

COLLOQUE 2017

MÉDECINE DE PRÉCISION ET THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES :  
RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

---

**Réflexion sur la médecine de précision :  
quels champs d'application ?  
Réflexions d'un candide sur la Médecine de Précision**

Jean-Pierre Michel, Genève

---

*Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.*

Le candidat que je suis a été passionné par le sujet qu'il a découvert avec une débordante avidité scientifique. C'est dans ce rôle de candidat que je souhaite placer les réflexions qui suivent. Elles porteront successivement sur les champs d'application de la médecine de précision, sur les bénéfices escomptés par son développement, mais aussi sur les potentielles incertitudes qui lui sont liées. Ce propos sera complété par les autres enjeux de la médecine de précision pour le futur médical. Leur brève énumération précédera une série de questions de fond, qui remplacera les messages de conclusion.

## **MÉDECINE DE PRÉCISION : QUELS CHAMPS D'APPLICATION ?**

L'achèvement du décryptage du génome humain associé à la révolution digitale a permis le passage précipité d'une « médecine réactive » à une « médecine proactive »<sup>[1]</sup>. La rapidité de cette transition est certainement en étroite relation avec une décroissance phénoménale du prix du séquençage complet du génome humain, passant de 100 millions de dollars dans les années 2000 à quelques milliers de dollars en 2016. En parallèle, le nombre de nouveaux tests génétiques à disposition a considérablement augmenté pour dépasser 65 000 aujourd'hui<sup>[2]</sup>. Les fantastiques progrès de cette « nouvelle médecine intensive centrée sur le patient » ont été successivement dénommés « médecine génomique », « médecine protéo-génomique », « médecine personnalisée » et maintenant plus volontiers « médecine de précision »<sup>[1;4]</sup>. La médecine dite « de précision » souhaite intégrer toutes les informations possibles sur un même individu, environnement et style de vie, histoire familiale, ainsi que les risques identifiés par les nouvelles technologies se terminant en « -omics ». L'intégration de ces données diverses et complémentaires devrait permettre une information prédictive personnalisée, faciliter des décisions cliniques précoces et proposer de nouveaux traitements médicamenteux ciblés, sûrs et efficaces<sup>[1;4]</sup>. Ainsi, la médecine de précision permettrait des prestations de soins basées sur les caractéristiques précises de chaque personne dans son propre contexte de vie<sup>[5]</sup>. Cette approche permettrait de passer du traitement d'une maladie à sa prévention, ce qui favoriserait le bien-être de la personne atteinte<sup>[5]</sup>.

Cette approche holistique intégrant de vastes collections d'informations personnalisées sur des millions d'individus a fait naître un nouveau concept : « la santé de précision »<sup>[1;4]</sup>. Mais évidemment, ce label évoquant la santé globale de l'humain dans son vaste environnement de vie est âprement discuté<sup>[6;7]</sup>.

Quoi qu'il en soit et pour se résumer, les champs d'application de la médecine de précision concernent :

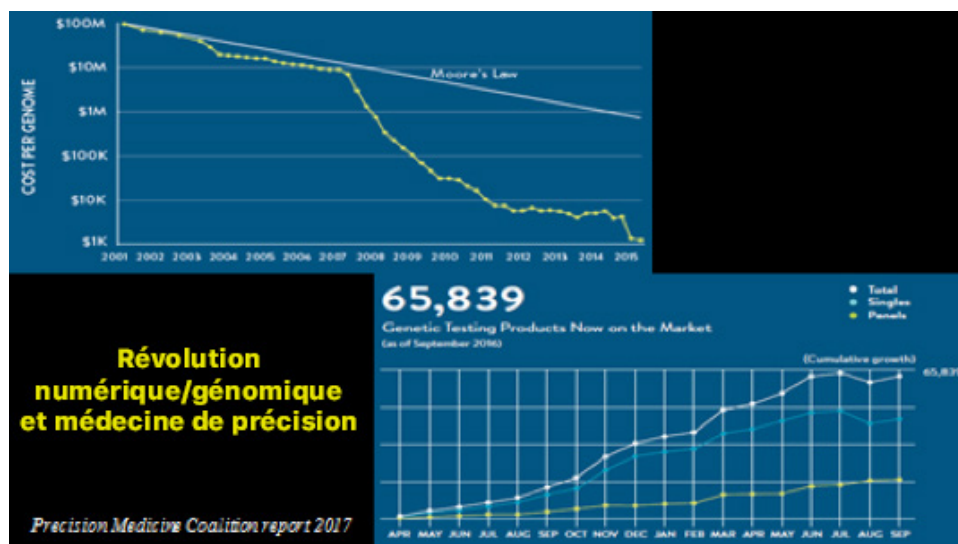
- le diagnostic : identification des prédispositions génétiques et des facteurs de risque ;
- la prévention personnalisée : interventions sur le style de vie, la nutrition et les suppléments médicamenteux ;
- le suivi continu des principaux paramètres enregistrés : objets connectés (montres, lunettes, vêtements, etc...) ;

- l'amélioration de la prescription thérapeutique, grâce à de nouveaux protocoles d'essais thérapeutiques, nécessaires du fait de la personnalisation de la thérapie génique et régénérative ainsi que de la médecine de la reproduction<sup>[3]</sup>.

