

ÉDITORIAL

Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires

A.J. SCHEEN (1)

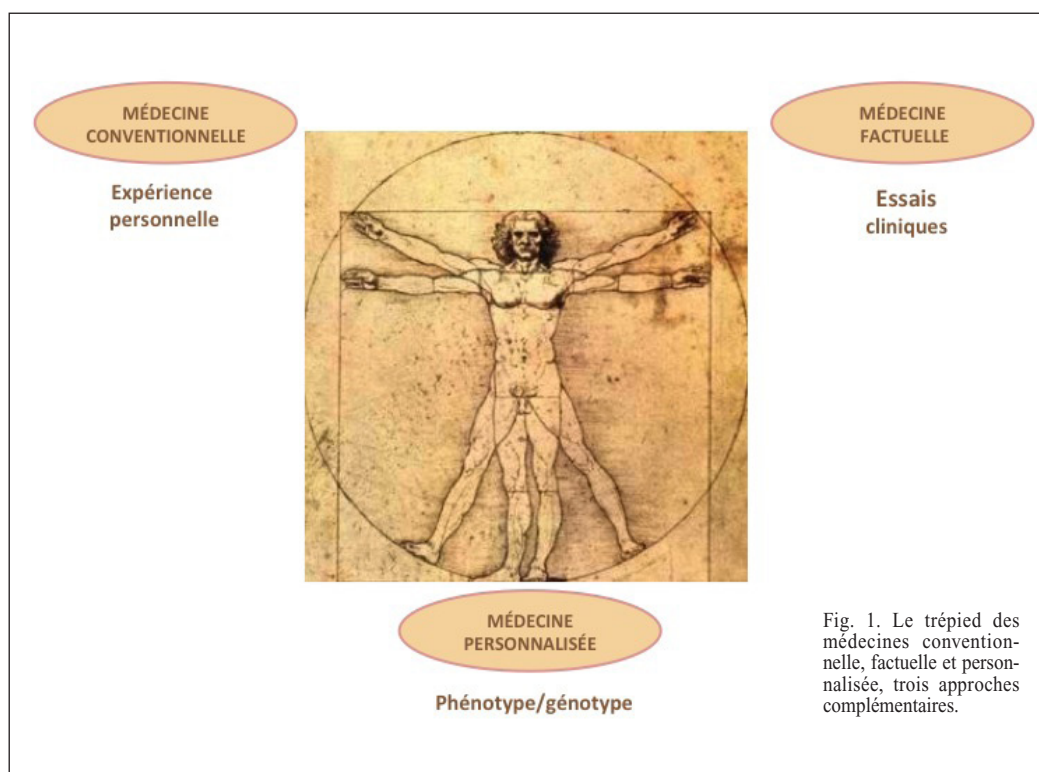


Fig. 1. Le trépied des médecines conventionnelle, factuelle et personnalisée, trois approches complémentaires.

Ainsi que nous l'annoncions dans notre éditorial de janvier, le numéro thématique de l'année 2015 de la Revue Médicale de Liège est consacré à la médecine personnalisée (1). Depuis Hippocrate, la médecine a subi de nombreuses évolutions. Les trois grandes étapes de l'ère moderne comprennent, successivement, l'avènement de la médecine expérimentale, basée sur le raisonnement physiopathologique, l'émergence de la médecine factuelle («Evidence-Based Medicine») se fondant sur les preuves apportées dans les essais cliniques contrôlés, et l'essor de la médecine personnalisée, prenant mieux en compte les caractéristiques individuelles du patient.

La médecine personnalisée a pris son véritable essor avec le développement de la génétique, d'une part (2), et la mise au point de biomarqueurs validés, d'autre part (3). Elle est sensée profondément modifier la stratégie de recherche et développement de nouveaux médicaments dans l'industrie pharmaceutique (4), influencer sensiblement l'approche médicale dans la pratique quotidienne, en plaçant le médecin, le spécialiste, mais aussi le généraliste, face à de nouveaux défis (5), et, *in fine*, changer la relation médecin-malade, avec un patient de mieux en mieux informé et de plus en plus exigeant quant à une prise en charge individualisée optimale (6). La médecine personnalisée n'entre pas en opposition avec la médecine conventionnelle, ni avec la médecine factuelle. Ces trois approches ne sont pas antinomiques, mais, au contraire, elles se doivent d'être complémentaires pour garantir une médecine de qualité, de plus en plus performante, centrée sur le patient (Fig. 1). Reprenons

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

brèvement les fondements mêmes de ces trois pratiques de la médecine et détaillons quelque peu les avancées qui peuvent être attendues de la médecine personnalisée.

