



Illustration : Marcel La Haye

Médecine personnalisée et pharmacogénomique une révolution à nos portes

Emmanuèle Garnier

Actuellement, chez une personne sur deux, les médicaments prescrits ne fonctionnent pas. Cette situation va bientôt changer grâce à la médecine personnalisée, la médecine du XXI^e siècle.

Dans les laboratoires des quatre coins du monde, une révolution se prépare. Bientôt, les médecins ne prescriront plus de la même manière. Déjà, les sociétés pharmaceutiques ne font plus de la recherche de la même façon, et sous peu bien des patients seront soignés différemment.

Cette révolution qui couve a un nom : la médecine personnalisée. Elle reposera entre autres sur la pharmacogénomique, une science qui permet d'utiliser l'information génétique pour prédire en partie la réaction d'un patient à un médicament. « Ce sera un peu comme la révolution industrielle ou le bouleversement entraîné par l'apparition des ordinateurs », prédit le **P^r Michael Phillips**, directeur du Centre de pharmacogénomique de l'Université de Montréal et directeur de la section de pharmacogénomique de Génome Québec.

Jusqu'à présent, le corps pouvait être comparé à une boîte noire dans laquelle on lançait une molécule, le mé-

dicament. Souvent, la boule atteignait sa cible : le traitement fonctionnait. Mais, parfois, le projectile était dévié et la thérapie se révélait inefficace ou produisait des réactions indésirables. On ignorait cependant à quels obstacles s'était butée la molécule, dans quel tournant elle avait dérapé, dans quel trou elle était tombée.

Maintenant, grâce aux gènes et aux protéines qu'ils permettent de fabriquer, on commence à connaître les méandres biochimiques de l'organisme. On peut ainsi savoir si le patient a le gène produisant l'enzyme qui active le médicament ou qui l'élimine. De manière plus globale, on peut prévoir certains problèmes d'absorption, de répartition, de métabolisme et d'excrétion des produits pharmaceutiques.

Les secrets des gènes

« Les médecins ne sont pas formés pour cette nouvelle

P^r Michael Phillips

médecine. En ce moment, la prescription de médicaments se fait par essais et erreurs. Les cliniciens ne cherchent pas nécessairement à comprendre les mécanismes en jeu, mais les tests de pharmacogénomique vont les y aider », prévoit le P^r Phillips dont la mission est entre autres d'offrir aux cliniciens et aux patients québécois les analyses de médecine personnalisée conçues en laboratoire.

La pharmacogénomique apportera certaines informations cruciales pour les praticiens. Par exemple, la codéine soulagera-t-elle ce patient ? Une partie de la réponse est dans le gène CYP 2D6 du malade. Pour agir, le médicament doit être transformé en morphine. C'est l'enzyme issue du gène CYP 2D6 qui s'en charge. Mais de 5 % à 10 % des gens possèdent une variante génétique qui engendre une enzyme inactive. La codéine n'est alors pas transformée en morphine, et le patient continue à souffrir. Le sort du quart des médicaments dépend en partie de ce gène CYP 2D6.

Dans d'autres cas, comme dans celui du Camptosar, utilisé dans le traitement du cancer colorectal, le médicament doit être éliminé par une enzyme produite à partir du gène UGT 1A1. Cependant, chez environ 10 % de la population, la protéine fabriquée est peu efficace. Le Camptosar s'accumule alors dans le sang et de graves effets secondaires peuvent apparaître.

Peut-on utiliser l'Herceptin pour traiter cette patiente atteinte d'un cancer du sein ? Pour certains médicaments, la réponse n'est pas dans les gènes ni les protéines du malade, mais dans ceux de sa tumeur. Si la masse cancéreuse produit de nombreuses protéines HER-2 auxquelles peut se lier le médicament, le taux de succès de l'Herceptin est de 50 %. Autrement, il tombe à 10 %.

