecine personnalisée centrés sur le soignant [le point de vue du soigné sera envisagé dans un autre article (5)] : le savoir, le savoir-faire et le savoir-être. En effet, le médecin doit, d'abord et avant tout, *savoir*, c'est-à-dire connaître les grands principes de la médecine personnalisée et ses potentialités : nous définirons quelques concepts relativement nouveaux pour les médecins de terrain afin de mieux les préparer à cette tâche. Il doit aussi *savoir-faire*, c'est-à-dire être prêt à intégrer les subtilités inhérentes à cette nouvelle stratégie de prise en charge individualisée dans sa pratique quotidienne. Enfin, il doit *savoir-être*, c'est-à-dire pouvoir être à l'aise dans ce que cette nouvelle dimension de la médecine qui modifiera inévitablement la relation médecin-malade.

(1) Professeur Ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

COMPLÉMENTARITÉ DES APPROCHES MÉDICALES

Depuis Hippocrate, la médecine a fait des progrès considérables, même si les grands principes fondés sur l'écoute, l'observation et le dévouement restent immuables. Avec Claude Bernard, la médecine a pris un virage plus expérimental, mettant en avant la réflexion physiopathologique. Celle-ci vient en appont des acquis issus de la pratique pour aboutir à la médecine basée sur l'expérience («*experience-based medicine*») (Fig. 1). Cette dernière a cependant montré ses limites et, à partir du début des années 90, s'est développée la médecine fondée sur les preuves («*Evidence-Based Medicine*») (6). Cette dernière est une médecine du doute et impose la démonstration de l'efficacité d'un médicament dans des essais cliniques contrôlés. Ceux-ci doivent être réalisés selon les règles de bonne pratique («*Good Clinical Practice*» ou GCP), évitant les biais de sélection (par la technique de la randomisation) et d'interprétation (par la méthode du double aveugle) (7, 8). Cette médecine factuelle se fonde sur l'analyse de résultats obtenus sur de grands groupes de patients rigoureusement sélectionnés, suivis par des investigateurs dûment formés à la méthodologie des essais cliniques et dans des conditions d'étude particulières, foncièrement différentes de celles de la vie

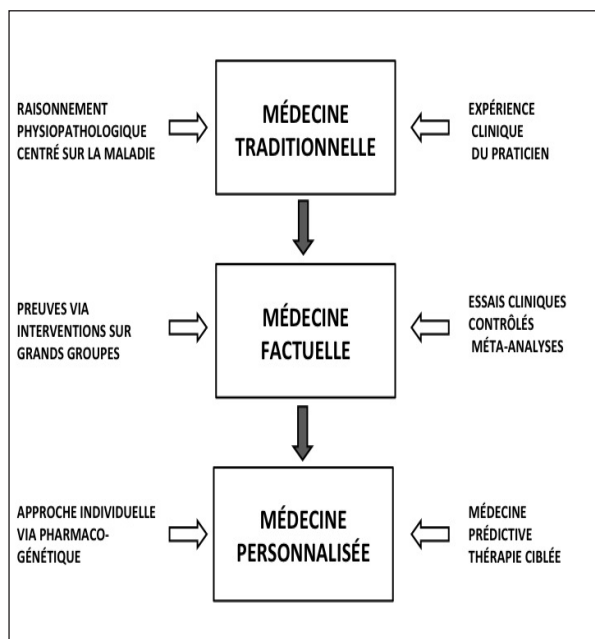


Fig. 1. Illustration de l'évolution des approches médicales : médecine traditionnelle, médecine factuelle et médecine personnalisée.

réelle. Dans la vraie vie, le médecin a, face à lui, un malade, présentant des caractéristiques propres, de telle sorte qu'il peut se poser légitimement la question de savoir si les résultats d'études cliniques interventionnelles sur des cohortes de patients peuvent être extrapolés au patient qu'il a à soigner. En effet, la population des essais cliniques est indiscutablement hétérogène et les résultats publiés représentent une moyenne entre les bons répondeurs et les mauvais répondeurs. Dans la plupart des cas, ces essais ne permettent pas de prédire, avec certitude, quelle sera la réponse au traitement d'un patient particulier. Des analyses par sous-groupes sont parfois réalisées, mais elles ne fournissent généralement que des informations fragmentaires, uniquement indicatives (8).

