

MÉDECINE PERSONNALISÉE : tout bénéfique pour le patient, mais nouveau challenge pour la relation médecin-malade

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2)

RÉSUMÉ : La médecine personnalisée devrait constituer un progrès considérable pour les malades puisqu'elle contribue à donner «le bon traitement au bon patient». En médecine curative, cette approche devrait aboutir à améliorer l'efficacité des médicaments en sélectionnant d'emblée les patients «bons répondeurs» et à réduire les problèmes de tolérance et de toxicité grâce à un meilleur choix pharmacologique et à un ajustement posologique mieux individualisé. Par ailleurs, les progrès techniques des dernières années font que la médecine personnalisée est de plus en plus intimement liée à la médecine prédictive et préventive. Ces progrès ouvrent des avancées majeures en médecine, mais peuvent soulever aussi nombre d'inquiétudes légitimes dans le grand public. Le patient se doit de collaborer activement à la démarche et aux choix concernant sa propre santé, dans le cadre d'une véritable médecine participative. Enfin, la médecine personnalisée doit sortir de sa stricte technicité pour s'intéresser à la personne dans sa globalité, dans une approche holistique et humaniste intégrant également les aspects psycho-sociaux tellement importants dans la relation médecin-malade.

MOTS-CLÉS : Médecine générale - Médecine personnalisée - Médecine prédictive - Médecine préventive - Patient

**PERSONALIZED MEDICINE : ALL BENEFITS FOR THE PATIENT BUT
NEW CHALLENGE IN THE PHYSICIAN-PATIENT RELATIONSHIP**

Summary : Personalized medicine should lead to major advances for patient care since it contributes to deliver the «right drug to the right patient». In curative medicine, this approach should improve the efficacy of medications by initial selection of “good responders”, and should reduce adverse events due to poor tolerance or toxicity by a better pharmacological choice and a more appropriate individualized dose adjustment. Over recent years, considerable technical advances have increasingly linked personalized medicine with predictive and preventive medicine. This progress raises hopes for major advancements in medicine, but may also cause some concern among the lay public. The patient should actively be involved in the decisions related to his/her health, in a true model of participatory medicine. Finally, personalized medicine should leave its strict technical nature and become more interested in the person as a whole, within a holistic approach also integrating psychosocial aspects that are so important in the physician-patient relationship.

KEYWORDS : General practice - Patient - Personalized medicine - Predictive medicine - Preventive medicine

INTRODUCTION

Le but de la médecine personnalisée est de donner «le bon médicament au bon patient au bon moment» («the right drug to the right patient at the right time»). Il devrait en résulter une meilleure efficacité et une meilleure tolérance/sécurité des traitements proposés, ce qui procure indubitablement des avantages pour le patient (1). De manière plus générale, cette médecine s'intègre dans un contexte plus large de la médecine dite des «4 P», à savoir médecine «Personnalisée», «Prédictive», «Préventive» et «Participative» (Fig. 1) (2). Au vu de ces éléments, il apparaît que le patient ne peut en retirer que des bénéfices en ce qui concerne la gestion de son état de santé puisque le thérapeute est sensé tenir compte de ses caractéristiques individuelles et de ses aspirations propres (3).

Le patient devient, à l'évidence, un partenaire à part entière dans les choix thérapeutiques réalisés par le médecin. Il est de mieux en mieux informé, notamment par ses recherches sur internet (4), sur les diverses possibilités de traitement, les bénéfices-risques de

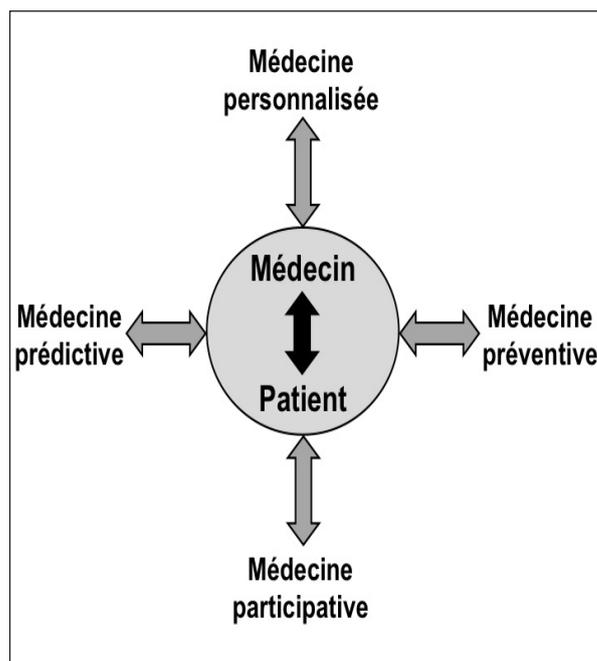


Fig. 1. La médecine des «4 P» au cœur de la relation médecin-malade.