La médecine conventionnelle est fondée sur un interrogatoire de la personne malade (anamnèse), collectant les diverses plaintes (symptômes), puis sur un examen clinique soigneux. Au besoin, ces deux étapes clés sont complétées par la réalisation d'examen paracliniques permettant de confirmer ou d'affiner le diagnostic. Ensuite, cette médecine conventionnelle se base sur un raisonnement physiopathologique, faisant la part belle à la médecine déterministe où une cause est sensée produire un effet. Ainsi, dans le domaine de la thérapeutique, si le médecin connaît la cause de la maladie et s'il a la possibilité de prescrire un médicament qui agit spécifiquement sur cette cause (traitement étiologique et non symptomatique), il peut raisonnablement espérer pouvoir guérir le patient (7).

La médecine factuelle a pris son envol lorsqu'il est apparu que la seule expérience du médecin et le raisonnement physiopathologique n'étaient pas des gages suffisants pour garantir une prise en charge optimale des patients. Elle peut être définie comme l'utilisation systématique, judicieuse et explicite des données actuelles de la science dans les décisions visant les soins aux malades (8). En fait, la médecine factuelle trouve son fondement dans les résultats des essais cliniques contrôlés qui apportent le meilleur niveau de preuve de l'efficacité d'un traitement (9). Les résultats de ces essais peuvent être analysés dans des revues systématiques ou encore colligés dans des méta-analyses. Depuis l'avènement de la médecine factuelle, toutes les recommandations internationales trouvent leur inspiration dans les niveaux de preuve fournis par ces essais cliniques contrôlés. Cependant, ainsi que nous l'avons discuté par ailleurs (9), ces essais concernent des cohortes de patients hétérogènes à partir desquelles il est difficile, voire illusoire, de prédire la réponse individuelle d'un patient donné, d'autant plus qu'il peut exister une variabilité interindividuelle importante (patients bons répondeurs et mauvais répondeurs).

La médecine personnalisée est sensée appliquer le bon traitement au bon patient au bon moment (Fig. 2). Pour ce faire, il apparaît de plus en plus que, dans bien des cas, une simple approche phénotypique n'est pas suffisante et qu'elle doit alors, dans toute la mesure, être

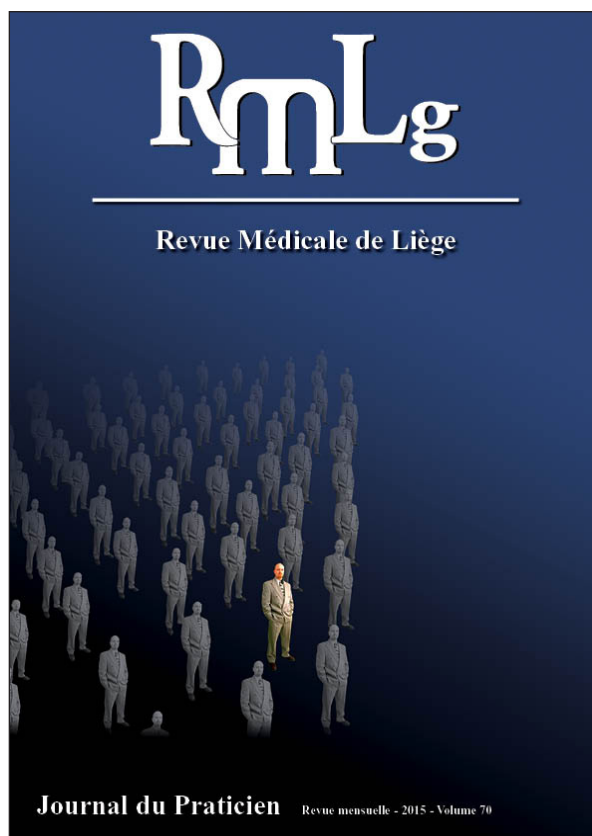


Fig. 2. Couverture de la Revue Médicale de Liège, proposée pour l'année 2015, illustrant symboliquement les deux approches, celle analysant un grand groupe dans la médecine factuelle et celle ciblant un individu dans la médecine personnalisée (composée par Mr Claude Ernotte).

