

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE FACE À LA MÉDECINE FACTUELLE : ASPECTS ÉTHIQUES

R.P. RADERMECKER (1)

RÉSUMÉ : Les progrès considérables dans le domaine de la médecine, en particulier en ce qui concerne les traitements pharmacologiques, ont permis de soigner davantage d'individus. Les preuves issues d'essais cliniques à la méthodologie irréprochable ont permis d'établir des recommandations. Cette médecine basée sur les preuves, Evidence-Based Medicine pour les auteurs anglo-saxons, sert de pierre angulaire à la bonne pratique médicale. Néanmoins, force est de constater qu'il reste de nombreux patients non répondeurs aux traitements proposés. Cela est dû aux caractéristiques propres à chacun, notamment dans la capacité de métabolisation des médicaments. Mieux caractériser les patients permettra de mieux cibler l'approche thérapeutique dans une médecine dite personnalisée. Cette caractérisation des individus fera appel, notamment, aux progrès de la pharmacogénétique. De potentiels antagonistes, la médecine factuelle et la médecine personnalisée devront devenir complices. Pour ce faire, ce nouveau paradigme médical et sociétal entraînera d'inévitables défis éthiques que nous abordons brièvement dans cet article et face auxquels tant le praticien que les autorités, mais également l'industrie pharmaceutique, se devront de rester responsables et vigilants.

MOTS-CLÉS : *Ethique - Médecine factuelle - Médecine personnalisée - Comité d'éthique*

INTRODUCTION

La médecine factuelle, appelée Evidence-Based Medicine par les auteurs anglo-saxons (EBM), est une médecine basée sur les preuves (1). Ces preuves sont issues des résultats d'études d'intervention sur de larges cohortes dont la méthodologie est éprouvée et reconnue. L'EBM est née de la volonté de certaines équipes d'enseigner la médecine selon un canevas plus systématique. Elle est ensuite devenue une aide au jugement clinique dans la pratique médicale. Néanmoins, devant les données issues des études d'intervention, il fallait bien constater que certains patients ne tiraient aucun bénéfice de la thérapeutique proposée. C'est ici que la médecine personnalisée tient sa place. En effet, basée tout d'abord sur l'expérience du médecin, la médecine personnalisée est devenue une médecine basée sur la caractérisation fine des patients répondeurs et non répondeurs

PERSONALIZED MEDICINE AND EBM : ETHICAL ASPECTS

SUMMARY : More patients are actually treated due to the incredible improvements of medical care, especially in the field of pharmacotherapy. Medical guidelines are based on the results of controlled trials. This kind of medicine, also called Evidence Based Medicine (EBM), is actually the cornerstone of good clinical practice. Nevertheless, it remains a lot of patients disappointed by the fact that they have no medical gain of their treatment. The reason is that each patient has his/her own metabolic characteristics. Better is the characterization of such patients, better will be the treatment targeting them. It is what is called the personalized medicine. To reach this challenge, pharmacogenetic advances would be helpful. From an antagonism between EBM and personalized medicine, this new medical paradigm has to consider these approaches as partners. To reach this goal, medical doctors, legal authorities and pharmaceutical companies have to be responsible in front of these new ethical challenges.

KEYWORDS : *Ethics - EBM - Personalized medicine - Ethical committee*

aux traitements, permettant ainsi d'envisager de nouvelles voies de recherche pharmacologique.

Ces deux médecines, factuelle et personnalisée, *a priori* opposées dans ce que l'on peut appeler un nouveau paradigme médical, se doivent d'être complémentaires pour atteindre l'objectif poursuivi, à savoir guérir le patient ou surseoir à son décès avec une qualité de vie acceptable (2).

C'est dans ce contexte que nous devons être vigilants à ces changements. En effet, tôt ou tard, cette évolution nous confrontera à d'importants aspects éthiques qu'il convient de brièvement décrire dans le présent article.