Insistons sur ce dernier point qui mérite grande attention puisque la médecine de précision impose par sa personnalisation extrême de passer rapidement d'une médecine individuelle basée sur des études/essais thérapeutiques dont les résultats sont populationnels (ce que les anglo-saxons dénomment « *one size fits all* ») à des soins personnalisés basés sur une connaissance précise et un suivi des caractéristiques uniques de santé et de vie de chaque personne (les anglo-saxons précisent « *this treatment is not for all, it is only for you* »), ce qui rend les essais thérapeutiques limités à une personne (d'où le concept de « *cohort of one* »)<sup>[4]</sup>.

Cette dernière approche s'applique parfaitement aux 6 000 maladies monogéniques dénombrées jusqu'ici, comme la drépanocytose, la mucoviscidose, l'hémochromatose héréditaire, la maladie d'Huntington, le syndrome de Marfan, la neurofibromatose et bien d'autres, encore<sup>[8]</sup>.

Figure 1. Révolution numérique/génomique et médecine de précision<sup>[2]</sup>



## MÉDECINE DE PRÉCISION : QUELS BÉNÉFICES ?

Basée sur l'identification de marqueurs moléculaires et intégrée à l'ensemble des caractéristiques de l'individu dans son propre environnement de vie, la médecine de précision apporterait de nombreux bénéfices dans des champs aussi variés que la prévention, les médications ciblées, le renouvellement de certaines indications thérapeutiques, la limitation des effets secondaires médicamenteux ainsi qu'une meilleure adhérence aux traitements.

### La focalisation de la médecine de précision sur la prévention et les interventions thérapeutiques précoces.

- Deux exemples illustreront des bénéfices significatifs de la médecine de précision dans ces 2 domaines :
  - Le premier concerne l'hypercholestérolémie héréditaire et familiale. Cette maladie monogénique est liée à une mutation du gène PCSK9 du récepteur LDL. Cette découverte a permis le développement d'un nouveau traitement, dont la dénomination générique correspond aux « inhibiteurs de PCSK9 ». Cette nouvelle catégorie de traitements ciblés a totalement modifié le pronostic, antérieurement catastrophique, des personnes atteintes de cette maladie <sup>[9]</sup>.
  - Le second exemple, qui sera ultérieurement repris, concerne l'intervention des gènes BRCA1 et BRCA2 sur l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire. Au cours de la vie d'une femme, le risque de développer un cancer du sein est de 13% dans la population générale et de 83% parmi les femmes porteuses des gènes BRCA1 et BRCA2. De même, dans ces 2 populations féminines, le risque de présenter un cancer de l'ovaire passe de 1,3% à plus de 17%, voire même 39% <sup>[10]</sup>.

## **La médecine de précision permet aussi la préparation de médicaments ciblés.**

Cette possibilité est liée à la meilleure connaissance des gènes impliqués dans l'apparition d'une longue série de maladies cancéreuses: mélanome (73%), cancer de la thyroïde (56%), cancer colorectal (51%), cancer endométrial (43%), cancer du poumon (41%) et (...)<sup>[2]</sup>.

Comme dit plus haut, le cancer du sein est fortement déterminé par la présence des gènes BRCA1 et BRCA2, qui répondent bien au traitement par les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)<sup>[11]</sup>. De plus, les études protéo-génomiques ont démontré qu'il existait une anomalie de HER2 sur les protéines de surface des malades présentant un cancer du sein. Ceci a permis, d'une part, de développer d'autres thérapies ciblées, telles que Herceptin<sup>®</sup> et Tyberg<sup>®</sup>, qui sont parmi les plus prescrites actuellement. D'autre part, toujours dans les cancers du sein, il a été possible de déterminer des facteurs pronostiques (Oncotype DX<sup>®</sup> et MammaPrint<sup>®</sup>) permettant de guider le choix thérapeutique des malades cancéreux vers la chirurgie, la combinaison avec les médicaments précités ou d'autres solutions thérapeutiques<sup>[2]</sup>. Il faut également noter que de nouveaux marqueurs pronostiques sont apparus pour suivre l'évolution des cancers colorectaux et les cancers de la prostate.