De nombreux facteurs peuvent influencer la réponse individuelle à un médicament (9). Sans doute parmi les plus importants, il ne faut pas oublier la qualité de l'adhésion au traitement, appelée observance thérapeutique, par ailleurs trop souvent négligée (10). Les caractéristiques génétiques de l'individu peuvent aussi être déterminantes dans certains cas. En effet, elles peuvent profondément modifier la pharmacocinétique du médicament et, de ce fait, l'amplitude de l'exposition à la molécule active pour une posologie standard déterminée (9). De plus, elles peuvent aussi altérer la réponse pharmacodynamique, que ce soit en ce qui concerne l'efficacité de la molécule ou son profil de sécurité/toxicité. Ainsi, au cours de la dernière décennie, s'est progressivement développée la médecine dite personnalisée qui fait appel à de nouveaux concepts et est appelée à modifier, à plus ou moins court terme, les stratégies thérapeutiques des cliniciens et les relations médecin-malade (4).

LE SAVOIR : FAMILIARISATION AVEC LES NOUVEAUX CONCEPTS DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Une nouvelle médecine fait appel à de nouveaux concepts, mais aussi à une nouvelle terminologie avec laquelle le praticien doit se familiariser (11).

La pratique de la *médecine personnalisée* consiste en l'utilisation de données biologiques, génétiques et/ou génomiques d'une personne pour lui proposer le traitement et/ou la posologie du médicament qui paraissent les mieux adaptés en termes d'efficacité et de sécurité. La prise en charge est ainsi individua-

lisée. Cette médecine personnalisée s'inscrit dans le contexte plus large de la *médecine de précision* (3).

La *médecine prédictive* est une médecine personnalisée, essentiellement probabiliste, qui estime un risque, mais sans jamais (ou très rarement) pouvoir l'affirmer de façon indubitable. Cette médecine peut détecter très tôt dans la vie (parfois même, avant la naissance) une prédisposition à une maladie qui pourra se développer bien plus tard, mais le plus souvent sans élément de certitude absolue. Cette gestion d'une certaine incertitude place le médecin dans une position qui n'est pas toujours confortable face à l'inquiétude et au questionnement de la personne dont il a la santé en charge (5).

La *médecine prédictive* trouve toute sa plénitude si elle peut se transformer en médecine préventive. Force est de constater, cependant, que, jusqu'à présent, la médecine préventive se fait surtout à l'échelle d'une population comme, par exemple, les vaccinations, même si, indirectement, l'individu en bénéficie. A l'échelle individuelle, la médecine préventive se réduit, le plus souvent et tant qu'à présent, à éviter ou limiter les facteurs de risque, comme dans la prévention des maladies cardiovasculaires ou du cancer. Il est cependant probable que le développement de la médecine prédictive aboutira, tôt ou tard, à une médecine préventive mieux ciblée en fonction des caractéristiques génétiques et/ou moléculaires d'un individu donné.

Un *biomarqueur* est une molécule biologique, mesurée et évaluée de manière objective et précise, de façon à pouvoir servir d'indicateur fiable (12). On distingue les biomarqueurs prédictifs (présents avant l'apparition d'une maladie et capables de la prédire) et les biomarqueurs pronostiques (utilisés pour déterminer l'évolution clinique d'une maladie, avec l'estimation de la probabilité de survie ou de récurrence, notamment). Le développement de médicaments plus efficaces et ciblés sur chaque maladie ne peut plus se faire sans la découverte de biomarqueurs associés à chaque pathologie. Ainsi, à un nouveau médicament ciblé est associé, de plus en plus souvent, un *test diagnostique «compagnon»* permettant de prévoir l'efficacité de la molécule envisagée et de la réserver, dès lors, aux seuls patients porteurs de ce biomarqueur et sensés être les meilleurs répondeurs. Les domaines de la thérapie et du diagnostic deviennent donc de plus en plus

indissociables, d'où le terme *«théranostique»* récemment apparu dans la littérature médicale.

La *pharmacogénétique* est l'étude des relations entre la variabilité du génome, c'est-à-dire le matériel génétique d'un individu, et la réponse thérapeutique (13). Ce terme a été proposé, il y a plus de 50 ans déjà, suite à la démonstration du caractère héréditaire de réponses anormales à certains traitements pharmacologiques (par exemple, crises d'anémie hémolytique aiguë sous antipaludéens chez des individus déficitaires en glucose 6-phosphate déshydrogénase). Quant à la *pharmacogénomique*, elle est l'étude de l'influence des variations de l'ADN et de l'ARN sur la réponse à un médicament donné. Ainsi, on peut considérer que la pharmacogénétique se définit historiquement comme l'étude des variants génétiques individuels en relation avec la réponse thérapeutique tandis que la pharmacogénomique correspond, plus communément, à l'étude des profils d'expression en réponse à un traitement donné (11). Depuis quelques années sont apparues des études d'association pan-génomiques ou GWAS (*«Genome Wide Association Studies»*). Elles reposent sur la mise au point de puces de génotypage à très haute densité contenant plus de 500.000 marqueurs appelés SNPs (*«Single Nucleotide Polymorphisms»*). Ces SNPs servent de balises pour le repérage de régions du génome au sein desquelles se trouvent des variants génétiques associés à la susceptibilité de maladies et ce, sans qu'aucune hypothèse physiopathologique *a priori* ne soit nécessaire. Cependant, les effets phénotypiques associés à ces variations nucléotidiques sont généralement faibles et ne rendent compte que d'une petite partie de l'hérédité connue pour la maladie. Quoi qu'il en soit, en génétique, les SNPs sont considérés comme des éléments pouvant constituer des biomarqueurs fiables et précis, prédictifs ou pronostiques (11).

