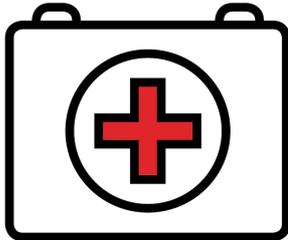


3 Applications: Où la santé personnalisée est-elle utilisée?



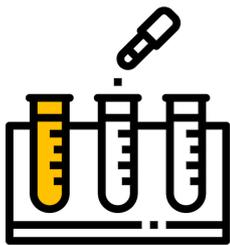
En tenant davantage compte des caractéristiques génétiques des individus, la médecine vit un véritable changement de paradigme. Ainsi, pour le traitement de patientes et de patients, elle n'a plus automatiquement recours aux médicaments qui, normalement, apportent les résultats escomptés dans la plupart des cas. Au lieu de cela, elle tente de clarifier en amont, sur la base de son profil génétique, si une personne est susceptible de réagir positivement à un médicament ou si, au contraire, elle risque de souffrir d'effets

secondaires particulièrement sévères.

La santé personnalisée vise à mettre en place des thérapies qui tiennent compte des prédispositions génétiques des patientes et des patients. Parfois, elle va plus loin encore. En effet, dans certains cas, la connaissance du génome d'un individu peut révéler une prédisposition à une maladie bien avant que celle-ci ne se déclare. Il devient alors possible de prendre rapidement des mesures qui, peut-être même, éviteront aux personnes concernées de développer la maladie. Avec la santé personnalisée, l'accent est mis plus que précédemment sur la prévention des maladies.

L'expression « personnalisée » peut troubler étant donné que la médecine « traditionnelle » s'efforce elle aussi de tenir compte des particularités de chaque individu. Il ne s'agit pas non plus de mettre au point toujours une thérapie spécifique à chaque personne. En revanche, en se basant sur des biomarqueurs génétiques et d'autres indicateurs, la santé personnalisée permet de répartir les patients en différents sous-groupes et d'adapter le traitement à leurs caractéristiques.

3.1 Domaines d'utilisation: Quand et où la santé personnalisée intervient-elle ?



L'utilisation de la santé personnalisée est possible dans différents domaines des services de la santé. En cas de maladies monogéniques, un test génétique peut confirmer un diagnostic. Beaucoup de pathologies sont toutefois influencées par plusieurs gènes. Et enfin, c'est assez souvent l'environnement qui joue un rôle dans le déclenchement d'une maladie. Dans ce contexte, la santé personnalisée ne prévoit qu'un calcul de probabilité. Un important champ d'application de la santé personnalisée est la

pharmacogénétique. Au moyen d'une analyse génétique, on évalue l'effet d'un certain médicament chez la patiente ou le patient ou la nécessité de prendre en considération une autre thérapie.

3.1.1 Maladies monogéniques



Les maladies monogéniques résultent d'une mutation qui affecte un seul gène. Parmi ces maladies, on peut citer la mucoviscidose également appelée fibrose kystique du pancréas (CF pour cystic fibrosis en anglais). Chez les porteurs de la maladie, c'est le gène *CFTR* qui est muté. Jusqu'à présent, on a identifié plus de 1900 mutations différentes dans ce gène, générant toutes la CF. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie génétique dite à transmission autosomique récessive, la maladie ne se déclare que lorsque le gène muté est transmis à la fois par la mère et par le père. En revanche, en présence d'une maladie à transmission autosomique dominante, la transmission d'un gène muté par un seul des parents suffit pour déclencher la maladie. La maladie de Huntington (également appelée chorée de Huntington) en est un exemple.

De quel type de modification s'agit-il ?

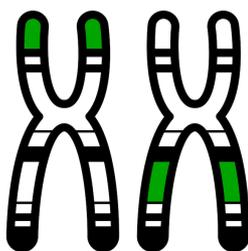
Dans le cas d'une maladie monogénique, un gène spécifique est muté, et c'est cette modification qui peut conduire à la maladie. Une mutation peut toucher des paires de bases individuelles ou de plus longs segments d'ADN. Les conséquences peuvent en être très différentes. La séquence génétique n'est plus déchiffrée correctement : il en résulte une absence de protéine ou une protéine résultante qui ne présente plus la structure attendue et ne peut donc plus remplir sa fonction correctement. Il peut également arriver que, en raison de la mutation, la protéine soit produite en trop grande ou en trop petite quantité.

