



À LA UNE

Thérapies ciblées : le système de santé n'est pas préparé à leurs fulgurantes avancées

MÉDECINE PERSONNALISÉE

Issue des progrès de la génomique, de la bio-informatique, et de l'intelligence artificielle, la médecine de précision fera évoluer les métiers, en particulier ceux des médecins.

Prendre en compte les caractéristiques distinctives de chaque être humain pour le soigner électivement, tel est l'objectif de la médecine personnalisée, renommée médecine de précision en 2012, et «fondée sur la rigoureuse utilisation de thérapies ciblées, avec une connaissance affinée des mécanismes physiopathologiques, grâce à des biomarqueurs eux aussi de plus en plus précis», explique Bernard Devulder, lors du 17e Colloque de l'institut Servier.

Séquencer toutes les tumeurs ?

Traiter chaque patient en fonction de la carte génétique de son cancer: cette stratégie devrait se développer rapidement grâce aux progrès des capacités d'analyse du génome 1800-milliards de nucléotides en une fois vs quelques centaines avant 2005 et à la baisse de son coût. À condition de lui en donner les moyens (notamment en bio-informaticiens, rapport du groupe de travail bi-académique en 2014). Car pour donner un sens aux données génétiques, «il faut pouvoir les relier aux phénotypes», affirme Francis Galibert (Rennes), pour qui considérer comme personnelles les données issues du séquençage «est une erreur, personne ne peut interpréter le génome d'un quidam!». Il privilégie le séquençage complet (1) des tumeurs, qui a par ailleurs une

valeur pronostique dans les cancers du sein et colorectal. Mais «il faudrait aussi pouvoir analyser le microbiome, puisque celui-ci affecte l'efficacité de certains inhibiteurs de cancer » et intégrer les paramètres immunitaires (le cancer étant lié à l'environnement immunitaire). De là à séquencer la tumeur chez tout patient atteint de cancer? Christophe Letourneau (institut Curie) y est favorable, mais « en vue d'inclure les patients dans des essais cliniques pertinents » (2).

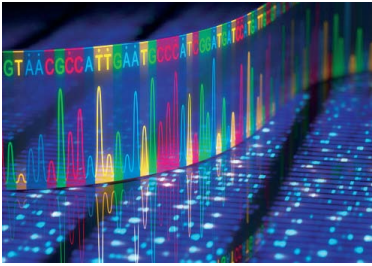
Déjà à l'oeuvre dans le cancer (mutations génétiques chez 73% des patients ayant un mélanome; mutations ALK et Egfr dans le cancer du poumon), la médecine de précision est encore balbutiante dans les maladies cardiovasculaires, explique le Pr André Scheen (Liège). Dans le diabète, l'approche génotypique du traitement devrait compléter l'approche phénotypique actuelle, dépendante des caractéristiques du patient et de sa maladie évolutive. Exemples: variants génétiques à l'origine de variations de réponse à la metformine; mutation de la glucokinase chez les patients d'un sous-groupe du diabète Mody, sans nécessité de traiter leur diabète, dénué de complications; mutation du gène du récepteur du sulfamide dans le diabète néonatal permettant de remplacer l'insulinothérapie par un sulfamide. Sans oublier l'apport des biomar-

queurs à venir dans le diabète de type 2 pour prédire les complications.

Dans les dyslipidémies, le démembrement de l'hypercholestérolémie prend en compte les mutations de l'apoptotéine B, du récepteur LDL, du Pcsk-9 (3).

L'ADN, pour restaurer une fonction physiologique

«Peut-on rêver meilleure médecine de précision que la thérapie génique, qui consiste à remplacer un gène défectueux par sa copie fonctionnelle?», interroge le Pr Salima Hacein-Bey-Abina (Paris). Le regain d'intérêt pour cette thérapie, dont le concept émergea dans les années 1960, vient ... de la possibilité récente de cibler l'intégration des gènes dans les séquences du génome de manière stable, évitant ainsi le risque de mutagenèse insertionnelle de vecteurs intégratifs des thérapies géniques additives, tel qu'il fut observé dans l'essai sur le déficit immunitaire sévère lié au chromosome X mené en 1994 à l'hôpital Necker(4).



Dans les maladies héréditaires monogéniques, la stratégie du transfert de gène dans les cellules souches hématopoïétiques garantit une correction définitive de la maladie (transgène dans toutes les cellules filles des cellules souches traitées) : elle a été appliquée une première fois, en 1990, à Bethesda, au déficit en adénosine déaminase, puis au déficit immunitaire sévère lié à l'X, au syndrome de Wiskott-Aldrich, à la bêta-thalassémie et, par injection directe du vecteur viral dans les hépatocytes, à l'hémophilie B et, dans les cellules photoréceptrices, aux rétinopathies.

Dans le cancer, l'objectif de la thérapie génique est de développer l'immunité antitumorale. Une nouvelle technologie (qui en est déjà à la troisième génération), celle des CAR T-cells, ou cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (5), est appliquée dans les hémopathies malignes. Autre stratégie de correction génique, la méthode Crispr-cas 9 est en cours de validation (essai clinique chinois dans le cancer du poumon, avec modification des lymphocytes T pour inactiver le gène PD1 et stimuler la réponse immunitaire).