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

(2) Professeur, Université de Liège. Président du Département de Médecine générale.

chaque stratégie thérapeutique et les avancées de la médecine personnalisée. Cependant, la médecine personnalisée peut soulever certaines réticences, voire craintes, de la part du patient, notamment en termes de difficultés à assumer un futur annoncé comme peu enviable (médecine prédictive) et de problèmes concernant le respect de la vie privée (cartographie génétique). Il ne faudrait pas non plus que, pour des raisons de coût et d'accessibilité, la médecine personnalisée soit réservée à une élite et que son avènement accroisse les disparités entre patients (5). Enfin, le patient peut également craindre qu'une médecine, même si elle est dite personnalisée, devienne trop technique, guidée par des puces génétiques et des biomarqueurs sophistiqués et qu'elle n'étouffe, encore un peu plus, l'approche humaniste des soins, tenant véritablement compte de la personne dans sa globalité, à laquelle le malade aspire légitimement (6, 7).

AVANTAGES PROCURÉS PAR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Lorsqu'il reçoit la prescription d'un médicament, le patient espère que ce médicament va le guérir (ou tout au moins le soulager) et qu'il n'occasionnera pas (trop) de manifestations indésirables. Pour ce faire, il fait confiance à son médecin traitant dont il reconnaît l'expérience clinique. Cependant, le malade ne se rend pas toujours compte de la difficulté qui peut exister à prescrire un médicament à bon escient et sans risque (8). La prescription médicale est, en effet, un exercice plus difficile qu'il n'y paraît, même si elle est (trop) souvent banalisée (9).

La mise sur le marché d'un médicament est précédée d'un long cheminement visant à démontrer que ce médicament est efficace (c'est-à-dire plus actif qu'un placebo) et qu'il est bien toléré (avec un profil de tolérance aussi proche que possible de celui du placebo). Cette démonstration a été acquise au cours d'une série d'essais cliniques contrôlés qui apportent le meilleur niveau de preuve en termes de médecine factuelle («Evidence-Based Medicine» ou EBM) (10). Ce niveau de preuve est cependant éminemment variable d'un médicament à l'autre et d'une condition clinique à l'autre. Par ailleurs, il a été acquis par l'étude de grandes cohortes de patients dont il n'est pas certain que les caractéristiques (définies par les critères d'inclusion et d'exclusion) corres-

pondent à celles du patient à qui le médicament est prescrit dans la vie réelle.

La population de patients est très hétérogène, même si on cible une pathologie bien spécifique. Les sujets diffèrent selon des critères évidents que tout malade peut facilement appréhender comme le sexe, l'âge, le poids, l'ethnie, ... D'autres particularités sont plus subtiles à percevoir par le patient, mais, logiquement, elles ne devraient pas échapper à l'œil attentif d'un médecin averti. Outre la sévérité de la pathologie considérée, il s'agit, notamment, des pathologies associées ou comorbidités (par exemple, l'insuffisance rénale ou hépatique) et des médicaments que reçoit déjà le patient et qui sont susceptibles d'entraîner diverses interactions médicamenteuses. Enfin, certaines caractéristiques individuelles échappent, pour la plupart, tant au patient qu'au médecin : elles sont regroupées dans ce que l'on pourrait appeler le profil génétique. Elles peuvent influencer à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie et, dès lors, sont susceptibles de modifier l'effet du médicament et la réponse du patient, aussi bien en termes d'efficacité que de toxicité (11). La pharmacogénétique a ouvert la voie à la médecine dite personnalisée, qui vient en complément de la médecine factuelle pour mieux répondre aux caractéristiques individuelles du patient et à ses aspirations légitimes quant à la qualité de sa prise en charge (12).