On appelle mutations constitutionnelles les mutations présentes dans toutes les cellules et qui sont également transmises à la descendance. Dans le cas des mutations somatiques, la mutation apparaît seulement pendant le développement embryonnaire ou après la naissance ; elle n'est pas présente dans toutes les cellules. Des maladies peuvent être provoquées aussi bien par des mutations constitutionnelles que par des mutations somatiques.

Où la santé personnalisée intervient-elle ?

Lorsqu'une patiente ou un patient a déjà développé des symptômes qui laissent supposer la présence d'une maladie spécifique, un test génétique classique peut apporter une confirmation. Cependant, la condition préalable est que le gène correspondant soit connu. Dans le cas de la mucoviscidose, les enfants qui en sont affectés développent fréquemment des symptômes avant même que le diagnostic ne soit posé. Le séquençage du gène *CFTR* (à savoir l'analyse précise de la séquence des paires de bases) permet d'identifier la présence de mutations au niveau du gène. Le résultat est un diagnostic définitif et un plan thérapeutique optimal peut être établi. La santé personnalisée permet donc de déterminer la cause précise de la maladie et ne se limite pas à un diagnostic basé sur certains symptômes. Cette connaissance est essentielle car une même maladie peut avoir différentes origines génétiques et par conséquent nécessiter l'utilisation de médicaments différents.

3.1.2 Maladies polygéniques



Les maladies polygéniques sont provoquées par une multitude de mutations du génome. Ce n'est donc pas un gène individuel mais l'interaction de différentes modifications qui en est responsable. Les maladies cardiovasculaires par exemple font partie de cette catégorie. Néanmoins ces seules modifications ne suffisent souvent pas à déclencher la maladie, les circonstances de la vie (environnement, style de vie, alimentation, exercice physique) jouent également un rôle déterminant dans ce contexte.

De quel type de modification s'agit-il ?

Les génomes de deux personnes présentent des différences qui affectent environ une sur 1000 paires de bases. Outre notre apparence et notre taille, ces infimes différences (appelées polymorphismes ou SNPs pour « single nucleotide polymorphisms en anglais ») peuvent également déterminer notre susceptibilité à développer une certaine maladie ou non. Un grand nombre de ces polymorphismes s'observe en dehors des séquences codantes, ce qui signifie qu'ils n'ont pas d'effet direct sur la structure et la fonction d'une protéine, mais qu'ils peuvent avoir un impact sur la régulation d'un gène. Un SNP unique généralement ne déclenche aucune maladie. Mais il n'est pas exclu que l'interaction de nombreux SNPs spécifiques augmente le risque de souffrir d'une maladie déterminée. Cependant des facteurs externes jouent un rôle très important également.

Où la santé personnalisée intervient-elle ?

Lorsqu'on suspecte une maladie polygénique on peut réaliser ce que l'on appelle des tests prédictifs. La personne testée ne présente encore aucun symptôme. Elle souhaite cependant savoir si elle est porteuse d'une prédisposition à une maladie spécifique. A cette fin, on analyse l'occurrence de certains SNPs et calcule la probabilité avec laquelle la personne risque de développer la maladie. Pris individuellement, ces tests ne permettent donc pas de prédire si une maladie se déclarera un jour. En revanche, ils fournissent une probabilité. Souvent, ce sont finalement d'autres facteurs tels que l'environnement, l'alimentation ou les conditions de vie qui sont déterminants.

3.1.3 Pharmacogénétique



Les gènes ont une grande influence sur la manière dont les médicaments agissent dans le corps. Ils déterminent peuvent déterminer si un médicament est efficace, comment et où il déploiera son activité, pendant combien de temps et également de quels effets secondaires il peut s'accompagner. Il se peut donc qu'un médicament n'agisse que chez certaines personnes. Chez d'autres, le même médicament peut ne pas agir du tout ou seulement très faiblement. Il peut même arriver que, chez d'autres encore, les effets

secondaires soient si néfastes que la prise d'un médicament particulier s'avère potentiellement mortelle.

