

Médecine « personnalisée » : thérapie de demain ou déjà d'aujourd'hui ?

Mots clés :

Antibactériens
; Pharyngite
[Antibacterials
Agents; Pharyngitis]

On parle de médecine « personnalisée » depuis les années 2000, au sens de « *prescription de thérapeutiques spécifiques les mieux adaptées pour un individu en fonction d'informations de pharmacogénétique et de pharmacogénomique* »¹. Depuis l'antiquité, la médecine traite surtout des *conséquences* des maladies, en ajustant au mieux – sans doute de mieux en mieux – les traitements aux particularités du malade et pas seulement aux effets attendus sur la maladie. Les 3 présentées ici, aux hypothèses de départ très différentes, montrent bien les bouleversements à attendre²⁻⁵ : avec les progrès rapides de la connaissance du génome humain, il ne va plus s'agir de traiter les conséquences de la maladie, mais véritablement le malade lui-même, en remontant réellement à l'origine de sa pathologie...

Greffes : non seulement tolérer, mais assimiler...

Toute l'histoire de la greffe est marquée par la crainte du rejet et la nécessité d'un traitement à vie pour l'éviter. Une équipe INSERM a proposé « d'éduquer » le système immunitaire pour l'habituer à cohabiter avec l'organe implanté plutôt que de supprimer les défenses de l'organisme². Après avoir été prélevés chez le receveur, des cellules immunitaires habituellement chargées de contenir les réactions immunitaires (lymphocytes T régulateurs ou Treg) ont été mises en culture en présence des cellules provenant du donneur de l'organe, puis réinjectés en parallèle d'une double greffe (moelle+peau ou moelle+cœur). Aucun rejet de greffon n'a été observé.

Cancer du sein : la preuve par le gène...

La connaissance déjà ancienne des gènes BRCA 1 et 2 a conduit l'équipe du *Harvard Institute* à l'essai *BREAST-1*. En utilisant les propriétés particulières de *Escherichia Coli*, les chercheurs ont pu obtenir la suppression radicale de ces gènes. Deux groupes de femmes ont été suivies 10 ans, 15 ayant subi un « remodelage » génique, 15 un simple suivi. Les résultats de cette étude, publiée récemment dans le prestigieux *Nature*³, semblent pour le moins prometteurs : Aucun cancer n'est apparu dans le groupe traité, vs 4 dans le groupe non traité ($p < 0,001$). Il ne s'agit bien sûr que d'une étude préliminaire, limitée par ses petits effectifs, mais elle confirme déjà l'intérêt d'une modélisation

mathématique des maladies et des thérapeutiques utiles (physiopathologie systémique)⁴.

Ostéoporose : la voie du Rank ligand/ Osteoprotégérine

Depuis la publication initiale de Boyle, il y a maintenant plus de 10 ans⁵, de nombreux travaux ont tenté d'explorer la cause précise de l'ostéoporose, et surtout les possibilités thérapeutiques qui en résultent. Le *RANK ligand* est un médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes ; *l'ostéoprotégérine* (OPG) est un récepteur leurre qui inhibe la différenciation, fonction et survie des mêmes ostéoclastes. Le but des recherches est de mimer l'action de l'OPG et empêcher ainsi le développement de l'ostéoporose. Elles ont ainsi abouti au développement et à la production du *denosumab* (*DENSE Os Human Monoclonal AntiBody*), anticorps monoclonal entièrement humain ayant une haute affinité et spécificité pour le *RANK Ligand* humain. Le suivi de l'étude américaine *FREEDOM* (7808 femmes âgées de 60 à 90 ans ayant un T-score compris entre -4 et -2,5, *denosumab* tous les 6 mois vs placebo) a montré à 12, 24 et 36 mois une augmentation de la DMO de 3,2%, 4,4% et 5%, avec à 36 mois une baisse significative du risque de nouvelles fractures vertébrales de 68% et des fractures périphériques de 20%. Ainsi, dans *FREEDOM*, une thérapie s'attaquant à la cause même du dérèglement pathologique confirme son efficacité et sa bonne tolérance.

Que conclure pour notre pratique ?

Peu de choses dans l'immédiat, sauf peut être dans le domaine de la réflexion critique. Mais 15 ans après la découverte de l'association du polymorphisme du gène du récepteur aux oestrogènes ER-alpha et le pronostic du cancer du sein, ces récentes recherches – modèle animal et applications cliniques - annoncent un changement profond de paradigme thérapeutique.

« *Aucune guérison n'est retour à l'innocence biologique. Guérir, c'est se donner de nouvelles normes de vie, parfois supérieures aux anciennes* » (*Canguilhem G. Le normal et le pathologique*). Les progrès médicaux sont ainsi parfois faits d'un subtil mélange entre fiction et réalité, où parfois la fiction devance seulement la réalité. La médecine « personnalisée » est en quelque sorte l'annonce d'un printemps médical qui jette ses filets dans des *mare incognita* aux lendemains prometteurs...

Références

- 1- Boissel JP et al. Médecine personnalisée : attrape nigaud ou (future) révolution ? *Médecine*. 2015;11:32-5 et 69-72.
- 2- Pasquet L et al. Long term prevention of chronic allograft rejection by regulatory T cell immunotherapy involves host Foxp3-expressing T cells. *Blood*. 2013;121:4303-10.
- 3- Hood L et al. From BRCA to breast cancer: the proof by genetics. *Nature*. 2015;517: 135-47.
- 3- Boyle WJ et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42.
- 4- Auffray C et al. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Medicine*. 2010;2:57.
- 5- Papapoulos S et al. Eight years of *denosumab* in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first five years of the *FREEDOM* extension. *ASBMR Annual Meeting 2013*. *J Bone Miner Res* 2013 ; 28 (Suppl 1) : S 503.