MÉDECINE FACTUELLE

Le concept d'EBM a été développé par des épidémiologistes canadiens de la McMaster Medical School au début des années 1980, puis adopté par la Cochrane Collaboration qui défend, depuis son origine, les essais contrôlés randomisés ainsi qu'une méthodologie rigoureuse en recherche (3). L'EBM est définie comme l'utilisation systématique, judicieuse et explicite des données actuelles de la science dans les décisions visant les soins aux malades (1). L'EBM se base donc sur les données issues des essais cliniques d'intervention pour lesquels non seulement la méthodologie, mais aussi les

(1) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Maître de conférences, Université de Liège, Membre du Comité d'Éthique hospitalo-facultaire.

aspects éthiques, doivent être respectés. Néanmoins, ces mêmes essais ont certaines limites: critères d'exclusion pas toujours en phase avec la réalité clinique, durée d'étude moindre que la durée nécessaire de traitement dans la vie réelle, etc. (4). Outre le fait que ces essais ne sont pas le strict reflet des populations rencontrées dans notre pratique, nous nous devons de constater qu'il existe encore de nombreux patients ne répondant pas de manière optimale à la pharmacopée proposée pour l'indication étudiée.

Un problème éthique à ne pas négliger est que les recommandations issues de l'EBM sont basées, jusqu'ici, sur les résultats des études qui sont publiées. Or, on sait que de nombreuses études, majoritairement financées par l'industrie pharmaceutique dans l'espoir de démontrer la supériorité de son nouveau produit, pouvaient ne pas être publiées lorsque les résultats n'étaient pas probants. Pour éviter cet écueil, récemment, une nouvelle directive européenne a vu le jour (5). Une plus grande transparence sera garantie par l'obligation de rendre public l'état d'avancement du recrutement des participants aux essais cliniques. De même, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les Etats-membres concernés, un résumé des résultats devra être accessible au public dans une base de données européenne. À cette fin, toutes les données consignées dans la base de données de l'Union le seront sous une forme facilement consultable, les données apparentées seront regroupées au moyen d'un numéro unique attribué à chaque essai et des liens hypertextes seront prévus pour relier les données et les documents connexes.

Quoi qu'il en soit, le médecin reste démuni face à certaines questions sans réponse, en particulier le fait de savoir quel traitement proposer pour un de ses patients qui, soit ne rentre pas dans les critères d'inclusion des essais cliniques, soit fait potentiellement partie des non répondeurs. C'est dans ce contexte que la médecine personnalisée prend une dimension importante que l'on pensait révolue, eu égard aux immenses progrès thérapeutiques observés ces dernières années.

MÉDECINE PERSONNALISÉE

Le concept de médecine personnalisée a été développé il y a deux décennies par la société suisse Roche, l'un des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique commercialisant

l'Herceptine®, un traitement anti-cancéreux, développé pour la prise en charge de certaines formes du cancer du sein, qui a été à la base des thérapies ciblées (6). Le concept initial était fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale : le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients, et pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non. Bien entendu, la personnalisation de la médecine existe depuis bien plus longtemps. Elle fait partie intégrante de l'approche médicale dans toutes ses dimensions. D'abord basée sur l'expérience du médecin, elle a ensuite pris une voie incroyablement matérialiste au sens philosophique du terme. En effet, l'amélioration des connaissances biologiques, physiologiques et biochimiques, puis génétiques, a permis de comprendre que certains patients métabolisaient davantage, ou non, certaines substances médicamenteuses et ce, selon les capacités enzymatiques des cytochromes de chacun. Il existe une grande variabilité dans l'activité enzymatique du cytochrome P450 (CYPs), et celle-ci peut entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques et, éventuellement, de la réponse thérapeutique (7). Des facteurs génétiques et des interactions avec des médicaments ou d'autres substances (inhibition ou induction) sont deux causes importantes de la variabilité dans la réponse thérapeutique (8). Le génotypage et/ou phénotypage des différents CYPs, permet d'individualiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse par sélection du principe actif et des doses les plus appropriées.