Un test pharmacogénétique permet d'analyser la réponse à une thérapie spécifique. L'analyse pharmacogénétique a pour but d'éviter le traitement d'une personne avec un médicament inefficace pour elle ainsi que l'apparition d'effets secondaires indésirables et des frais de traitement inutiles.

De quel type de modification s'agit-il ?

En pharmacogénétique, on examine des gènes individuels ou même des SNPs (pour single nucleotide polymorphisms en anglais). Les SNPs sont des variations du génome qui déterminent entre autres notre apparence mais également la manière dont nous réagissons à des médicaments. Les génomes de deux personnes présentent des différences qui affectent environ une sur 1000 paires de bases. A elles seules ces modifications et mutations n'influencent pas forcément sur l'interaction avec un médicament. Souvent ce sont d'autres facteurs tels que l'alimentation, l'environnement ou l'exercice physique qui contribuent à l'effet d'un médicament et à sa manière d'agir.

Où la santé personnalisée intervient-elle ?

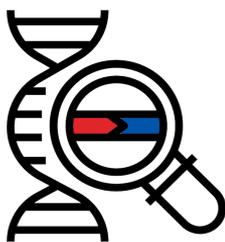
Une utilisation des médicaments, ciblée et spécifique à chaque personne, est un aspect très important de la santé personnalisée. Dans le traitement du cancer en particulier, les thérapies spécifiques à chaque patient connaissent actuellement un essor croissant. Pour traiter le mélanome malin par exemple, on utilisera des médicaments différents suivant le type de mutation que présentent les cellules cancéreuses. La maladie infectieuse du SIDA fournit un autre exemple. Les patientes et les patients porteurs de la variante *HLA-B*5701* d'un gène impliqué dans l'immunité ne doivent en aucun

cas être traités avec le médicament Abacavir car ils sont susceptibles de développer une réaction allergique potentiellement mortelle.



Pharmacogénétique : Toutes les personnes souffrant de la même maladie ne réagissent pas aussi bien ou fortement à certains médicaments. En pharmacogénétique, les patients sont d'abord examinés génétiquement et, selon leur prédisposition, certains médicaments sont ensuite utilisés. (Image: Natascha Jankovski)

3.1.4 Test génétique «direct au consommateur»



Depuis quelques années, des tests « direct-to-consumer » (tests DTC) sont proposés. Il s'agit de tests génétiques qui ne font pas l'objet de prescription médicale et qui sont offerts sur internet, en pharmacie, droguerie et dans les centres de fitness. Le test est donc effectué sans conseil ni accompagnement médical. Le procédé de ces tests est simple : la personne donne un échantillon de salive, l'ADN qui y est contenu est analysé dans un laboratoire pour détecter la présence de SNPs et le résultat est communiqué à la personne qui a demandé le test.

Selon les dispositions de la LAGH (Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine) partiellement révisée, les tests DTC peuvent être effectués en Suisse, uniquement hors du domaine médical. Les informations dites sensibles telles que la paternité et les caractéristiques personnelles comme le caractère ou l'origine ethnique, ne doivent pas faire l'objet de ces tests.

Cependant, des tests DTC sont également proposés sur internet par des entreprises ayant leur siège hors de Suisse. Ces dernières années, on a identifié plusieurs problèmes en relation avec ces tests. Le demandeur d'analyse doit, de manière générale, être conscient du fait que les résultats n'ont qu'une valeur de probabilité ce qui implique de savoir interpréter des données relatives à un risque et éviter

d'en tirer des conclusions hâtives. Le manque de certitude sur la qualité est problématique également. En outre, il n'est pas toujours facile de déterminer de quelle manière les données sont traitées et si leur protection est garantie.

3.2 Exemples : Existe-t-il des exemples pratiques concrets?



Les données personnelles permettent de prendre des mesures prophylactiques et de réaliser des traitements médicaux adaptés aux besoins spécifiques de chaque individu. Quelques exemples illustrent différentes approches de la santé personnalisée.

3.2.1 Psoriasis: traitement personnalisé d'une maladie génétique complexe



On sait aujourd'hui que de nombreux gènes sont impliqués dans l'apparition de nombreuses maladies, mais aussi que des facteurs environnementaux jouent un rôle considérable. En tout état de cause, les analyses génétiques peuvent grandement contribuer à un traitement ciblé.

