

Vincent Mooser¹

Le rôle du laboratoire dans la médecine individualisée

L'explosion des technologies du laboratoire laisse envisager une révolution dans la prise en charge médicale, notamment une amélioration du diagnostic et une individualisation de plus en plus marquée de la thérapeutique. Plusieurs exemples sont là pour démontrer la validité de cette approche. Néanmoins, la pleine réalisation du potentiel de cette «médecine de précision» va nécessiter des investissements considérables. Le laboratoire est appelé à jouer un rôle fondamental dans ce processus.

Vers une révolution biomédicale

Le terme de «médecine individualisée», que l'on peut assimiler à celui de «médecine de précision» ou de «médecine personnalisée», est à la mode. Une recherche récente sur le moteur de recherche «Pubmed» en utilisant les termes «individualized OR personalized medicine» identifie plus de 26 000 articles, dont 3659 cette dernière année. Cet engouement pour la médecine personnalisée émane autant du milieu académique [1] que des instances gouvernementales (<http://health.nih.gov/topic/PersonalizedMedicine>) et politiques (<http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>), et a été relayé par l'industrie diagnostique et pharmaceutique. Il s'agit de l'évolution logique de l'explosion technologique à laquelle on assiste dans les domaines de l'ima-

gérie des patients, ouvrant l'espoir du «bon traitement au bon patient et à la bonne dose».

Sur la bonne voie

On admettra volontiers que ces attentes sont en voie de réalisation, avec plusieurs exemples particulièrement illustratifs, en particulier dans le domaine de l'oncologie ou de l'infectiologie. Le mélanome ou le cancer du sein subissent une révolution dans leur prise en charge, avec des médicaments qui ne s'avèrent utiles que lorsque des analyses moléculaires mettent en évidence des mutations somatiques responsables de perturbations de la répllication cellulaire qui conduisent au cancer. De façon similaire, l'inclusion d'un test génétique qui permet d'identifier les porteurs d'un marqueur particulier au niveau du système HLA (Human Leucocyte Antigens) permet désormais d'éviter de façon pratiquement complète la survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir, un traitement antirétroviral HIV (Figure 1).

Ces exemples contrastent avec des interventions médicales pour lesquelles il n'existe aucune personnalisation et montrent l'étendue du spectre de la médecine personnalisée (Figure 1). L'exemple prototypique d'«anti-personnalisation» médicale pourrait être l'adjonction d'iode dans le sel de cuisine, alors que l'individualisation des vaccinations est très limitée. A mi-chemin, on pourrait mentionner les traitements anti-hypertenseurs ou les hypolipémiants, prescrits sur la base de marqueurs biologiques (biomarqueurs) qui ont une certaine valeur pronostique sur le risque cardiovasculaire (à savoir la tension artérielle ou les taux plasmatiques de lipides), alors

que la transfusion sanguine, vieille d'un demi-siècle, est un bon exemple de médecine personnalisée.

Ces exemples illustrent le fait que, plus un traitement a l'intention d'être personnalisé, plus le recours au laboratoire sera important.

Heurs et malheurs des biomarqueurs

Pour reprendre l'exemple des anti-hypertenseurs ou des hypolipémiants, il est évident qu'une meilleure personnalisation de ces traitements serait désirable. Ces médicaments s'avèrent certes efficaces dans la prévention des maladies cardiovasculaires; cependant, le nombre de patients qui doivent recevoir ce genre de traitement pour éviter un événement cardiovasculaire (number needed to treat, NNT) est grand (jusqu'à plusieurs centaines). D'un point de vue économique et médical, il serait hautement bénéfique de disposer de nouveaux marqueurs qui permettraient de mieux identifier les personnes à haut risque cardiovasculaire et de cibler ces populations, en épargnant les coûts et les risques associés à ce genre de traitement pour les personnes qui en bénéficieraient le moins.

Cette situation illustre la complexité qui caractérise la découverte et le développement de nouveaux biomarqueurs, qu'ils soient pronostiques (pour améliorer le diagnostic) ou prédictifs (pour anticiper la réponse au traitement). Les différentes étapes qui vont de la découverte à la mise sur le marché d'un nouveau biomarqueur sont décrites dans le tableau 1 et, pour l'Europe, sont résumées dans le document (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_

Ces exemples illustrent le fait que, plus un traitement a l'intention d'être personnalisé, plus le recours au laboratoire sera important.

gérie, des technologies de l'information et, pour le sujet qui nous préoccupe aujourd'hui, de la médecine de laboratoire. Plus spécifiquement, le décodage à large échelle du génome humain, qu'il soit constitutionnel ou somatique dans le cas de cancer, et les technologies de spectrométrie de masse offrent notamment des perspectives nouvelles pour le diagnostic, et la prise en charge individuali-

¹ Prof Dr méd Vincent Mooser, Chef Département des Laboratoires, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, 1011-Lausanne