Pour caractériser au mieux les patients afin de leur proposer le traitement auquel ils seront susceptibles de répondre, il conviendra, de plus en plus, de faire appel à la pharmacogénétique. Elle aura pour but d'étudier l'influence du patrimoine génétique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Pour y arriver, on devra donc faire appel à l'obtention du matériel génétique, par définition unique, des patients participant aux essais cliniques. Sachant que la majorité des études d'intervention sont commanditées par l'industrie pharmaceutique, il conviendra d'être scrupuleux quant au respect des règles en matière de détention de matériel génétique, son exploitation, sa codification et son anonymisation. C'est ici que le rôle des comités d'éthique devient prépondérant. En effet, chaque hôpital, ou groupement d'hôpitaux, doit comporter un Comité local d'Éthique hospitalier (9). La loi relative à l'expérimentation sur la personne humaine de

mai 2004 prévoit des règles de compétence des Comités d'Éthique (CE). Parmi les nombreuses missions du CE, il existe celle de veiller au strict respect des règles éthiques en matière de protocoles expérimentaux édictées dans la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine (10). Dans le domaine qui nous occupe, à savoir la récolte de matériel humain, en particulier génétique, le CE veillera au respect de la loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique (11). Vu la mondialisation des essais cliniques, on conçoit aisément qu'un des défis éthiques majeurs sera l'harmonisation de ces règles en matière de détention de matériel génétique des individus.

Au-delà des essais cliniques proprement dits, la pratique de la médecine personnalisée dans la vie réelle amènera, de plus en plus, à recourir à des informations personnelles relatives au génotypage. Une crainte légitime des patients, on peut le comprendre, sera la sauvegarde de la confidentialité absolue des informations ainsi recueillies et le contrôle rigoureux de l'usage qui pourrait en être fait (12).

PRIVATISATION DE LA MÉDECINE

L'affinement des connaissances à propos des caractéristiques des futurs patients entraînera la mise au point, puis l'évaluation et enfin la commercialisation de molécules de plus en plus ciblées. Par définition, elles concerneront moins de patients et seront le fruit d'investissements financiers colossaux. L'industrie pharmaceutique n'aura pas d'autre choix que de les proposer à des prix lui permettant de, non seulement, rentrer dans ses frais, mais d'obtenir également les bénéfices attendus. Dans une ère où les deniers publics deviennent rares, les dirigeants devront faire des choix cruciaux en termes d'accessibilité aux thérapeutiques nouvelles. Sachant que choisir est également renoncer, le risque de voir de nouveaux traitements ne pas obtenir de remboursement via notre système de soins de santé sera de plus en plus grand. Il s'agit ici d'un autre défi éthique dans lequel nous entrons. En effet, il faudra garantir l'accès au traitement pour tous, mais les thérapies ciblées évoquées précédemment représentent un enjeu majeur de financement public. Les autorités devront, elles, faire le choix de ne pas tout rembourser, voire de sélectionner les patients (en fonction de l'âge notamment, comme en Angleterre ?). Il s'agit là d'un choix

difficile, voire impossible, avec notre culture de justice sociale, mais d'autres options nécessiteront des arbitrages avec d'autres dépenses et/ou de nouvelles sources de financement.

Face à ce constat, le possible développement d'une offre en dehors du système de santé peut être considéré comme constituant le risque principal d'une offre privatisée. Nous n'en sommes pas loin si l'on considère, notamment, ce qui est proposé en marge du circuit public, à savoir des tests génétiques à visée prédictive, proposés directement au consommateur via des sites internet, moyennant finance (13, 14).

CONCLUSIONS

On l'aura compris, les progrès magnifiques de la médecine, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques, doivent être pris en considération et analysés sur le plan éthique.