Le psoriasis est une maladie de la peau largement répandue. En Suisse, elle touche environ deux à trois pour cent de la population. Cette maladie peut survenir à tout âge aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Sa présentation clinique est variable. Le plus souvent elle se manifeste sous forme de plaques et papules chroniques, récurrentes et écailleuses.

Le psoriasis - un signal d'alarme

Le psoriasis est provoqué par une réaction excessive du système immunitaire d'un organisme envers ses propres tissus et il est donc considéré comme une maladie auto-immune. Cette pathologie résulte de l'interaction de facteurs environnementaux et de prédispositions génétiques impliquant plus de 40 gènes.

Du point de vue de la santé personnalisée le psoriasis est un bon exemple car l'apparition de cette maladie est souvent associée à l'hypertension, à des troubles du métabolisme, à des cardiopathies coronariennes et à des pathologies imperceptibles. Par conséquent, le psoriasis peut être interprété comme un indicateur de la présence éventuelle de maladies sous-jacentes.

Les analyses génétiques permettent de réduire les coûts et de limiter les effets secondaires

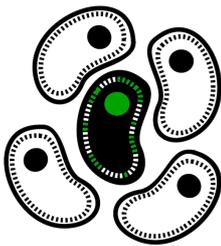
Étant donné que les facteurs environnementaux ont un effet non négligeable sur l'apparition du psoriasis, la génétique ne permet de calculer que grossièrement le risque de développer la maladie; les antécédents familiaux fournissent d'ailleurs des indices bien plus fiables qu'une analyse génétique. Les analyses génétiques sont utiles néanmoins car elles permettent d'éviter des coûts de traitements inopérants et de prévenir des effets secondaires.

Les médicaments disponibles les plus efficaces agissent de manière ciblée contre les médiateurs responsables de l'inflammation. Ces médicaments n'entraînent que relativement peu d'effets secondaires indésirables. Mais ils sont inefficaces chez pratiquement 50 pour cent des malades. Vu que le coût annuel d'une telle thérapie peut s'élever jusqu'à 35 000 Francs Suisses, il est souhaitable de savoir par avance si une personne y sera sensible ou non. Le génotype du patient permet maintenant de déterminer avec une probabilité de plus de 90 pour cent si l'un de ces médicaments aura l'effet escompté ou non.

Une analyse génétique peut aussi s'avérer très utile pour des remèdes plus classiques. Afin de lutter contre le psoriasis, on utilise parfois certains immunosuppresseurs. Le principe actif de l'un d'entre eux est dégradé par une enzyme spécifique qui s'avère inactive dans une petite minorité de la population (0,3 pour cent). Chez ces personnes, on observe la formation de métabolites toxiques susceptibles d'endommager la moelle osseuse. C'est pourquoi, avant toute thérapie, on effectue une analyse de la séquence génétique correspondante et on teste l'activité de l'enzyme en question.

En présence de psoriasis, les analyses génétiques permettent donc de sélectionner un traitement plus ciblé et plus rentable et aident à éviter des médicaments qui risquent d'entraîner de lourds effets secondaires.

3.2.2 Mélanome: des traitements adaptés à différents groupes de patients



En Suisse, le cancer noir de la peau est une maladie relativement fréquente. Autrefois, les mélanomes étaient considérés comme incurables à partir du moment où ils avaient développé des métastases. Aujourd'hui, il existe des thérapies qui tiennent compte des caractéristiques génétiques de différents groupes de patients et qui laissent entrevoir de bons résultats thérapeutiques, même dans les cas de cancer métastatique.

Le cancer noir de la peau – également connu sous le nom de mélanome malin – fait partie des cancers les plus fréquents. Selon des estimations, une personne sur 70 nées en Suisse après l'an 2000 serait susceptible de développer un mélanome, ce qui est un maximum à l'échelle mondiale.

Le cancer noir de la peau est particulièrement dangereux car il a tendance à développer rapidement des métastases dans les organes internes. Ces dernières années, un certain nombre de médicaments ont été développés pour traiter les mélanomes métastatiques considérés jusqu'alors comme incurables. Ces produits thérapeutiques augurent des résultats de traitement positifs, cependant ils sont réservés aux mélanomes qui présentent certaines mutations. Par conséquent, avant d'entamer une thérapie, on pratique actuellement des analyses génétiques du tissu métastatique en plusieurs endroits et, selon le résultat du test, on peut être amené à choisir un médicament plutôt qu'un autre.