## **Les progrès de la connaissance moléculaire de nombreux cancers ont totalement modifié l'utilisation de certains médicaments anti-cancéreux, qui sont maintenant prescrits dans de nouvelles indications.**

**En voici 2 exemples :**

- La commercialisation d'Iressa<sup>®</sup> a été autorisée en 2003, avec comme indication tous les types de cancer du poumon. Son inefficacité avérée a conduit à son retrait du marché en 2005, avant sa réintroduction en 2015 avec comme indication unique et ciblée les cancers du poumon EGFR+ (pour Epithelial Growth Factor Receptor positif).
- Xalkori<sup>®</sup> a d'abord été approuvé pour traiter les cancers du poumon à petites cellules, y compris ceux EML4-ALK+. Plus tard, son efficacité a été démontrée dans d'autres tumeurs ALK+, comme les formes agressives de neuroblastome chez l'enfant<sup>[2]</sup>.

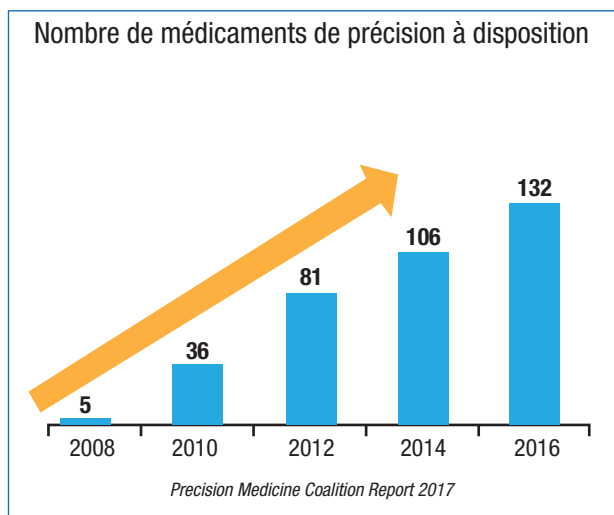
## **Parallèlement, le développement de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique ont permis de mieux comprendre et de réduire les effets secondaires des médicaments :**

- La pharmacogénétique explique à la fois les variations métaboliques héréditaires, les réponses aux traitements et les effets médicamenteux indésirables. Un des meilleurs exemples de ses progrès est la place prépondérante du cytochrome P450 pour expliquer les interactions alimentation-médicaments et les variations d'efficacité ou de toxicité de certaines combinaisons médicamenteuses.
- La pharmacogénomique est l'étude globale des multiples gènes qui interviennent sur l'efficacité médicamenteuse. Ainsi, il a été découvert que le gène VKORC1 active l'action de la vitamine K, alors que le gène CYP2C9 modifie le métabolisme de la warfarine, expliquant tout à la fois l'inefficacité thérapeutique et les problèmes hémorragiques engendrés par ce traitement.

**Ainsi la médecine de précision permet tout à la fois une meilleure spécificité thérapeutique et une meilleure adhérence aux traitements. Cela explique certainement une partie du fantastique succès des thérapies ciblées à disposition, dont le nombre a augmenté de 5 en 2008 à 132 en 2016<sup>[2]</sup> !**

- Avant leur apparition, un même traitement donné à une population de malades souffrant de la même pathologie pouvait donner soit d'excellents résultats, soit entraîner des effets indésirables, soit être totalement inactif.
- Avec l'ère de la médecine de précision, chaque malade devrait, grâce à la meilleure intégration des données sur ses biomarqueurs moléculaires, sur son environnement et son style de vie, bénéficier du traitement le mieux adapté à son profil unique. Est-ce possible ? Ce point sera discuté plus loin. Mais ce qui est certain, c'est que si cela devient possible, l'adhérence au traitement deviendra optimum<sup>[2]</sup>.

Figure 2. Évolution du nombre de médicaments de précision disponibles<sup>[2]</sup>



Ainsi les possibles avantages apportés par la médecine de précision semblent majeurs. Mais qu'en est-il des incertitudes et risques de cette nouvelle médecine ?

## MÉDECINE DE PRÉCISION : LES INCERTITUDES ET LES RISQUES POTENTIELS

Trois domaines sont concernés : la santé individuelle, les systèmes conventionnels de santé publique et les réglementations, nationales et internationales, qui apparaissent mal adaptées aux progrès engendrés par les évolutions technologiques et numériques.