Les acteurs des soins de santé ne doivent, en aucun cas, abandonner l'approche humaine et basée sur leur propre expérience, même s'ils doivent certainement s'appuyer sur les preuves d'efficacité existantes.

La médecine personnalisée, d'abord basée sur l'expérience du médecin, est ensuite devenue une médecine qui prend en compte les caractéristiques des patients afin de sélectionner la meilleure option thérapeutique. Ces mêmes caractéristiques ont pu être, et seront de mieux en mieux définies par les nouvelles méthodes, en particulier l'apport de la pharma-

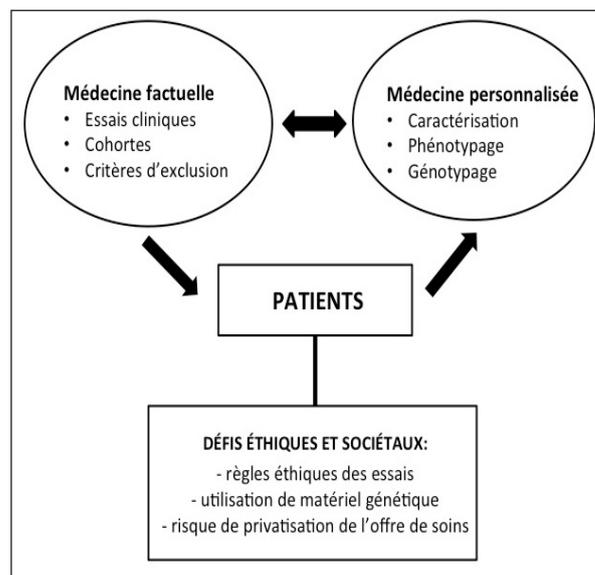


Fig. 1. Représentation schématique des interactions entre la médecine factuelle et la médecine personnalisée

cogénétique. *In fine*, la médecine personnalisée deviendra, elle-même, une médecine basée sur les preuves, mais concernant des groupes de patients bien définis. Ce nouveau paradigme médical montre à quel point l'évolution médicale devient complexe (Fig. 1). Tant les acteurs des soins de santé que les autorités devront rester vigilants et être les garde-fous de dérives éthiques et sociétales potentielles que nous venons de brièvement décrire. C'est ainsi que nous sortirons de la dualité médecine factuelle/ médecine personnalisée pour espérer que ces deux médecines deviennent complémentaires et complices. Restera à espérer que l'industrie pharmaceutique garde également sa raison d'être principale, à savoir fournir aux médecins les médicaments avec le meilleur rapport bénéfices/risques à un prix acceptable, permettant d'en faire profiter le plus grand nombre de malades possible, même s'il est bien compréhensible qu'elle devra aussi rentabiliser ses investissements de plus en plus importants (15).

BIBLIOGRAPHIE

1. Pasleau F.— Les fondements de la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 225-231.
2. Scheen AJ.— Editorial. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 221-224.
3. Rosenberg W, Donald A.— Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*, 1995, **310**, 1122-1126.
4. Ernest Ph, 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.
5. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
6. Jérusalem 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.
7. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*, 2005, **5**, 6 –13.
8. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482
9. Arrêté Royal du 12 août 1994, Publié le 27 septembre 1994.— Arrêté Royal modifiant l'arrêté royal du 23 octobre 1964 fixant les normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre.
10. Loi du 7 mai 2004, publiée le 18-05-2004.— Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine.
11. Loi du 19 décembre 2008, publiée le 30-12-2008.— Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique.
12. 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.
13. Anastasova V, Rial-Sebbag E.— Les tests génétiques en accès libres : quelle protection pour le consommateur européen ? *Revue Droit Sanitaire et Social*, 2012, **5**, 817-827.
14. Ducournau P, Gourraud P-A, Rial-Sebbag E, et al.— Tests génétiques en accès libre sur Internet. Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Med Sci (Paris)*, 2011, **24**, 95-102.
15. 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Régis Radermecker, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : regis.radermecker@chu.ulg.ac.be