1) MEILLEURE EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS

Dans tous les essais cliniques réalisés, comme dans la pratique clinique, il apparaît que tous les patients ne répondent pas de la même façon à un traitement administré. Il existe des «bons réponders» et des «mauvais réponders». Jusqu'il y a peu, il n'était guère possible de comprendre cette hétérogénéité dans les réponses thérapeutiques. Le développement de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique permet, de mieux en mieux, d'élucider une partie du mystère. La mise en évidence, dès avant l'instauration du traitement, des potentiels bons réponders à une thérapie ciblée constituera, à l'évidence, un progrès majeur dans la prise en charge des patients. Cette stratégie proactive permettra, en effet, d'éviter le scénario frustrant pour le patient, comme pour le médecin d'ailleurs, des «essais-erreurs». En évitant d'exposer le patient à des traitements peu efficaces, voire inutiles, elle permettra donc de gagner du temps pour trouver le «bon» traitement, d'éviter des effets indésirables, de limiter les empi-

lements de médicaments et, sans doute aussi *in fine*, de réaliser des économies. Les avancées les plus spectaculaires concernent l'oncologie avec l'avènement des thérapies ciblées, qu'il s'agisse des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou des anticorps monoclonaux (13).

2) MEILLEURE SÉCURITÉ DES TRAITEMENTS

La sécurité d'un médicament est un point qui tracasse bon nombre de patients. Cette inquiétude, bien compréhensible, est exacerbée par la diffusion de messages parfois alarmistes adressés au grand public, pointant certaines manifestations indésirables des médicaments dont quelques-unes peuvent être graves, voire mortelles. Pour tout médicament, il importe de bien évaluer le rapport «bénéfices/risques» et ce, à l'échelle individuelle d'un patient donné. A nouveau, les progrès en pharmacogénétique et pharmacogénomique amènent progressivement à détecter les patients susceptibles de moins bien tolérer tel ou tel médicament. Un exemple bien connu concerne la métabolisation des médicaments par les cytochromes P450. Le polymorphisme touchant telle ou telle isoforme (par exemple, CYP 2D6 ou 2C9) conduit à moins bien métaboliser l'agent pharmacologique dont l'accumulation s'avère alors toxique aux posologies habituelles, par ailleurs bien tolérées pour la majorité des personnes (14). Cette information ne peut être que bénéfique pour le patient puisque le médecin pourra décider de ne pas recourir à un type particulier de médicament en toute connaissance de cause ou alors de réduire la posologie pour éviter un surdosage et limiter le risque de manifestations indésirables associées. Cependant, il ne faut pas oublier que la pharmacogénétique a ses limites et que, dans bon nombre de situations, elle ne peut expliquer la survenue d'effets indésirables inattendus (11).

CRAINTES SOULEVÉES PAR LA MÉDECINE PRÉDICTIVE/PRÉVENTIVE

Traiter une maladie avec des médicaments qui ont le meilleur rapport efficacité/sécurité pour un patient donné est un objectif majeur de la médecine personnalisée. Cependant prédire la survenue d'une maladie et, si possible, la prévenir représentent des objectifs encore plus ambitieux pour la médecine moderne qui doit faire face à l'émergence de nombreuses maladies chroniques (15). Le développement de la médecine personnalisée, avec sa composante de

cartographie génétique, ouvre des voies intéressantes dans ce domaine.

Si prédire la survenue ultérieure d'une maladie représente une avancée potentiellement très intéressante en médecine, cette éventualité peut constituer pour le patient une charge émotionnelle majeure qu'il lui sera, sans doute, difficile de gérer dans nombre de cas. En effet, dans de nombreuses situations et pour bien longtemps encore, la maladie pourra être prédite, mais ne pourra pas être prévenue. Le patient sera donc confronté brutalement à un destin jusqu'alors inconnu qu'il devra assumer, bon gré mal gré.

Enfin, les patients sont soucieux, à juste titre, du respect de leur vie privée. Il est évident qu'une cartographie génétique capable de prédire telle ou telle maladie, à plus ou moins brève échéance, pourrait s'avérer délétère pour le patient si les informations ne restaient pas strictement confidentielles. Cela pourrait être le cas lors de la recherche d'un emploi ou encore lors d'une signature de contrat d'assurance, par exemple.

La médecine personnalisée pose donc également des problèmes éthiques qui seront analysés dans un autre article de ce numéro (16).

PLAIDOYER POUR UNE MÉDECINE PARTICIPATIVE ET HOLISTIQUE CENTRÉE SUR LA PERSONNE

Le patient est de mieux en mieux informé sur les progrès de la médecine. Il se renseigne via l'internet et pose des questions de plus en plus pointues au médecin qui le prend en charge (4). On s'oriente donc, de façon évidente, vers une médecine participative dans laquelle le soigné prend position dans les choix thérapeutiques proposés par le soignant (6, 7). Cependant, un excès d'information peut parfois être difficile à maîtriser par une personne non avertie. Dès lors, le médecin, sans doute prioritairement le médecin généraliste, devra jouer un rôle facilitateur dans l'interprétation des données disponibles. En ce sens, la communication «médecin-malade» est en train d'évoluer (17) et la communication par voie électronique va sans doute accélérer le processus (18).