La médecine individualisée permettra au bon patient d'avoir le bon médicament. Ce qui est loin d'être le cas actuellement. « Les médicaments ne sont efficaces, en moyenne, que chez la moitié des gens, ce qui signifie qu'une fois sur deux nous prescrivons un produit qui ne fonctionnera pas », révèle le D^r Pavel Hamet, titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génomique prédictive à l'Université de Montréal. La posologie, en outre, est souvent inadéquate. « La dose prescrite repose sur une

D^r Pavel Hamet

moyenne. Cependant, sur une base individuelle, la plupart des gens ne sont pas dans la moyenne. Ils reçoivent donc une dose trop forte ou trop faible », précise de son côté le P^r Phillips.

Certains centres utilisent déjà des tests génétiques. « La pharmacogénomique fonctionne et peut être utilisée aujourd'hui », annonçait l'an dernier M. Felix Frueh, directeur adjoint du Bureau de la génomique à la Food and Drug Administration (FDA), aux États-Unis, au cours du congrès organisé par Génome Québec. L'expert donnait l'exemple d'un homme de 41 ans victime d'un trouble cardiaque qui est arrivé au centre médical de l'Université de Washington, à Saint-Louis. Dans son cas, un anticoagulant, de la warfarine, était indiqué. Heureusement pour lui, avant de le lui administrer, le médecin a pris la précaution de lui faire passer un test de pharmacogénomique dans le cadre d'une recherche. « Il s'est avéré qu'à cause d'une variante génétique, le patient avait besoin d'une dose beaucoup plus faible que la dose habituelle », a expliqué M. Frueh. Sans le génotypage, le malade aurait donc reçu une trop grande quantité de warfarine et été exposé à un risque d'hémorragie.



M. Felix Frueh

Ce que les gènes ne disent pas

La médecine sur mesure arrive à grands pas. Mais pour l'instant aucun cabinet de médecin ne dispose de tests de pharmacogénomique, l'une des composantes de cette nouvelle approche. Avant d'offrir ces analyses à grande échelle, il reste des inconnues à résoudre. Par exemple, quelle importance accorder aux gènes qui ne sont, en fait, responsables que d'une partie de l'effet d'un médicament ?

Dans le cas de la warfarine, les deux principaux gènes concernés, le CYP 2C9 et le VKORC1, ne jouent souvent pas le premier rôle. Même associés à des facteurs comme l'âge, la taille, le poids et le sexe, ils ne prédisent qu'à 55 % les différents besoins en warfarine.

« Chez un sujet en bonne santé qui ne prend pas d'autres médicaments que la warfarine, le gène décrit exactement ce qui va arriver lors de la prise de l'anticoagulant. Mais cela ne fonctionne que lorsque d'autres facteurs n'interviennent pas, explique le P^r Jacques Turgeon, directeur de l'équipe de pharmacogéno-

Photo : Production multimédia CHUM

P^r Jacques Turgeon

mique du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et professeur à l'Université de Montréal. Si le patient est âgé, obèse, prend d'autres médicaments ou de la nourriture riche en vitamine K, tout change. Dans la vraie vie, les patients traités par un anti-coagulant peuvent consommer une dizaine d'autres médicaments. Dans ce cas, les gènes n'expliquent au maximum que 9 % de l'effet de la warfarine. »

Le P^r Turgeon est en train de mettre au point une formule pour déterminer la dose adéquate de warfarine de manière plus efficace que la méthode habituelle d'essais et d'erreurs. Il utilise un algorithme qui comprend non seulement des tests génétiques, mais aussi d'autres facteurs comme l'âge, le poids et surtout les résultats de tests sanguins. Plus de 50 % de l'effet qu'aura le médicament peut être prédit soit par la concentration de la warfarine dans le sang après six heures, soit par la vitesse de coagulation au quatrième jour, a découvert le chercheur, sur le point de publier ses résultats.