Différents principes actifs pour des mutations différentes

En présence d'une mutation BRAF-V600E par exemple, on administre un médicament qui bloque le centre actif des kinases mutées et qui freine fortement l'activité tumorale. Chez les malades qui ne présentent pas cette mutation, le médicament ne produit pas l'effet escompté, bien au contraire : il arrive que les cellules tumorales sans mutation BRAF-V600E soient même activées par ce principe actif.

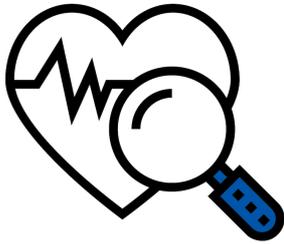
Les patientes et patients non-porteurs de la mutation BRAF font l'objet de la recherche d'une mutation NRAS éventuelle. Si une telle mutation est détectée, un traitement avec un inhibiteur de MEK est indiqué. Celui-ci bloque certaines voies de transmission de signal impliquées entre autres dans la croissance cellulaire. Quelques formes rares de mélanomes tendent à présenter des mutations dans le gène c-Kit qui joue un rôle prépondérant dans le développement du cancer. Si ce gène est muté, il est possible de mettre en œuvre des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Les thérapies différenciées profitent à tous

Que propose alors la médecine aux patientes et aux patients qui n'ont aucune des mutations citées ? Ces personnes profitent également de la santé personnalisée en ce qu'elles ne risquent pas ainsi d'être traitées par des chimiothérapies inefficaces chez elles et pouvant entraîner de lourds effets secondaires. En outre, il semble que, dans l'ensemble, le pronostic du mélanome soit plus favorable en l'absence de telles mutations. Il existe aussi des médicaments qui servent à renforcer la réponse

immunitaire des patientes et des patients et qui peuvent être administrés indépendamment du statut mutationnel.

3.2.3 Long QT-Syndrome: aucun signe précurseur et pourtant mortel



Certaines mutations génétiques sont à l'origine de maladies qui ne manifestent aucun symptôme pendant longtemps et qui, pourtant, peuvent s'avérer mortelles. Une analyse génétique permet d'identifier les personnes touchées par une pathologie dangereuse de ce type-là. Des mesures de précaution permettent de sauver des vies.

C'est une tragédie pour les personnes concernées tout comme pour leurs proches : une personne jeune et apparemment en bonne santé s'écroule et meurt subitement. Il s'agit d'un phénomène très rare. Une étude réalisée auprès des forces armées australiennes a démontré que, sur 100 000 recrues par an, il faut s'attendre à 13 décès qui ne sont pas dûs à des accidents. Une autre étude a révélé que plus de la moitié des cas de mort subite chez les jeunes sont imputables à un problème cardiaque ; dans presque un tiers des cas, même une autopsie ne permet pas d'en identifier la ou les causes. Ce que l'on sait à présent, c'est qu'environ un tiers de ces décès inexplicables sont dûs à des dysfonctionnements d'origine génétique qui touchent les canaux ioniques du muscle cardiaque.

Un flux ionique continu commande le battement cardiaque

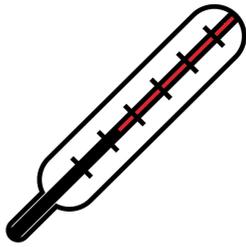
Le battement régulier du cœur est le résultat de la synchronisation précise de signaux électriques ; ceux-ci sont engendrés par le flux de ions qui traversent les parois des cellules du muscle cardiaque en empruntant différents types de canaux ioniques. La fonction de ces canaux consiste à s'ouvrir et se refermer à un moment précis : lorsque l'un de ces canaux ne fonctionne pas correctement, le cœur perd son rythme.

Un électrocardiogramme permettrait de déceler la maladie chez certains des patients concernés. Cependant, une personne jeune qui n'éprouve aucun symptôme dans sa vie quotidienne ne pense pas à faire examiner sa fonction cardiaque par précaution simplement. De plus, il existe des cas où l'électrocardiogramme s'avère tout à fait normal ; c'est en quelque sorte le décès qui constitue le tout premier symptôme de la maladie.