complétée par une approche prenant en compte la pharmacogénétique ou la pharmacogénomique (2). Par ailleurs, l'ère post-génomique, avec, notamment, l'essor de la protéomique et de la métabolomique, ouvre de nouvelles perspectives pour encore mieux caractériser un patient donné. Il deviendra ainsi possible de mieux prédire la survenue de maladies en fonction d'un risque individuel, de mettre en route des stratégies de prévention efficace avant l'apparition de la maladie et, une fois celle-ci installée, de mieux choisir la stratégie thérapeutique, en concertation avec le patient, et d'évaluer plus précisément la réponse à un traitement donné (10). On évolue ainsi, de plus en plus, vers une médecine dite des «4P» (Personnalisée, Préventive, Prédicative et Participative) (11). Force est cependant de constater que, dans de nombreuses disciplines médicales (dont plusieurs sont détaillées dans des articles spécifiques de ce numéro thématique), la médecine personnalisée se fonde actuellement davantage sur une approche phénotypique que sur une approche génotypique, sans doute encore en devenir.

Enfin, le développement de la médecine personnalisée soulève également des questionnements d'un point de vue pharmacoéconomique (12), à un moment où le coût des soins de santé augmente de façon inquiétante, et pose différentes questions éthiques, notamment en ce qui concerne la confidentialité des données et l'accessibilité à des soins pour tous (13).

La thérapie ciblée a vu ses premières applications dans le domaine de l'oncologie, en particulier dans le traitement du cancer du sein (14). Il s'agit d'une approche basée davantage sur certaines caractéristiques de la tumeur (par exemple, présence de l'oncogène HER2, qui prédit une bonne réponse au trastuzumab) plutôt que sur les caractéristiques de la patiente proprement dite. A ce titre, thérapie ciblée et médecine personnalisée ne peuvent pas être considérées comme superposables *stricto sensu* (14, 15).

La médecine personnalisée s'apparente aussi à ce qu'il est convenu d'appeler, la médecine de précision. Cette dernière peut être définie comme un domaine émergent de la recherche biomédicale qui vise à combiner les données génomiques et autres données moléculaires et cellulaires des patients avec leur information clinique, afin d'identifier plus vite des thérapies potentielles. Lors du traditionnel discours sur l'état de l'Union, le 20 janvier 2015, le Président des Etats-Unis, Barack Obama, a annoncé officiellement l'initiative d'un projet d'envergure en faveur de la médecine de précision, avec un budget annoncé de 215 millions de dollars en 2016 (16). Son ambition est, ni plus ni moins, de révolutionner la pratique médicale et de fournir les données scientifiques et cliniques nécessaires à la généralisation de cette médecine de précision. Pour ce faire, le projet présente des ambitions à court terme, en particulier sur la recherche en oncologie, ainsi qu'une vision à plus long terme dont le but est de générer suffisamment de données et de connaissances pour étendre cette approche à tous les champs de la médecine. Au niveau européen, même s'il existe, depuis quelques années déjà, un intérêt évident pour la médecine personnalisée et pour la médecine de précision (17, 18), aucune initiative concrète de ce type n'a encore été mise sur pied. En France, l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques a publié récemment un rapport à propos de la médecine de précision, en insistant sur les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux

et éthiques de la médecine personnalisée (19). En Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) s'intéresse également à la médecine personnalisée ou de précision, en se limitant, pour le moment, au domaine de l'oncologie et de l'hémato-oncologie avec la publication d'un rapport sur le sujet en 2015 (20).

