

# La médecine de précision sera personnalisée et individualisée!

Prof. Dr méd. Thierry Buclin

Service de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne



Au-delà des agendas politiques, des réclames commerciales ou d'un pur enthousiasme scientifique, ces termes annoncent-ils de réelles réformes thérapeutiques appelées à changer les pratiques des généralistes et des spécialistes?

## Contexte

Ce qui influence le plus clairement l'évolution récente de la médecine, c'est la prolifération sans précédent des données biomédicales et des moyens de les traiter: le génome humain a été déchiffré et son séquençage devient abordable; les tests de laboratoire se démultiplient; l'imagerie progresse à grande vitesse; maintes innovations électroniques envahissent le marché de la santé; le dossier du patient s'informatise partout; des moyens de communication instantanés relient les professionnels et les patients; enfin, des banques de données et d'échantillons biologiques accumulent des quantités vertigineuses d'information, les «big data». Les éditorialistes prédisent que ces développements vont modifier radicalement la pratique médicale et les concepts qui la fondent: de même que les années 1990 ont vu les paradigmes de l'«evidence based medicine» (EBM) conquérir la communauté, les années 2010 devaient connaître l'avènement d'une *médecine de précision*. Celle-ci, en exploitant les masses de données issues des avancées scientifiques et techniques, viendrait corriger l'aspect par trop global des décisions thérapeutiques fondées sur les seuls essais cliniques [1]. Cependant, les progrès concrets tardent à venir et des critiques viennent égratigner ces promesses [2].

En différenciant la *personnalisation* et l'*individualisation* comme deux dimensions de la médecine de précision, cet article définit deux axes perpendiculaires le long desquels ranger les avancées thérapeutiques imminentes.

## La médecine personnalisée

La première des deux dimensions quadrillant les «big data» est leur *largeur*, à savoir le grand nombre de variables biomédicales qu'il est dorénavant possible de

caractériser simultanément chez un individu. La génomique identifie plus de 3 milliards de paires de base codant pour quelque 20 000 gènes susceptibles de présenter divers polymorphismes. L'épigénomique caractérise encore le degré d'activation de ces gènes, la transcriptomique et la protéomique leur niveau d'expression, la métabolomique le résultat de leurs interactions avec l'environnement. A chaque personne correspond une *constellation* personnelle de valeurs pour chacune de ces variables. L'agenda de la médecine personnalisée vise à employer judicieusement certains marqueurs pour informer les décisions thérapeutiques – comme le font déjà de longue date l'identification microbiologique et l'antibiogramme pour le choix d'un antibiotique.

Ainsi, tel marqueur influencera le choix du médicament: par exemple, les anticancéreux ciblés de la famille des «tinibs» sont dorénavant prescrits en fonction de la génétique de la tumeur à traiter; l'ivacaftor est indiqué pour traiter la mucoviscidose chez les porteurs de la mutation 551G>D du gène CFTR. D'autres marqueurs moduleront les doses auxquelles introduire tel ou tel médicament: typiquement les polymorphismes génétiques affectant les cytochromes hépatiques, les enzymes de conjugaisons et les transporteurs impliqués dans l'excrétion biliaire ou rénale [3]. Ou encore, certains traits génétiques vont contre-indiquer une molécule, prédisant par exemple une réaction allergique chez les porteurs du HLA-A\*3101 pour la carbamazépine, une crise d'hémolyse pour certains variants de G6PD, une prolongation de l'intervalle QT lors de mutation de hERG etc. La base de référence PharmGKB.org contient à ce jour plus de 650 annotations de médicaments pour de tels variants. A côté de ces marqueurs pharmacogénétiques influençant la réponse aux traitements, le séquençage devrait révéler des facteurs de risque justifiant des interventions pré-



Thierry Buclin

ventives et fournir des conseils pour des habitudes saines ou des choix de vie adaptés.

La médecine personnalisée prendra son essor une fois séquencé (plus ou moins en détail) le génome d'une portion significative de la population. La détermination du protéome, du métabolome ou encore du microbiome colonisant l'organisme pourrait encore enrichir cette médecine prédictive. Le médecin accédera en routine aux données d'un patient, conservées électroniquement avec toute la sécurité nécessaire, au moment de lui prescrire un traitement. Des outils d'assistance informatique confronteront sa prescription à la constitution génétique du malade, à ses antécédents cliniques et à ses comédications, pour suggérer tel choix de molécule ou de posologie. Plutôt que d'appliquer la même thérapie à tous les porteurs d'un diagnostic suivant des guidelines EBM, une *stratification* fine selon des biomarqueurs devrait sélectionner les meilleurs répondeurs pour chaque alternative thérapeutique disponible dans cette situation.