Ainsi, la pharmacogénétique et la pharmacogénomique occupent une place croissante dans les stratégies thérapeutiques. Cependant, au vu d'enquêtes récentes, il apparaît que les médecins sont insuffisamment préparés à l'utilisation de la pharmacogénomique pour guider leur choix thérapeutique (14). Ils devront progressivement faire le pas dans ce qui constituera, tôt ou tard, une véritable révolution dans la pratique médicale, en général, et la stratégie thérapeutique, en particulier.

LE SAVOIR-FAIRE : METTRE EN PRATIQUE CETTE NOUVELLE DIMENSION DE LA MÉDECINE

Les connaissances théoriques de la médecine personnalisée ne représentent qu'une première étape qui doit se concrétiser dans une application dans la pratique de tous les jours. Il existe actuellement deux grandes stratégies qu'il est possible de mettre en action pour promouvoir une médecine personnalisée. La première est de faire appel à des biomarqueurs hautement spécifiques permettant de guider les meilleurs choix thérapeutiques et de prédire la réponse escomptée (12). La seconde est de développer des algorithmes décisionnels dictés par l'analyse soignée d'un cortège de caractéristiques individuelles, certes hétérogènes, mais qui ont chacune un impact sur le rapport bénéfice/risque du traitement proposé à un patient donné. Nous illustrerons rapidement ces deux approches par leurs applications dans les deux grandes catégories de pathologies responsables du plus haut taux de mortalité dans notre pays que sont, respectivement, les cancers et les maladies cardiovasculaires.

Parmi les différentes disciplines médicales, l'oncologie est, à l'évidence, celle où la médecine personnalisée est le plus avancée avec l'avènement des thérapies ciblées (15). C'est notamment le cas avec la validation d'une série croissante de tests de diagnostic dits «compagnons», permettant de proposer la thérapie ciblée la plus efficace pour un patient donné. Les progrès sont de plus en plus sensibles depuis le premier exemple charismatique, avec la mise en évidence du facteur HER2 associé à une excellente réponse thérapeutique à l'herceptine dans le cancer du sein (16, 17). Le grand public, en général, et les patients cancéreux, en particulier, sont de mieux en mieux informés dans ce domaine touchant la médecine personnalisée, la médecine prédictive et la médecine de précision (5).

Dans une autre discipline phare comme la cardiologie, l'apport de la pharmacogénétique est moins développé actuellement, même si des variants génétiques ont permis d'expliquer les variabilités dans les réponses individuelles à la warfarine, au clopidogrel ou encore aux statines (18, 19). Cependant, des tentatives pour améliorer l'approche personnalisée en cardiologie sont également en cours, notamment grâce à une meilleure exploitation des données fournies par la médecine factuelle aboutissant à des algorithmes décisionnels individualisés. Un exemple est celui de la prescription d'un traite-

ment antithrombotique adapté chez un patient avec une fibrillation auriculaire (20). Un plaidoyer pour une telle approche favorisant la médecine personnalisée a été publié récemment par la Société Européenne de Cardiologie (21). Le traitement «sur mesure» de l'hypertension artérielle est envisagé dans un autre article de ce numéro (22).