### Les incertitudes et risques pour la santé individuelle.

Leur énumération apparaît essentielle :

- Comme dit plus haut, la transition rapide entre des essais thérapeutiques traditionnellement basés sur des cohortes de malades (“one size for all”) à un suivi individuel du traitement personnalisé d’un seul malade (“cohort of one”) va poser d’énormes problèmes de gestion et d’application.
- Des réactions imprévisibles sur les plans physique, émotionnel et mental sont à redouter quand les malades seront informés de leur anomalie génétique propre.
- Un conseil génétique de qualité sera indispensable pour éviter tous les problèmes de communication et les réactions inappropriées des proches du malade.
- Les incertitudes du malade et bien sûr de son entourage concernant l’innocuité du traitement et de ses conséquences à long terme seront inévitables.
- Tant que les réglementations étatiques et internationales ne seront pas adaptées, il sera possible pour certains organismes mal intentionnés de fournir des prestations de mauvaise qualité à des prix excessifs.
- Enfin, les éthiciens pourraient décrire des scénarios-catastrophes de potentialisation des capacités humaines par purs intérêts privés ou financiers (eugénisme ??)<sup>[12]</sup>.

### Les risques concernant les systèmes conventionnels de santé publique.

- Un des dangers qui apparaît dans certains pays comme la Chine, les États-Unis d’Amérique et la Grande-Bretagne, est de vouloir faire de la médecine de précision la priorité de l’ensemble de leurs systèmes de santé, avec des investissements majeurs dans ce domaine novateur.
- Lors du développement d’un médicament ciblé, sous l’impulsion des gouvernements, de l’industrie ou des sociétés philanthropiques, l’un des dangers est de focaliser tous les efforts sur une maladie touchant une minorité de malades au lieu de proposer une médication indispensable pour une population beaucoup plus nombreuse, atteinte d’une maladie de même gravité.

- En effet, il ne faut pas oublier que le coût du développement d'un seul médicament ciblé est actuellement estimé à plus d'un milliard et demi d'euros.
- Toutes ces questions sous-entendent le danger d'apparition d'une plus grande discrimination dans les soins, c'est-à-dire d'une accentuation des inégalités de santé déjà fort alarmantes dans le monde<sup>[12]</sup>.

### **Les dangers liés aux réglementations nationales et internationales actuelles.**

Les nouvelles connaissances scientifiques qui permettent la concentration dans de grandes banques de données populationnelles de collections de renseignements individuels (moléculaires, génomiques, environnementaux et comportementaux) imposent une complète révision et une profonde adaptation des réglementations actuelles<sup>[13,14]</sup>. Les questions qui doivent être rapidement réglementées puis continuellement actualisées en fonction des progrès de la Science, sont fondamentales :

- Qui finance la constitution des banques de données ?
- Qui standardise et sélectionne les données collectées ?
- Qui assure leur anonymisation et la sécurité de leur stockage ?
- Comment se fait le partage d'information ?
- Qui en contrôle et limite leur usage ?
- Qui finance les recherches qui en résultent ?
- Qui détient la propriété intellectuelle de chaque étape innovante ?
- Qui possède les brevets ?
- Etc...<sup>[13,14]</sup>.

Il est donc absolument indispensable d'avoir au plus vite une réglementation internationale actualisée, harmonisée et constamment adaptée à l'évolution des connaissances scientifiques et technologiques mondiales.

Ces multiples interrogations et ces impératifs majeurs sous-tendent l'impérieuse nécessité d'une Éthique considérablement renforcée et acceptée par le plus grand nombre, voire par tous les pays.

### **LES AUTRES ENJEUX AUXQUELS NOUS CONFRONTE LA MÉDECINE DE PRÉCISION**

Tout ce qui vient d'être évoqué ci-dessus représente déjà de considérables enjeux. Mais d'autres défis s'imposent au monde :