La médecine a un coût et la médecine personnalisée n'échappe pas à la règle (recherche de mutation, dosage de biomarqueurs, recours au test de diagnostic dit «compagnon» objectivant l'anomalie guidant la thérapie ciblée –par exemple, le test HER2 pour une bonne réponse à l'herceptine dans le cancer du sein –) (13). Ainsi, si on n'y prend garde, le développement

de la médecine personnalisée risque de créer des disparités parmi les patients. On peut, en effet, craindre qu'en l'absence de remboursement, seuls les patients les plus fortunés pourront se payer les tests génétiques qui sous-tendent la médecine personnalisée, que certains appellent aussi médecine de précision (5).

Les progrès technologiques des dernières années donnent le vertige. Ils peuvent faire craindre que le médecin ne raisonne plus sa thérapeutique qu'en termes de puces ADN, biomarqueurs, etc, délaissant l'approche holistique prenant en compte l'être humain qu'est le malade dans sa globalité (19, 20). Pour éviter cette dérive, certains insistent sur le fait de bien faire la distinction, sur le plan sémantique, entre la médecine personnalisée et la thérapeutique individualisée centrée sur une cible biologique spécifique (21). En effet, par-delà ses caractéristiques génétiques et moléculaires, le patient est avant tout un être humain avec un vécu, des états d'âme, ... Les patients seront sans doute toujours plus réceptifs à cette approche humaniste qu'à une approche trop technique, fût-elle personnalisée.

CONCLUSION

La médecine personnalisée représente une avancée majeure en médecine dont on ne perçoit pas encore toute la mesure, tant les perspectives sont grandes. Le malade devrait en tirer de nombreux bénéfices, mais sera aussi, de plus en plus, confronté à des questionnements jusqu'il y a peu insoupçonnés. Quoi qu'il en soit, il ne fait guère de doute que l'avènement de la médecine personnalisée va, dans un proche avenir, profondément influencer la relation médecin-malade. Patients et médecins doivent se préparer à ce changement de paradigme dès à présent.

BIBLIOGRAPHIE

- Cascorbi I.— Safe and effective medicines for all : is personalized medicine the answer ? *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2010, **3**, 627-637.
- Hood L, Flores M.— A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New Biotechnol*, 2012, **29**, 613-624.
- Scheen AJ.— Médecine personnalisée : nouveaux défis pour le praticien. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 242-246.
- McMullan M.— Patients using the Internet to obtain health information: how this affects the patient-health professional relationship. *Patient Educ Couns*, 2006, **63**, 24-28.
- Brothers KB, Rothstein MA.— Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Per Med*, 2015, **12**, 43-51.
- Barry MJ.— Shared decision making: informing and involving patients to do the right thing in health care. *J Ambul Care Manage*, 2012, **35**, 90-98.
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al.— Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*, 2012, **27**, 1361-1367.
- Scheen AJ.— Comment je traite ... Recommandations pour instaurer un traitement médicamenteux. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 526-530.
- Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
- Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
- Shah RR, Shah DR.— Personalized medicine : is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol*, 2012, **74**, 698-721.
- Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
- 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.
- Snyderman R.— Personalized health care: from theory to practice. *Biotechnol J*, 2012, **7**, 973-979.
- Jerusalem G, Collignon J, Josse CI, et al.— Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 269-276.
- Radermecker RP.— La médecine personnalisée face à la médecine factuelle : aspects éthiques. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 343-346.
- Teutsch C.— Patient-doctor communication. *Med Clin North Am*, 2003, **87**, 1115-1145.
- Davidsen C, Andre JF, Giet D, et al.— La communication médecin-patient par voie électronique. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 417-423.
- Cornetta K, Brown CG.— Balancing personalized medicine and personalized care. *Acad Med*, 2013, **88**, 309-313.
- Vogt H, Ulvestad E, Eriksen TE, et al.— Getting personal : can systems medicine integrate scientific and humanistic conceptions of the patient? *J Eval Clin Pract*, 2014, **20**, 942-952.
- Cherny NI, de Vries EG, Emanuel L, et al.— Words matter: distinguishing «personalized medicine» and «biologically personalized therapeutics». *J Natl Cancer Inst*, 2014, **106**, pii: dju321. doi: 10.1093/jnci/dju321.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.