La médecine individualisée au Québec

Au Québec, certains cliniciens commencent déjà à recourir à des analyses de pharmacogénomique pour des cas particuliers. Le P^r Turgeon répond à deux ou trois demandes par mois. « On emploie ces tests pour des patients chez qui il est difficile de trouver la bonne dose de médicament. On ne voit pas de facteur explicatif et l'on veut comprendre ce qui se passe. L'absence d'un gène important peut être la réponse que l'on cherche. »

L'équipe du P^r Turgeon fait régulièrement des analyses génétiques liées aux antidépresseurs. Par exemple, un médecin a prescrit un premier médicament à son patient, mais celui-ci a eu une réaction paradoxale : surexcitation, réaction de toxicité, dépression profonde ou réactions inhabituelles. Le clinicien essaie un deuxième, puis un troisième antidépresseur. Mêmes résultats. « Ce sont des cas où l'on trouve souvent une mutation génétique. On peut alors expliquer au médecin comment fixer la dose du médicament. »

Dans son laboratoire de recherche, le P^r Turgeon dispose de plusieurs tests pour des médicaments utilisés en médecine générale : les antidépresseurs (comme le Prozac et le Paxil), certains bêtabloquants, les médicaments

contre le diabète (tels que le Diabeta) et les anti-histaminiques. En médecine spécialisée, le chercheur peut effectuer des analyses entre autres pour des anti-arythmiques et des antipsychotiques.

Quelques hôpitaux commencent à peine à utiliser des tests pour individualiser des thérapies. Comme dans le cas de l'Herceptin contre le cancer du sein. Du côté pédiatrique, la D^{re} Maja Krajinovic, directrice du Laboratoire de pharmacogénétique du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, effectue à l'occasion des tests pour compléter des données cliniques concernant les médicaments. Ces analyses pourraient être davantage employées. « Bien des tests de pharmacogénétique déjà approuvés par la FDA peuvent être utilisés. Nous avons également mis au point d'autres analyses qui pourraient probablement être employées en clinique. C'est à nous maintenant de nous organiser pour voir comment tous ces tests pourraient être utilisés de façon plus régulière », indique-t-elle.

D^{re} Maja Krajinovic

Le mouvement avance ainsi inexorablement. Aux États-Unis, environ 10 % des médicaments homologués par la Food and Drug Administration comportent déjà des données de pharmacogénomique. Les indications peuvent mentionner qu'un test est nécessaire, comme dans le cas de l'Herceptin, simplement recommandé ou encore donné à titre informatif.

Internet à l'heure de la pharmacogénomique

Internet vit déjà à l'ère de la pharmacogénomique. On peut y commander des tests depuis plusieurs années. Le site Web de la société Genelex, de Seattle, en fait miroiter les avantages aux médecins : « Vous pouvez maintenant faire en sorte que les soins que vous prodiguez à vos patients soient plus sûrs et plus efficaces en commandant leur profil génétique pour les réactions médicamenteuses. » Chaque test coûte 250 dollars américains. Pour obtenir les résultats en cinq jours, il faut ajouter 100 dollars de plus. « Le processus ne peut être plus simple. Vous faites un prélèvement à l'aide de la trousse d'écouvillons buccaux que nous vous fournissons, puis vous renvoyez l'échantillon, port payé, à notre laboratoire. » Genelex propose des tests entre autres pour les antidépresseurs, les opioïdes, les bêtabloquants, certains antiarythmiques et la warfarine.

Si un patient estime que son médecin n'est pas assez

à la page, il peut lui-même commander son test. Par exemple, pour 550 dollars américains, un malade qui commence un traitement par la warfarine peut faire analyser ses gènes pour aider son clinicien à mieux fixer sa dose. Genelex ne manque pas d'indiquer à ses éventuels clients que « selon la FDA, les hémorragies au cours du traitement par la warfarine sont une des principales causes de mort dans les pays occidentaux, et les effets indésirables qui lui sont liés comptent pour une hospitalisation sur dix. » Le prix des tests pour la warfarine est d'ailleurs souvent remboursé par les assurances.

Est-on arrivé plus vite à la pharmacogénomique clinique dans Internet ? Peut-être pas. Les résultats des tests sont probablement exacts. La faiblesse du système vient de la difficulté à traduire ces données en une dose précise de médicament. « La valeur prédictive positive d'un test fondé uniquement sur les gènes peut n'être que de 4 % », indique le P^r Turgeon.

En général, les tests sont plus faciles à interpréter quand les gens n'ont pas le gène recherché. Pas de gène, pas d'enzyme fabriquée, pas de transformation du médicament. La molécule reste telle quelle dans l'organisme. Le médecin doit donc prescrire au patient, selon le cas, des doses très faibles ou un autre médicament. C'est ce qui peut se produire chez quelque 2 % de la population.