Prévenir la mort grâce aux indications génétiques

Des mutations ont déjà été identifiées dans plus de 10 gènes dont les altérations affectent le fonctionnement des canaux ioniques. Cela signifie qu'une analyse génétique permet de tester le risque qu'une personne a de décéder des suites d'une mort subite d'origine cardiaque. En règle générale, une telle analyse est réalisée lorsqu'il existe des antécédents familiaux de mort subite cardiaque. S'il s'avère que la personne concernée est porteuse de l'une ou de l'autre de ces mutations, le cardiologue conseille des mesures de prévention. Ainsi, c'est notamment un défibrillateur implanté dans le cœur malade qui, lors d'un éventuel arrêt cardiaque, peut faire repartir le cœur et, par conséquent, sauver une vie.

3.2.4 Hyperthermie maligne: prévenir l'hyperthermie chez des patients venant d'être opérés



La connaissance d'une prédisposition génétique ne contribue pas seulement à optimiser le traitement médical de certaines maladies. En effet, la santé personnalisée peut également contribuer à prévenir des complications graves lors d'un traitement médical.

Les anesthésistes et les chirurgiens la redoutent particulièrement : l'hyperthermie maligne. Le chirurgien pédiatrique Louis Marie Arsène Ombrédanne fut le premier à présenter une description scientifique de cette maladie. À l'occasion du Congrès des pédiatres

francophones du 2 octobre 1929, Ombrédanne décrit les complications qu'il avait observées chez certains nourrissons venant d'être opérés : leur pouls s'était extrêmement accéléré six à douze heures après l'anesthésie puis leur température corporelle était montée à plus de 42 degrés Celsius et la mort était survenue par collapsus cardio-vasculaire. Les causes de cette pathologie étaient difficilement explicables pour le professeur. Ce n'est qu'en 1962 que le médecin australien Michael Denborough découvrit les causes génétiques de la maladie après avoir observé dans la famille d'un de ses patients, une fréquence élevée de cas de décès suite à des anesthésies.

Absence de symptômes en l'absence de facteurs déclenchants

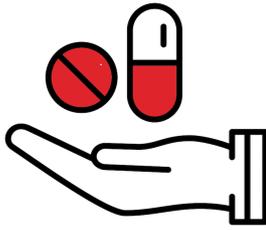
L'hyperthermie maligne est une maladie du muscle qui ne se manifeste par aucun symptôme dans la vie quotidienne. Six variantes différentes de la maladie sont connues à ce jour. La variante la plus fréquente, appelée Malignant Hyperthermia Susceptibility 1 (MHS1), résulte de mutations affectant le gène RYR1 codant pour le récepteur à la ryanodine. Une autre variante (MHS5), plus rare, est due à des mutations affectant le gène CACNA1S qui code pour le récepteur à la dihydropyridin. Les deux récepteurs sont impliqués dans la régulation du transport du calcium dans les cellules musculaires. Les symptômes mortels sont provoqués par la majorité des narcotiques gazeux (à l'exception du gaz hilarant) ainsi que par un principe actif utilisé pour procurer une détente musculaire. Ces produits entraînent une libération massive et incontrôlée de calcium dans les muscles squelettiques et une activation des fibres musculaires. Le métabolisme des cellules s'intensifie, la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique augmentent tout comme la production de chaleur. Ce processus qui a lieu tout d'abord exclusivement dans les muscles, entraîne une acidose et une hyperthermie sévère affectant le corps entier, si bien qu'enfin le cœur, les reins et le cerveau sont également endommagés. Si aucune mesure n'est prise, les personnes touchées décèdent d'une défaillance multi-viscérale. Si en revanche, le diagnostic est posé suffisamment tôt, le processus fatal peut être contrecarré par l'administration d'un principe actif qui inhibe la libération de calcium dans la musculature.

Une anesthésie adaptée à la prédisposition génétique

Une à trois personnes sur 10 000 sont porteuses de la mutation génétique qui les expose à l'hyperthermie maligne. Celle-ci est transmise à la descendance indépendamment du sexe. Si cette prédisposition est connue chez un patient, on peut employer un narcotique alternatif pour l'anesthésie et empêcher ainsi l'apparition de la maladie.