Pour une prescription personnalisée

La médecine de précision c'est «le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et pour une bonne durée», selon le Pr Pierre Marquet (CHU Limoges), qui cherche à mieux comprendre la variabilité individuelle de la réponse aux médicaments antitumoraux (sirolimus): celle-ci est en partie

d'origine métabolique (enzymes) et en partie liée aux différences génétiques des protéines cibles (calcineurine). Bien que la pharmacogénomique se soit révélée «un peu décevante pour comprendre la variabilité pharmacocinétique», il propose pour adapter la posologie des immunosuppresseurs de géotyper le cytochrome P450 pour améliorer le pourcentage de patients dans la zone thérapeutique dès le dixième jour de la transplantation: en effet, un polymorphisme de ce cytochrome, le P450 3A5, faiblement exprimé dans la population blanche, fortement dans la population noire, métabolise deux fois plus vite les médicaments, «il faut donc doubler les doses du médicament si un allèle est actif, les tripler si les deux allèles sont actifs».

On attend aussi de la pharmacogénétique qu'elle détermine qui pourrait bénéficier sans risque d'un nouveau médicament. Jacques Turgeon (Canada) associe ces données pharmacogénétiques (patient métaboliseur lent) à d'autres paramètres (charge anticholinergique, charge sédatrice, nombre de substances actives, troubles du rythme cardiaque [risque de syndrome du QT long], médicaments inhibiteurs compétitifs ou inducteurs des voies du cytochrome P450) dans un algorithme, pour évaluer le risque d'interactions médicamenteuses (50 % des patients prenant entre cinq et neuf médicaments ont de une à quatre interactions médicamenteuses majeures) afin de «moduler la posologie des médicaments, leur ordre de prise dans la journée, et ainsi de respecter la décision thérapeutique ». Grâce à une plateforme de monitoring (déjà consultée par le médecin hospitalier, le médecin de ville, et le pharmacien pour plus de 800 000 patients américains, dont la majorité reçoivent une vingtaine de médicaments), le nombre d'hospitalisations a diminué d'un tiers.

Vers un nouveau paradigme industriel ?

Face aux progrès fulgurants de cette nouvelle médecine, qualifiée de priorité de santé en 2015 par le président Obama, une inquiétude pointe, comme le souligne Jean Pierre Michel (Genève): par rapport à l'impréparation de la réglementation (absence de recommandations sur les big data), du système de santé (risque de médecine à deux vitesses) et de ses acteurs (notamment des industriels pour concevoir de nouveaux essais thérapeutiques), «en viendra-t-on à des cohortes de patients limitées à un seul malade, avec un médicament produit pour lui seul?». Et Pierre Moissiec (Lyon), qui vise le ciblage thérapeutique de l'interleukine 17, d'ajouter: «la médecine personnalisée est encore théorique, l'industrie est loin d'être prête à viser les sous-populations». ■

par Christine Maillard

1. Actuellement, le séquençage n'est remboursé qu'en-deçà de 500 000 nucléotides.
2. Le premier essai Shiva n'ayant montré, en 2015, aucune différence entre traitement ciblé et traitement classique sans séquençage, un autre algorithme de choix de traitement a été conçu pour un nouvel essai.
3. Le coût des inhibiteurs de la protéase convertase subtilisine/kexine de type 9 est de 6 000 euros par an, en Europe.
4. Une leucémie (curable par chimiothérapie, sauf pour un patient) est survenue trente mois après la thérapie génique chez 4 des 10 patients; son attribution à l'insertion du vecteur viral à proximité de proto-oncogènes du génome hu-

main a amené à modifier les vecteurs viraux (rétrovirus, lentivirus, virus AAV) ; dans un essai ultérieur avec un lentivirus privé de séquences promotrices, aucune leucémie ne s'est déclarée (sept ans de recul).

5. Les lymphocytes T autologues, prélevés chez le patient, sont modifiés génétiquement in vitro pour exprimer un récepteur chimérique, dont la partie extracellulaire reconnaît spécifiquement un antigène tumoral, par exemple

l'antigène CD19 de la leucémie aiguë lymphoblastique, et dont la partie intracellulaire active les lymphocytes après fixation sur les cellules leucémiques.

ENCADRÉS DE L'ARTICLE

“ 132 médicaments ciblés disponibles en 2016. 50 000 analyses de génome de cancers en 2019, selon l'INCa.

POUR UNE GÉRIATRIE « PERSONNALISÉE »

La médecine de précision a aussi une dimension psychosociale. Fati Nourhashemi (Paris) en veut pour preuve « l'évaluation gériatrique standardisée », outil de repérage de la fragilité des personnes (de 15 à 20 % de la population âgée serait susceptible de décompenser en situation de stress), caractérisée par les critères de Fried (perte de poids > 5 %, fatigue, sédentarité, vitesse de marche, force du poignet) et dont l'impact a été démontré sur la mortalité postopératoire et sur le bénéfice d'un nouveau traitement. Un protocole de coopération avec les infirmières a été développé à Toulouse, pour ce repérage, qui est « du ressort des soins primaires », à l'aide du test de la vitesse de marche sur 4 m (moins de 1 m par seconde) et d'un questionnaire (vit seul, perte de poids, plainte de mémoire).