Pour la majorité des gens, la situation est plus complexe. Les personnes qui possèdent le gène fabriquent l'enzyme nécessaire, mais rien n'assure que le médicament sera efficace ou sans effets indésirables à une dose précise. Parce que beaucoup d'autres facteurs entrent en jeu. « Les tests de pharmacogénomique ne permettent pas encore de prédire la bonne dose de médicament dans l'ensemble de la population », résume le P^r Turgeon. Lui-même ne fait ces analyses que pour résoudre des cas particuliers.

Du laboratoire à la clinique

Le D^r Jean-Claude Tardif, directeur du Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, est lui aussi entré dans le monde de la génomique. Il travaille à trouver des liens entre les gènes et les effets indésirables de médicaments diminuant le taux de cholestérol dans une étude de 5000 patients. « On dit que l'on va révolutionner la médecine, mais il faut le faire à partir de données robustes. En médecine, ce sont les études de grande envergure qui les fournissent. On ne change

pas la pratique en se fondant sur un essai clinique de 100 ou 200 patients. Il faut des cohortes de validation comprenant plusieurs milliers de patients », explique le cardiologue.

En collaboration avec le P^r Michael Phillips, le D^r Tardif essaie de découvrir la clé des problèmes musculaires causés par les statines. L'enjeu est important. « Le taux d'abandon des patients au bout de 24 mois est extrêmement élevé », indique le médecin. Les deux chercheurs étudient différents facteurs, comme les antécédents cardiovasculaires des sujets, les différents médicaments consommés, mais surtout le profil génétique. « On regarde plusieurs gènes et plusieurs variantes de ces gènes », indique le D^r Tardif. Le P^r Phillips et lui comptent mettre au point un test détectant les variations génétiques déterminantes afin de connaître à l'avance le risque de problèmes musculaires.

Mais quand les patients en bénéficieront-ils ? « Le deuxième défi sera de produire un outil que les médecins pourront utiliser. Il faudra établir des recommandations en fonction des résultats des tests, réaliser des guides de pratique et faire de la formation continue », précise le cardiologue. Ce n'est donc pas pour demain ? « Au contraire ! proteste le D^r Tardif. D'une part, plusieurs grandes études de pharmacogénomique sont en cours. D'autre part, nous travaillons très fort à produire des outils pour vulgariser les résultats. »

« La pharmacogénomique sort actuellement du laboratoire et entre dans la phase des essais cliniques », affirme le P^r Phillips. Le rôle du chercheur et de son équipe au sein de Génome Québec et du Centre de pharmacogénomique de l'Université de Montréal, est justement de permettre aux médecins et aux patients de bénéficier de ces progrès. La première percée sera le test pour la warfarine, un projet auquel il travaille avec le P^r Turgeon. Puis viendra l'analyse concernant les statines et, plus tard, une autre permettant de connaître l'efficacité de médicaments contre l'athérosclérose.

Est-ce rentable ?

La médecine personnalisée est liée à de grands enjeux. Mais une question reste cruciale : est-elle rentable ? Dans le cas de la warfarine, un test efficace permettrait d'économiser 1,1 milliard de dollars américains par an aux États-Unis, évaluait l'an dernier l'American Enterprise Institute-Brookings Joint Center for Regulatory Studies. L'équation est simple. Les accidents vasculaires cérébraux, dus à de trop faibles doses de warfarine, mais surtout les hémorragies, causées par de trop fortes doses,



Photo : Institut de Cardiologie de Montréal

D^r Jean-Claude Tardif

coûteraient 1,83 milliard de dollars. De cette somme que l'on pourrait économiser, il faudrait soustraire 0,7 milliard pour le prix des tests. L'économie nette atteindrait environ 550 dollars par patient.



D^r Jacques Lelorier

Les tests de pharmacogénomique ne seront probablement pas tous rentables. « Il faut évaluer chaque intervention une à une », estime pour sa part le D^r Jacques Lelorier, directeur de l'équipe de pharmacoeconomie du Centre de recherche du CHUM. Le chercheur se penche actuellement sur le rapport coût-avantages du test génétique du D^r Tardif et du P^r Phillips sur les statines.