Aujourd'hui, les personnes issues de familles qui ont déjà connu des accidents d'anesthésie peuvent demander un test génétique pour déceler une prédisposition à l'hyperthermie maligne et se voient délivrées, le cas échéant, une carte mettant en garde contre leur intolérance aux narcotiques néfastes.

3.2.5 Pharmacogénomique : Adapter et sécuriser les traitements médicamenteux



Fruit de la rencontre entre la génétique et la pharmacologie, la pharmacogénomique permet d'adapter la substance ou la dose à administrer en fonction des caractéristiques génétiques des patients.

Auteur: Raphaëlle Maruchitch (Source et texte original www.santeperso.ch)

Avec plus ou moins de variabilité, chaque patient répond différemment à l'administration d'un médicament. Pourquoi? En partie à cause de variations génétiques, qui influencent la réponse individuelle à une substance. Certaines personnes vont être qualifiées de «sensibles», d'autres de «résistantes», pour une même maladie et l'exposition à une même molécule. «Nous commençons à mieux identifier et caractériser les variations génétiques, qu'on appelle polymorphismes, et qui ont un impact à différentes étapes de la cinétique du médicament: absorption, transformation, élimination, et action au niveau de la cible», détaille le Pr Jules Desmeules, chef de service de pharmacotoxicologie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). En fonction de ces variations individuelles, le médicament sera donc plus efficace chez certains ou plus toxique chez d'autres. Ces particularités génétiques peuvent toucher entre 10 et 15% de la population. Le médecin, qui contribue également à la consultation de la douleur chronique, poursuit: «Chercher à identifier ces individus, idéalement avant l'administration du traitement, relève de l'individualisation thérapeutique.» Cette spécialisation en pharmacologie a un nom: la pharmacogénomique.

Utilisation dans la douleur chronique

La pharmacogénomique trouve par exemple d'intéressantes applications dans le champ des douleurs chroniques, parfois très résistantes à l'usage des analgésiques. «En cas de séquelles d'un zona, maladie virale qui peut entraîner des douleurs neuropathiques, les individus peuvent répondre un peu moins bien au médicament, détaille Jules Desmeules. Ainsi, les dérivés de la morphine qui sont parfois utilisés sont moins efficaces et le recours à des anti-épileptiques ou des anti-dépresseurs demeure la règle en première intention. Les praticiens nous adressent les patients résistants aux thérapeutiques proposées afin que nous en explorions la raison, celle-ci pouvant être liée à un facteur génétique.» À dose équivalente, si 80% des Européens répondent bien aux analgésiques tels que le tramadol ou les dérivés de la codéine, 10% n'y répondent pas et les 10% restants vont ressentir une forte somnolence. «Ces patients particuliers répondent de façon inattendue aux médicaments qui leur sont prescrits, obligeant le médecin à tâtonner pour ajuster la dose», indique Jules Desmeules.

Des variations qui ont toute leur importance clinique lorsque l'on sait que des décès ont été imputés à la codéine administrée à des patients, intoxiqués malgré la prise de doses normales. Cette problématique a conduit à l'interdiction de la substance chez les enfants de moins de 12 ans aux USA, en Europe et en Suisse.

Sécuriser l'administration

«Si l'on sait mieux caractériser la façon dont chacun va métaboliser les médicaments et les activer, l'administration peut en être sécurisée, détaille Jules Desmeules. Il va alors être possible de mieux coupler la réponse du médicament aux caractéristiques personnelles des patients.» La pharmacogénomique permettra ainsi de mieux utiliser par exemple les antalgiques et les co-analgésiques pour les patients atteints de douleurs chroniques et les anti-dépresseurs pour les patients déprimés.

«Les preuves scientifiques de l'intérêt de la pharmacogénomique s'accumulent. La médecine qui s'appuie sur les résultats des essais cliniques s'attache maintenant à intégrer ces éléments d'individualisation thérapeutique», pointe Jules Desmeules. À l'image des études menées actuellement aux HUG par sa consœur la Dre Victoria Rollason ou le Pr Jean-Luc Reny, qui s'intéressent à l'efficacité et la sécurité de l'administration de deux anticoagulants oraux (rivaroxaban et apixaban) dans la

prévention et le traitement de la fibrillation auriculaire et des maladies thromboemboliques veineuses. Ces études pourront aussi aider à déterminer si certains marqueurs sont associés à une augmentation des effets indésirables.