Le défi tient au nombre gigantesque d'associations biomarqueurs-médicaments-conditions cliniques à étudier pour élaborer des recommandations fiables. Beaucoup de gènes sont redondants, subsidiaires ou interagissent entre eux: c'est leurs combinaisons qu'il faut étudier. Ces recherches se heurtent à un «problème de Bonferroni» considérable, à savoir le risque de retenir comme prédictives des corrélations fortuites résultant du grand nombre d'associations testées. Enfin, une incertitude demeure quant au périmètre réel d'influence du génome sur les problèmes médicaux: si certains succès de la génomique sont aujourd'hui incontestables, son application large aux problèmes médicaux courants s'est plutôt révélée décevante.

### La médecine individualisée

L'autre dimension majeure des «big data» est *longitudinale*. Si un test génétique suffit pour la vie, beaucoup d'autres marqueurs sont en effet intéressants à suivre dans le temps: paramètres physiologiques (poids, tension, ECG, mouvements...), biochimiques (métabolites, hormones, marqueurs tissulaires...), hématologiques, immunologiques, oncologiques et bien sûr pharmacologiques (taux sanguins de médicaments). Un «monitoring» rapproché des patients devient possible grâce à des biocapteurs et à des appareils de mesure miniaturisés («point of care tests»). Leur connexion à un dossier électronique de plus en plus «intelligent» permettra de tracer la *trajectoire* physiopathologique et thérapeutique du patient, de valider les décisions médicales, d'ajuster finement les traitements et de

prévenir les complications plutôt que les corriger. Cette médecine individualisée grâce au «monitoring» se pratique de longue date pour quelques traitements, comme l'anticoagulation par coumariniques ou le suivi des concentrations de tacrolimus chez le transplanté. Une part de ce suivi mérite d'être confiée au patient, comme le démontrent un meilleur contrôle de l'hypertension ou de l'anticoagulation chez ceux qui pratiquent le «self-monitoring».

Le «monitoring» et l'individualisation vont énormément bénéficier des progrès techniques. De nombreux traitements critiques pour la vie des patients, actuellement donnés à dose standard, nécessiteraient un suivi des concentrations et/ou des réponses thérapeutiques pour ajuster finement leur posologie [4]. Pour cela, les méthodes de mesure doivent être complétées par des outils appropriés d'assistance au pilotage thérapeutique, insérés dans un dossier électronique devenu interactif. L'enregistrement des trajectoires cliniques dans des vastes registres collectifs confiés à des spécialistes reconnus générera de précieuses données sur l'effet des décisions médicales, permettant d'informer en retour le praticien sur les meilleurs soins à dispenser compte tenu des spécificités du patient. Certains proposent d'appeler «medicine based evidence» ce profilage fin du patient permettant de l'apparier à des individus similaires pour prédire son évolution et optimiser son traitement, tout en enrichissant la science par la modélisation des trajectoires [5]. Ici aussi, les difficultés méthodologiques ne sont pas triviales, en particulier le risque de surinterprétation des données («problème d'Akaike»).

### Discussion

La personnalisation a priori, basée sur des caractéristiques «omiques», et l'individualisation a posteriori, basée sur le «monitoring» de biomarqueurs, représentent deux dimensions à la fois complémentaires et concurrentes de la médecine de précision. Alors que la première fait l'objet d'une propagande insistante tant académique qu'industrielle, la seconde se développe plus discrètement mais pas moins sûrement, rencontrant une certaine résistance des compagnies pharmaceutiques qui se raccrochent toujours au mythe du «magic bullet». La médecine de précision ne se satisfera plus d'un «one size fits all» encore trop prévalent en pharmacothérapie: elle généralisera la stratification des patients et l'ajustement des traitements (fig. 1) en s'appuyant sur les biotechnologies et la gestion électronique des «big data». Le médecin d'aujourd'hui doit se familiariser avec ces évolutions pour soigner les patients de demain.



Figure 1: Métaphore vestimentaire de la personnalisation (à gauche) et de l'individualisation des traitements (à droite).

Correspondance:  
 Prof. Dr méd. Thierry Buclin  
 Service de pharmacologie  
 clinique  
 Centre hospitalier universi-  
 taire vaudois (CHUV)  
 Rue du Bugnon 17  
 CH-1011 Lausanne  
 Thierry.buclin[at]chuv.ch

#### Disclosure statement

TB is co-founder and board member of Sotalya, a startup devoted to software development for therapeutic monitoring.

#### Références

1 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372:793–5.

- 2 Joyner MJ, Paneth N, Ioannidis JP. What happens when underperforming big ideas in research become entrenched? *JAMA.* 2016;316:1355–6.
- 3 Samer CF. Pharmacologie: En route vers la médecine personnalisée. *Forum Med Suisse.* 2015;15:60–2.
- 4 Buclin T, Gotta V, Fuchs A, Widmer N, Aronson J. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:917–23.
- 5 Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Caricchio R, Singer BH. From Evidence Based Medicine to Medicine Based Evidence. *Am J Med.* 2017;130:1246–50.