Les chiffres sont de bon augure. « Nous avons calculé qu'uniquement au Québec, on gaspille chaque année environ 80 millions de dollars en statines prises inutilement. Peut-être à cause des effets secondaires, bien des patients n'en consomment que pendant quelque mois, alors que ces médicaments ne sont bénéfiques qu'au bout d'un an et demi. La facture des pilules prises en vain est ainsi énorme », explique le D^r Lelorier. Et il faut aussi comptabiliser le coût des complications cardiovasculaires qui peuvent survenir quand le taux de cholestérol n'a pas été réduit. La prescription du mauvais médicament au mauvais patient a un prix élevé.

Le chercheur veut mettre au point une méthode applicable à différentes analyses de pharmacogénomique. « Il faudra évaluer la rentabilité économique de tous les tests qui seront créés pour des médicaments. Parce qu'éventuellement, quelqu'un va les payer, que ce soit des sociétés d'assurance ou le gouvernement. »

L'industrie pharmaceutique aussi voit les attraits financiers de la pharmacogénomique. Les tests génétiques pourraient éviter entre autres que des médicaments utiles ne soient retirés du marché, comme le Vioxx. Ou n'y parviennent jamais, comme le prometteur torcétrapid qui haussait de manière sans précédent le taux de bon cholestérol, mais qu'il a fallu enterrer à cause de ses effets néfastes. « Il y a d'excellents médicaments qui se sont retrouvés sur les étagères parce qu'ils ont causé des réactions indésirables sur un très petit groupe de

patients. Si l'on était capable de cibler ces personnes et de ne donner le produit qu'à celles qui en bénéficieraient, on pourrait mettre ces médicaments sur le marché », indique le D^r Tardif.

La création de tests génétiques semble devenir la norme. « Toutes les grandes études faites sur de nouveaux médicaments comprennent une évaluation de pharmacogénomique. Je pense qu'on va l'utiliser en particulier dans le domaine de l'athérosclérose », estime le cardiologue, qui travaille aussi dans ce secteur.

Demain, la médecine personnalisée

Mais par quelles infrastructures les patients bénéficieront-ils des analyses qui permettront de personnaliser leurs traitements ? À Genome Québec, organisme créé pour financer les grands projets de recherche en génomique, M. Paul L'Archevêque, président-directeur général, indique deux avenues.



M. Paul L'Archevêque

D'une part, les laboratoires des hôpitaux et d'autres centres commencent déjà à s'équiper pour effectuer des tests génomiques. D'autre part, il existe parallèlement un réseau de plateaux technologiques mis à la disposition des chercheurs, des hôpitaux et des sociétés privées. « Ce sont des laboratoires qui font des analyses surspécialisées en génomique », précise M. L'Archevêque. Genome Québec en a créé quatre en collaboration respectivement avec l'Université McGill, l'Institut de Cardiologie de Montréal, l'Université de Sherbrooke et l'Hôpital de Chicoutimi.

« Notre réseau de chercheurs cliniciens et de chercheurs universitaires nous donne une force incroyable au Québec. Nous sommes particulièrement bien équipés pour faire face au défi que constituera la médecine génomique grâce à nos investissements », estime M. L'Archevêque.

Bien des chercheurs, eux-mêmes cliniciens, ont hâte de voir l'aube se lever sur la médecine personnalisée. « On va passer de l'art médical à la science médicale, estime le D^r Pavel Hamet, chef du Service de médecine génique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. La médecine de masse va se transformer en une médecine individualisée. Et l'on n'est encore qu'au début de ce que peut offrir la génomique. »

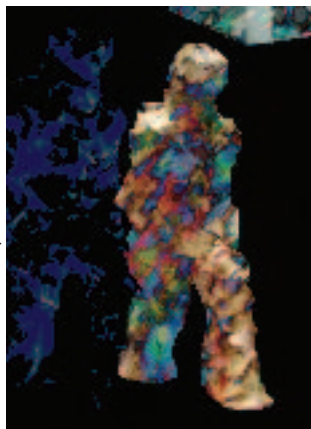


Illustration : Marcel La Haye