Objectif global de la pharmacogénomique, à terme: établir, dans le cadre d'une médecine de précision, une harmonisation des pratiques en intégrant les particularités individuelles afin de sélectionner, voire d'optimiser les doses de médicament à administrer à chaque patient.

Littérature

Amr A et al (2017) Elektrischer Kurzschluss im Herzen – Plötzlicher Herztod bei Cardiomyopathien. Institut für Cardiomyopathien Heidelberg.

ASSM (2004, 2e édition 2011) La génétique dans la médecine au quotidien.

Denborough M et al (1962) Anaesthetic Deaths in a Family. In: British Journal of Anaesthesia 1962 (34), S. 395 – 396.

Eckhardt A et al (2014) Personalisierte Medizin. Studie des Zentrums für Technologiefolgen-Abschätzung TA-SWISS. Zürich: vdf Hochschulverlag.

Europarat (2012) Genetische Tests in der Medizin.

Fokstuen S, Heinimann K (2009) Tests génétiques sur internet. Prise de position de la Société Suisse de Génétique Médicale, Bulletin des médecins suisses, 90:9.

Gallati S (2015) Gentests: Klinisch relevant oder genetisches Horoskop?

Gensuisse (2014) Science Aktuell, Études d'association pangénomique (GWAS).

Handschin Ch, Meyer UA (2012) Pourquoi mon patient réagit-il différemment à ce médicament? Forum Med Suisse 12(22):425-433.

Kaufenstein S et al (2009) Cardiac Gene Defects Can Cause Sudden Cardiac Death in Young People. Deutsches Ärzteblatt International, 106(4).

Ombrédanne L, Armingeat J (1929) Rapport sur le syndrome Pâleur et Hyperthermie chez les Nourissons opérés. In: Le progrès médical 1929 (45), S. 1932 – 1936.

Révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

Rüffert H (2010) Maligne Hyperthermie. Informationsbroschüre für Patienten. Leipzig: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig.

SAMS (2012) The potential and limits of personalized medicine; Position paper issued by the Swiss Academy of Medical Sciences.

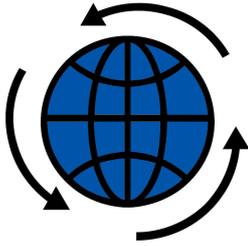
Schwarz PJ, Crotti L (2007) Can a Message From the Dead Save Lives? Journal of the American College of Cardiology, 49(2).

Seeböhm G et al (2008) Long QT syndrome-associated mutations in KCNQ1 and KCNE1 subunits disrupt normal endosomal recycling of IKs channels. Circulation Research, 103(12).

U.S. National Library of Medicine, Genetic Home Reference: Malignant Hyperthermia.

www.santeperso.ch

A propos du portail



Le portail "Santé personnalisée" est un produit du Forum Recherche génétique de l'Académie suisse des sciences naturelles.

Ce portail thématique fournit des informations de base et présente de possibles domaines d'application ainsi que des travaux de recherche en cours. La version de base du portail a été publiée en 2018 et sera continuellement mise à jour avec d'autres sujets.

Le portail a été créé dans le cadre du projet "L'humain sur mesure - santé personnalisée".

Membres du groupe d'experts:

Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne
Eric Kübler, Fachhochschule Nordwestschweiz
Stefan Kohler, Vischer AG
Patrick Matthias, Friedrich Miescher Institut Basel
Vincent Mooser, CHUV
Heinz Müller, Eidgenössisches Institut für geistiges Eigentum
Carlo Rivolta, Université de Lausanne

Rédaction:

Luzia Guyer, Secrétariat Forum Forum Recherche génétique
Andres Jordi, Communication SCNAT
Stefan Kohler, Vischer AG
Franziska Oeschger, Secrétariat Forum Forum Recherche génétique
Lucienne Rey, texterey
Benedikt Vogel, Dr. Vogel Kommunikation

Traductions:

CVB-International
Martine Jotterand, Prof hon CHUV et Université de Lausanne

Illustrations:

Natascha Jankovski (Grafiken)
<https://thenounproject.com> (Icons)