Die Rolle des Labors in der individualisierten Medizin

Die explosionsartige Weiterentwicklung im Bereich der biomedizinischen Labortechnik, wie zum Beispiel auch in Bezug auf grossangelegte Genomsequenzierungen oder Massenspektrometrien, eröffnet ein ganz neues medizinisches Feld. Es wird erwartet, dass sich die Diagnostik durch die Verwendung von Biomarkern mit besserer prognostischer Wirkung demnächst erheblich verbessern wird und die Behandlung mit Hilfe innovativer prädiktiver Biomarker für Nebenwirkungen und Wirksamkeit in Zukunft ganz genau auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt werden kann. Es liegen bereits einige Beispiele dafür vor, wie die Behandlung von Patienten «individualisiert», «personalisiert» oder «präzisiert» werden kann. Alle diese Beispiele zeigen aber auch, dass, je personalisierter die Medizin wird, umso wichtiger und umfassender der Beitrag der Laboratoriumsmedizin zu bewerten ist. Um das gesamte Potential der personalisierten Medizin auszuschöpfen, muss jedoch noch massiv in die Forschung investiert werden, und es ist ein hohes Engagement aller am Gesundheitswesen beteiligten Parteien erforderlich. Die Laboratoriumsmedizin wird für den Erfolg dieser Entwicklungen eine absolut zentrale Rolle spielen.

guideline/2009/09/WC500003580.pdf). Globalement, le processus répond à des exigences temporelles et budgétaires et doit assurer des risques qui ne sont pas éloignés de ceux liés à la découverte et au développement de nouveaux médicaments.

Défis et opportunités pour la médecine individualisée: le paradoxe des grands nombres

Le paradoxe veut que, plus une médecine veut être individualisée, moins il y a de personnes qui portent un biomarqueur particulier et, en conséquence, plus doit être grand le collectif pour avoir un nombre suffisant de porteurs et en dériver des informations statistiquement robustes quant à la valeur prédictive du marqueur. L'exemple qui pourrait le mieux illustrer cette pro-

Tableau 1 : Etapes nécessaires pour la découverte et le développement de nouveaux biomarqueurs pronostics ou prédictifs (adapté de [3])

Phase	Description
Ia	Découverte d'un nouveau biomarqueur prometteur
Ib	Dessin et optimisation du processus analytique
II	Validation rétrospective du test
III	Investigation prospective pour caractériser la valeur prédictive du test en situation clinique
IV	Essai contrôlé randomisé pour déterminer le bénéfice clinique, voire économique, du nouveau biomarqueur

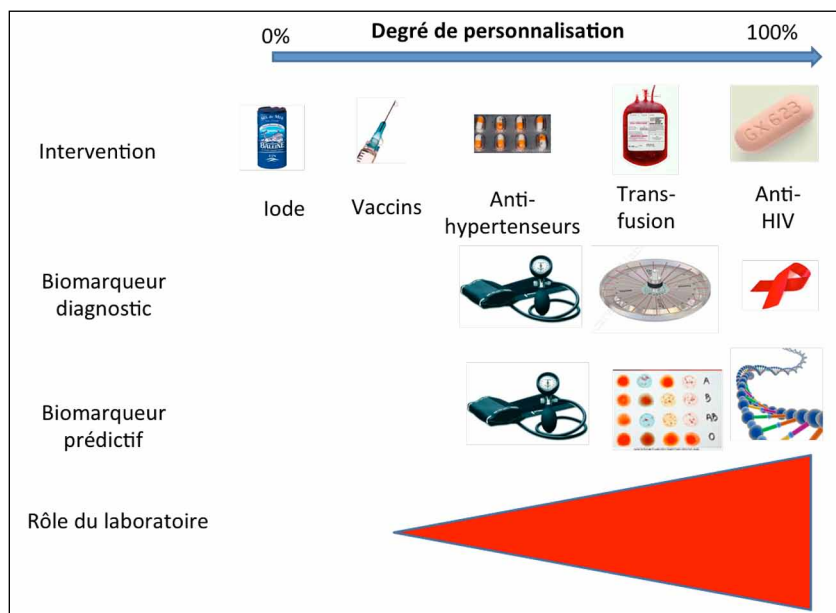


Figure 1: Spectre de la médecine personnalisée.

blématique peut être emprunté à la génétique. Il est aujourd'hui bien documenté que chaque être humain est porteur de mutations rares, voire très rares [2], qui pourraient le prédisposer à des maladies particulières, ou à une réponse spécifique à une intervention thérapeutique. La rareté de ces mutations fait qu'il est nécessaire de récolter les informations médicales sur des centaines de milliers de personnes pour avoir un collectif suffisant de porteurs de mutations données. L'avènement des réseaux sociaux associés à la puissance d'Internet, la généralisation des dossiers médicaux électroniques et la construction de biobanques qui regroupent plusieurs centaines de milliers de participants, ouvrent des perspectives qu'il s'agira d'exploiter pour donner du sens à ces mutations, pour valider les nouveaux biomarqueurs et

pouvoir récolter les fruits des investissements majeurs qui ont été faits et des attentes énormes des individus et des collectivités pour que la médecine personnalisée devienne réalité. Il est indéniable que le laboratoire aura un rôle central à jouer dans ce processus.

Correspondance:
Vincent.Mooser@chuv.ch

Références

1. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. The New England journal of medicine. 2012 Feb 9;366(6):489-91.
2. Nelson MR, Wegmann D, Ehm MG, Kessner D, St Jean P, Verzilli C, et al. An Abundance of Rare Functional Variants in 202 Drug Target Genes Sequenced in 14,002 People. Science. 2012 May 17.
3. Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Grosshennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. Human genetics. 2012 Oct;131(10):1627-38.