



Le quasi-mythe de la médecine personnalisée

Toujours, la médecine a eu besoin de mythes, d'interprétations qui créent du sens, voire du sacré. Mais chaque époque médicale, en dessous des mythes, un peu moins vastes, un peu plus pratiques, a aussi eu ses idées à la mode, ses utopies concrètes qui permettaient de séparer l'ancien du moderne, de donner une direction au futur. Pour ce rôle, la nôtre – celle des années 2000 – a choisi le concept de médecine personnalisée.

Bien sûr, comme le rappelle un récent rapport de l'ASSM,¹ ce concept n'a rien de nouveau. De tout temps, le programme de la médecine a été d'adapter ses connaissances aux besoins de chaque personne. Mais les progrès technologiques ouvrent des possibilités préventives, diagnostiques et thérapeutiques inédites. En mélangeant les apports de la génomique aux autres avancées de la biologie moléculaire, ils transforment notre compréhension des mécanismes pathologiques. Personnalisent-ils pour autant la médecine? Non. L'expression «médecine personnalisée» est trompeuse. Ultra-technicienne, basée sur des ensembles de biomarqueurs analysés par des algorithmes, la nouvelle approche permet une individualisation plutôt qu'une personnalisation du savoir.

La personne, c'est encore autre chose. Le monde biologique et statistique n'en fait pas façon: elle possède des propriétés émergentes. Sa complexité ne s'approche que par le langage et l'interprétation, elle résulte du jeu de la mémoire, des désirs et des mille caractéristiques de la vie intérieure.



Mais rappelons un peu d'histoire. C'est depuis le lancement de l'imatinib (Glivec) et du trastuzumab (Herceptin), à la fin des années 1990, que l'on parle, comme d'une sorte de renouveau, de médecine personnalisée. Le paradigme médicamenteux commençait à s'essouffler, peinant à trouver de nouvelles molécules efficaces pour le grand nombre. Le moment était venu de croire à une révolution. On pensait, rappelle un excellent éditorial de *Nature Biotechnology*,² que l'ensemble des soins allait passer des traitements des troubles métaboliques installés à un système qui valorise la prédiction des risques, la prévention et la thérapeutique précoce. On imaginait aussi que des problèmes comme l'hypertension pourraient être stratifiés, sur des bases moléculaires, en sous-types, chacun recevant un traitement spécifique. Tout cela accompagné d'autres développements: le génotypage, extraordinaire nouvelle technique dont on pensait qu'elle permettrait de définir les mutations des cellules cancéreuses, des bactéries et des virus qui

sont associées à des résistances médicamenteuses. Et puis le profilage moléculaire, dont on espérait qu'il offrirait une nouvelle vie à des médicaments abandonnés en raison d'un index thérapeutique trop faible. Quant à l'étude du polymorphisme génétique, responsable des réponses individuelles, elle aurait dû, pensait-on, permettre d'adapter les médicaments et leurs doses. «Le bon médicament pour le bon patient au bon moment» était la devise de ce projet.



Seulement voilà: après plus d'une décennie d'expérimentations, ces concepts novateurs, tout pertinents qu'ils soient, n'ont pas réussi à transformer la pratique clinique. Pour quelle raison, demande l'éditorial de *Nature Biotechnology*? Première explication: malgré la montée en force des génériques, le modèle commercial des entreprises pharmaceutiques reste rentable. Elles continuent de gagner de l'argent en vendant la même molécule au plus grand nombre possible de patients. Pour parler franchement, «même en estimant que 90% des médicaments vendus actuellement ne sont efficaces que sur environ 40% des individus, l'industrie pharmaceutique n'a qu'une faible incitation à adopter un modèle personnalisé».

Les véritables obstacles, cependant, ne sont pas théoriques, ni économiques, mais pratiques. Certes, la dernière génération de machines à séquencer le génome permet une analyse plus fine et rapide. Mais cette puissance technique n'a que peu fait progresser la compréhension des liens de causalité. La plupart des pathologies dépendent de combinaisons de multiples variants, certains localisés dans des régions non codantes. Surtout, la génétique n'éclaire qu'une part du fonctionnement biologique. Des changements épigénétiques, des modifications au niveau protéinique contribuent aussi aux maladies. Sans compter l'immense surprise de ces dernières années: des études sur le microbiote ont montré que jusqu'à 20% des petites molécules circulantes viennent des micro-organismes qui vivent en symbiose avec nous. Ce sont les variations de tout cela, et la complexité émergente qui en résulte, qui font qu'un individu a un fonctionnement biologique unique.



Donc, premier impératif: élargir le concept de médecine personnalisée. Ne pas en rester à une ancienne vision génétique. Inclure dans la réflexion l'ensemble des biomarqueurs. Y compris ceux qui sont de plus en plus captés, et même analysés, par chaque individu au moyen de dispositifs diagnostiques achetés en libre-service ou de kits de tests diagnostiques. Et lancer de vastes études, impliquant de grandes populations sur le long terme, type

Framingham, pour lier l'ensemble des données issues de la génétique et des biomarqueurs aux résultats cliniques. Ou alors, dans une version plus moderne de ce genre d'études, s'appuyer sur des biobanques publiques, comme celle que vient de lancer le CHUV, accumulant les données génétiques et autres d'une population en la suivant par la suite sur le long terme. Et lier toutes ces informations à l'histoire des individus. Car voici le paradoxe: seule une démarche très collective, gérée dans une perspective de santé publique, permettra de véritablement individualiser la médecine.



Autre problème: sentant à quel point ce nouveau modèle est en prise avec le temps, des sociétés privées l'ont organisé en commerce. Ainsi «decodegenetics» ou «23andMe» (liée à Google) proposent de décoder des parties, voire l'entier du génome, puis de stocker les données. Et en même temps, de collecter les autres paramètres que les patients-clients leur transmettent pour «faire de la recherche en temps réel» et, du coup, les informer à mesure des nouvelles connaissances les concernant. Le but de ces biobanques privées est donc non seulement de faire de l'argent – et de mettre la main sur les données individuelles qui représenteront le pouvoir et le grand marché de demain – mais aussi de révolutionner la médecine grâce à une recherche «ouverte à tous» et réactive. Ce nouveau commerce pose d'immenses questions de confidentialité, bien sûr. Il exige une réaction de la médecine institutionnelle. Laquelle, pour le moment, dans ses projets de dossier informatisé, ne prévoit même pas d'inclure les données collectées par les consommateurs.



N'en doutons pas: la partie la plus dynamique du marché médical de demain s'organisera autour de ce consumérisme du savoir. Et tout le monde gagnerait à ce qu'il ne finisse pas dans le giron d'un quarteron de multinationales.

Bertrand Kiefer

¹ Potentiel et limites de la «médecine individualisée», Feuille de route de l'Académie suisse des sciences médicales, décembre 2012.

² What happened to personalized medicine? *Nature Biotech* 2012;30:1.