Le secteur des soins de santé est aujourd'hui confronté à une importante mutation, nourrie par l'explosion des connaissances en sciences biomédicales et par la vulgarisation de certaines technologies telles que le séquençage des gènes. La génétique a, certes, progressé à une vitesse fulgurante dans sa capacité à accumuler les données, mais il reste à apprendre comment traiter ces méga-données ! En effet, les données générées, collectées et stockées au cours du parcours de soin d'un patient seront de plus en plus massives dans un avenir proche (10). Couplée aux progrès réalisés dans les techniques de l'information, cette évolution est appelée à devenir une révolution avec, sans doute à moyen terme, l'émergence du recours à l'intelligence artificielle. Si les innovations à la clé apparaissent, dès à présent, considérables, espérons qu'elles soient susceptibles à la fois de réduire les coûts de santé et d'ouvrir davantage la voie vers une médecine personnalisée plus efficace et plus sûre, tout en restant humaine (15). Il s'agit là d'un défi de taille à relever et certains sont sceptiques à ce sujet, de telle sorte que le débat est loin d'être clos (21).

Nous sommes particulièrement heureux que de nombreux collègues aient accepté, avec enthousiasme et professionnalisme, de contribuer au succès de ce numéro consacré à la médecine personnalisée. Comme les numéros thématiques des années précédentes, le sommaire comprendra, d'abord, quelques articles généraux, puis des articles ciblés sur de grandes pathologies fréquemment rencontrées en pratique clinique, pour se terminer par quelques considérations pharmaco-économiques et éthiques. Nous tenons à remercier tous les collègues pour avoir répondu positivement à notre appel et à les féliciter pour la qualité du travail fourni. Nous espérons que le lecteur trouvera autant de plaisir à parcourir ce numéro que nous en avons eu à l'élaborer et le finaliser.

Bonne lecture !

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Editorial. Quels médecins pour quelle médecine ? *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 1-4.
2. Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, et al.— Pharmacogénomique et médecine personnalisée : vers un screening systématique de la population ? *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 251-256.
3. Cavalier E.— Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
4. Scheen AJ.— L'industrie pharmaceutique face à la médecine personnalisée : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 237-241.
5. Scheen AJ.— Médecine personnalisée : nouveaux défis pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 242-246.
6. Scheen AJ, Giet D.— Médecine personnalisée : tout bénéfique pour le patient, mais nouveau challenge pour la relation médecin-malade. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 247-250.
7. Scheen AJ.— Comment je traite... De la pharmacologie spéciale à la thérapeutique médicale : plaidoyer pour un enseignement privilégiant l'apprentissage au raisonnement thérapeutique, de la décision à la prescription. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 811-816.
8. Pasleau F.— Fondements de la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 225-231.
9. Ernest P, Jandrain B, Scheen AJ.— Forces et faiblesses des essais cliniques : évolution en fonction de l'essor de la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 232-236.
10. Scheen AJ.— «Omics» et «big data», avancées majeures vers une médecine personnalisée du futur ? *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 262-268.
11. Hood L, Flores M.— A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol*, 2012, **29**, 613-624.
12. Bruyère O, Reginster J-Y, Ethgen O.— La médecine personnalisée : aspects pharmacoéconomiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 339-342.
13. Radermecker RP.— La médecine personnalisée face à la médecine factuelle : aspects éthiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 343-346.
14. Jerusalem G, Collignon J, Josse C, et al.— Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 269-276.
15. Marquet P, Longera PH, Barlesi F, et al.— Translational research: precision medicine, personalized medicine, targeted therapies: marketing or science? *Thérapie*, 2015, **70**, 11-19.
16. Collins FS, Varmus H.— A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 793-795.
17. European Science Foundation.— Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease. http://www.esf.org/uploads/media/Personalised_Medicine.pdf, 2012.
18. European Alliance for Personalised Medicine.— Innovation and patient access to personalised medicine. <http://euapm.eu/wp-content/uploads/2012/07/EAPM-REPORT-on-Innovation-and-Patient-Access-to-Personalised-Medicine.pdf>, 2013.
19. Claeys A, Vialatte J-S.— Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée Rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques de la République Française (Syntèse). http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/1724_synthese.pdf, 2014.
20. Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, et al.— Tests de panels de gènes par Next Generation Sequencing pour un traitement ciblé en oncologie et en hématologie. Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 240Bs. D/2015/10.273/24. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_240Bs_NGS_traitement_cible_Synthese.pdf, 2015.
21. Coote JH, Joyner MJ.— Is precision medicine the route to a healthy world? *Lancet*, 2015, **385**, 1617.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be