- Le premier concerne l'accélération fulgurante des progrès de la Science. Pour cela il suffit de rappeler que le concept de la médecine de précision ou médecine personnalisée a été évoqué pour la première fois dans sa globalité actuelle par Langreth R et Waldholz M en 1999<sup>[15]</sup> !
- La rapidité d'évolution des idées, des concepts, des connaissances et leur application dans la réalité médicale quotidienne est prodigieuse, mais elle doit grandement inquiéter. En effet :
  - La très grande majorité des professionnels de santé actuellement en activité et l'essentiel des jeunes diplômés n'ont pas la formation nécessaire pour répondre aux questions de base posées par les malades sur la médecine de précision. Une intégration de cette nouvelle discipline innovante est indispensable dans tous les programmes éducatifs. Mais comment procéder dans ce domaine en pleine et continue mutation ?
  - De même, les malades et leurs familles apparaissent soit totalement naïfs, soit espèrent « tout » des applications thérapeutiques liées à cette révolution scientifique de première importance. Que faire, puisque les nouveautés sont presque quotidiennes et les informations difficiles à collecter et à transmettre au public, même s'il est déjà averti ?
- L'ensemble des enjeux mentionnés dans ce texte sont si bien compris par une partie de la communauté médicale « traditionnelle » que des réactions commencent à apparaître, comme dans la série proposée dès Juillet 2017 par le journal *JAMA* :
  - Est-il possible que le futur de la médecine se résume à cette seule médecine de précision, basée sur les avancées technologiques<sup>[16]</sup> ?
  - En réponse à cette question majeure, il est affirmé avec force que « Le futur de la médecine restera basé sur la communication médecin-malade et le partage de décision »<sup>[17]</sup>.

## MESSAGES DE CONCLUSIONS OU PLUTÔT QUESTIONS À RÉSOUDRE AU PLUS VITE

Le candide, que je suis, et qui a fait cet exercice de synthèse avec un plaisir certain, s'interroge logiquement sur plusieurs points qui nécessitent approfondissement et donc débats :

- La médecine de précision pourrait-elle bénéficier un jour à tous les malades ? Ma réponse est négative car le gériatre que je suis sait fort bien que simplement un quart de nos gènes ont une expression invariable au cours de notre vie<sup>[18]</sup>. Cela signifie que jamais la médecine de précision, proactive par définition, ne pourra régler tous les problèmes globaux de santé.
- A mon humble avis, même la « santé de précision », impliquée fortement dans la prévention (voir plus haut), ne pourra pas faire oublier les rôles majeurs :
  - des vastes programmes de prévention (hygiène, nutrition, vaccinations, styles et habitudes de vie)
  - de l'importance de la communication médecin-malade, base du partage des décisions et des choix thérapeutiques.
- Autres questions essentielles pour tous :
  - La médecine de précision pourrait-elle permettre l'allongement de l'espérance de vie ?
  - Mais, plus essentiellement, pourrait-elle réduire les incapacités fonctionnelles liées à l'avancée en âge ?

Ces interrogations, comme celles portant sur les potentialités de l'homme « augmenté », sont l'objet de débats passionnés qui ne font que débiter et dont l'importance ne doit échapper ni aux médecins que nous sommes, ni aux politiques qui nous gouvernent.

### BIBLIOGRAPHIE (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med* 2016;8:134.
2. Precision Medicine Coalition. The personalized medicine: 2017 report: opportunity challenges and the future <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf> (dernier accès le 6 Août 2017).
3. International Risk Governance Council (IRGC). A short introduction to 'Planned Adaptive Regulation'. University College London (UCL) 2016 January.
4. Feero WG. Introducing «Genomics and Precision Health». *JAMA* 2017;317:1842-3.
5. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. *Clin Nurse Spec* 2013;27:36-43.
6. Horgan D. Access for all: a personalised approach. *Public Health Genomics* 2016;19:129-31.
7. Coote JH, Joyner MJ. Is precision medicine the route to a healthy world? *Lancet* 2015;385:1617.
8. US Department of Energy Office of Science OoBaER, Human Genome Program. Genetic disease information. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome) (dernier accès le 6 août 2017)
9. Hood L, Price ND. Demystifying disease, democratizing health care. *Sci Transl Med* 2014;6:225ed5.
10. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing. : <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> (dernier accès le 6 août 2017).
11. Li D, Bi FF, Chen NN et al. A novel crosstalk between BRCA1 and poly (ADP-ribose) polymerase 1 in breast cancer. *Cell Cycle* 2014; 13:3442-9
12. International Risk Governance Council. Collection and Use of Human Genetic Information for Precision Medicine. Beijing 2015 <https://www.irgc.org/issues/precision-medicine/> (dernier accès le 6 août 2017).
13. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA* 2015;314:999-1000.
14. Khoury MJ, Galea S. Will precision medicine improve population health? *JAMA* 2016;316:1357-8.
15. Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *Oncologist* 1999;4:426-7.
16. Steinbrook R, Redberg RF. Sharing Medicine-A JAMA Internal Medicine Series. *JAMA Intern Med* 2017 Jan 1;177(1):19-20. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7180. No abstract available.
17. Lehman R. Sharing as the Future of Medicine. *JAMA Intern Med* 2017 Jul 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.2371. [Epub ahead of print] No abstract available.
18. Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet* 2006;7:436-48.