LE SAVOIR-ÊTRE : INFLUENCE POTENTIELLE SUR LA RELATION MÉDECIN-MALADE

Le développement de la médecine personnalisée est susceptible de modifier la relation médecin-malade dans un avenir proche. Nous avons discuté les perspectives positives pour le patient, mais aussi les problèmes que cette médecine personnalisée peut soulever dans un article connexe (5). Il est évident que le développement de la médecine dite des «4 P» (Personnalisée, Prédictive, Préventive, Participative) va imposer au médecin d'adapter sa relation avec son patient. En effet, le patient, dûment informé, peut avoir des attentes et des questionnements auxquels le médecin se doit de pouvoir répondre. Pour ce faire, il convient que, dans un premier temps, il maîtrise bien les nouveaux fondements de la médecine personnalisée. Le patient est en droit d'exiger que le médecin choisisse «le bon traitement pour le bon malade au bon moment». Si, pour le soigné, cela peut paraître une attente légitime («cela va de soi») (5), le soignant, lui, est confronté à des choix thérapeutiques dont la pertinence n'est pas toujours parfaitement établie. Certes, le choix peut être orienté et facilité par les résultats des essais contrôlés en faisant appel à la médecine factuelle (6). Rappelons cependant que cette dernière est une médecine du doute, basée sur une approche statistique, et qu'elle ne donnera jamais la certitude d'une bonne protection ou d'une guérison avec tel ou tel traitement chez tel ou tel patient. La médecine personnalisée, comme appoint complémentaire, pourra sans doute affiner les choix thérapeutiques (4). La discussion devra pouvoir se faire, en toute clarté, entre patients et médecins, y compris les médecins de première ligne qui pourront, si besoin en est, s'appuyer sur l'aide de confrères spécialistes dans le domaine pour affiner l'information prodiguée. Il est important pour les patients que les messages des médecins généralistes et spécialistes soient concordants et complémentaires, condition pour qu'un climat de confiance soit établi vis-à-vis de la médecine personnalisée.

CONCLUSION

La pratique de la médecine impose de plus en plus une approche centrée sur le patient. Une meilleure interprétation des données apportées par la médecine factuelle et les progrès considérables acquis ces dernières années dans le domaine de la biologie moléculaire et de la génétique, avec notamment le séquençage du génome humain, ont déjà favorisé et favoriseront encore davantage à l'avenir le développement de la médecine personnalisée. Cette approche constitue, pour les praticiens, un nouveau défi auquel ils devront répondre dans les domaines du savoir, du savoir-faire et du savoir-être, de façon à pouvoir satisfaire les attentes des malades et être dans les meilleures conditions pour prescrire «le bon médicament au bon patient».

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Bours V.— Maladies complexes : des interactions gènes-environnement au problème de santé publique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 217-219.
- Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
- Marquet P, Longerey PH, Barlesi F, et al.— Translational research: precision medicine, personalized medicine, targeted therapies: marketing or science? *Thérapie*, 2015, **70**, 11-19.
- Scheen AJ.— Editorial. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 221-224.
- Scheen AJ, Giet D.— Médecine personnalisée : tout bénéfique pour le patient, mais nouveau challenge pour la relation médecin-malade. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 247-250.
- Pasleau F.— Fondements de la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 225-231.
- Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
- Ernest P, Jandrain B, Scheen AJ.— Forces et faiblesses des essais cliniques : évolution en fonction de l'essor de la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 232-236.
- Thummel KE, Lin YS.— Sources of interindividual variability. *Methods Mol Biol*, 2014, **1113**, 363-415.
- Scheen AJ, Giet D.— Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
- Mathieu T, Bermont L, Boyer JC, et al.— Champs lexicaux de la médecine prédictive et personnalisée. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2012, **70**, 651-658.
- Cavalier E.— Médecine personnalisée et biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
- Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, et al.— Pharmacogénomique et médecine personnalisée : vers un screening systématique de la population?. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 251-256.
- Overby CL, Erwin AL, Abul-Husn NS, et al.— Physician attitudes toward adopting genome-guided prescribing through clinical decision support. *J Pers Med*, 2014, **4**, 35-49.
- Collignon J, Jerusalem G.— Les traitements ciblés remplaceront-ils la chimiothérapie? *Rev Med Liège*, 2012, **67** (Suppl), 29-36.
- Jerusalem G, Collignon J, Rorive A, et al.— Traitements ciblés dans le cancer du sein. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 379-384.
- Jerusalem G, Collignon J, Josse CI, et al.— Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 269-276.
- Johnson JA, Cavallari LH.— Pharmacogenetics and cardiovascular disease-implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*, 2013, **65**, 987-1009.
- Turner RM, Pirmohamed M.— Cardiovascular pharmacogenomics : expectations and practical benefits. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, **95**, 281-293.
- Melon P, Lancellotti P.— Recommandations Européennes 2010 pour le traitement anti-thrombotique de la fibrillation auriculaire : nouveaux scores pour l'évaluation des risques d'accident vasculaire cérébral et de saignement. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 580-582.
- Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, et al.— The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2014, **35**, 3250-3257.
- Krzesinski JM.— Le traitement de l'hypertension artérielle doit être du «sur mesure». *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 286-291.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.