

Disponible en ligne sur www.mdn.dz et sur www.atriss.dz /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 8 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA
LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83
Fax : 041.58.71.90 Email : hmruo@mdn.dz



Lu, résumé et traduit pour vous

L'évolution de la médecine, concept 4P en cancérologie

SE. Belakehal

Président du Comité de Lutte contre les Cancers / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

Résumé

Théorisée par un biologiste américain, le Pr Leroy Hood, la médecine 4P se caractérise par une prise en charge globale :

- « Prédictive »
- « Personnalisée »
- « Préventive »
- « Participative »

Selon ce chercheur, « *l'art médical nécessite une transformation vers une discipline pro-active avec comme objectif ultime la santé globale de l'individu* ».

Nous rapportons à travers cette mise au point, l'impact de cette nouvelle thérapeutique sur notre système de santé.

Mots Clés : Médecine, Prévention, 4P.

Summary:

Theorized by an American biologist, Prof. Leroy Hood, 4P medicine is characterized by a comprehensive approach:

- "Predictive
- "Personalized
- "Preventive
- "Participatory

According to this researcher, "the medical art requires a transformation towards a pro-active discipline with the ultimate goal of the individual's global health".

We report on the impact of this new therapy on our health system.

Keywords : Medicine , Prevention , 4P.

1- Introduction

Le 20^{ème} siècle a été témoin de grandes innovations médicales telles que les antibiotiques, les vaccins, l'anesthésie, la chimiothérapie ; plus récemment, la médecine factuelle (basée sur les meilleures preuves scientifiques), la chirurgie mini-invasive (laparoscopie), la chirurgie ambulatoire ont fait leur apparition. Dans les premières années du 21^{ème} siècle, un autre développement plus global, la médecine 4P, est en cours que les médecins devraient mieux comprendre. C'est le résultat immédiat de la médecine personnalisée, c'est-à-dire une médecine spécifiquement adaptée aux gènes de chaque patient. Le but de cet article est de présenter brièvement ce nouveau médicament, de l'illustrer par des exemples cliniques et d'évoquer son impact sur notre système de santé et les questions éthiques qu'il soulève.

2-Définition de la médecine 4P

À l'origine de la médecine 4P, on retrouve la médecine dite « personnalisée » qui est née grâce au décryptage du génome humain et à l'émergence de la pharmacogénétique depuis les années 1960 ; ceux-ci ont permis de déterminer des prédispositions individuelles biologiques ou génétiques propres à chaque patient, à certaines maladies, et à la susceptibilité du patient à certains médicaments. En fait, il ne s'agit pas (comme c'est souvent le cas) d'une révolution dans notre conception de la médecine, mais une évolution de notre approche de la maladie des patients. Cela a été diversement désigné comme : médecine personnalisée, médecine de précision, médecine individualisée, médecine stratifiée, médecine sur mesure, médecine moléculaire ou médecine génomique, où chaque patient est conçu comme un ensemble de profils moléculaires établis avec des techniques de cartographie à grande échelle et à très grande vitesse. La médecine dite 4P (**personnalisée, préventive, prédictive et participative**) est en fait tout cela. La médecine 4P ne se limite plus à décrire des symptômes et des maladies qui seront ensuite traités de manière standard (médecine curative conventionnelle) ; elle cherche désormais aussi à anticiper l'apparition des maladies, à les traiter de manière spécifique et à les prévenir.

3- L'évolution de la médecine, concept 4P

Le 20^{ème} siècle a vu l'émergence de la biologie moléculaire. Le point commun des approches précédentes est qu'elles privilégient la médecine curative avec des traitements curatifs (chimiothérapie) ou préventifs

(vaccins, thromboprophylaxie, antibioprophylaxie, etc.) ; ces traitements sont applicables à tous les patients et sont prescrits à grande échelle.

Cette approche a eu un impact certain et démontré sur la morbidité et la longévité globales. Les années 90 ont vu le séquençage et l'analyse détaillés du **génom humain** et la démonstration des relations entre les altérations génétiques et la prédisposition à certaines maladies néoplasiques et leur réponse à des traitements spécifiques.

Au début des années 2000, la médecine dite « **personnalisée** » est apparue, proposée à la fois par les cliniciens et par les entreprises commerciales, par exemple l'introduction d'une thérapie ciblée contre le cancer du sein au service de deux objectifs de santé publique : améliorer la survie de certaines patientes ciblées et réduire les soins de santé, en évitant l'utilisation de médicaments spécifiques, coûteux, qui seraient inefficaces pour de nombreux patients. Aux États-Unis, cette approche a été entérinée en 2008 par le Conseil présidentiel des conseillers scientifiques et technologiques en stipulant que les patients individuels doivent être classés en sous-populations selon leurs caractéristiques génétiques, que ce soit au niveau génétique ou au niveau somatique (modification du génome tumoral), afin de leur permettre de bénéficier de "traitement".

Grâce à la collecte dans le "Cloud" de bases de données numériques incluant des données personnelles de santé, la médecine 4P peut aller au-delà de l'approche curative de la médecine personnalisée tout en intégrant également la prédiction anticipative et la prévention qui facilitent la capacité du patient à participer à la prise de décision partagée. Dans cette approche, les individus qui étaient auparavant appelés "malades" ou "patients" devenus "personnes" (traitées avant l'apparition de la maladie), voire "utilisateurs". Le chercheur américain, Leroy Hood, a été le premier promoteur de la médecine 4P en Europe.

4- La chirurgie prophylactique pour prévenir le cancer

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une chirurgie " personnalisée " ou prophylactique. L'exemple le plus dramatique de chirurgie 4P est le cas de l'actrice **Angelina Jolie**, qui a subi une mastectomie bilatérale après qu'une analyse génétique a montré une mutation génomique favorisant le développement du cancer du sein. Elle a donc eu une chirurgie personnalisée (**mastectomie bilatérale**) qui était préventive (diminution importante du risque de cancer du sein), prédictive car basée sur la découverte de mutations dans

son gène BRCA, et enfin participative car sa décision était prise après une discussion partagée avec son chirurgien.

Des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont en effet associées au cancer du sein (risque cumulé de 60 % au cours de la vie) et au cancer de l'ovaire. **L'ovariectomie** bilatérale est généralement réalisée entre 35 et 40 ans pour les femmes porteuses de mutations du gène BRCA1 et cinq ans plus tard pour les femmes porteuses de mutations du gène BRCA2. L'ovariectomie réduit le risque de cancer du sein de 50 % tandis que la mastectomie bilatérale réduit ce risque de 90 à 95 %. Des données récentes suggèrent que la **salpingectomie** simple peut également réduire le risque de cancer de l'ovaire tout en permettant à la femme de maintenir la fonction ovarienne. La **résection colorectale** prophylactique pour les personnes présentant une mutation du gène APC qui conduit à une polypose adénomateuse familiale est un autre exemple de chirurgie prophylactique, ciblant les personnes porteuses d'une mutation génétique. La colectomie totale est généralement réalisée avant l'âge de 30 ans et est efficace à 100 % s'il n'y a pas eu de cancer du côlon antérieur.

5- Chimiothérapies et immunothérapies ciblées

Nous ne parlons plus de traitements spécifiques pour un cancer nommé survenant dans un organe particulier, mais plutôt de traitements spécifiques pour des sous-types de cancer quel que soit leur siège d'origine. Ainsi, un médicament de chimiothérapie peut être efficace contre des tumeurs provenant de différents organes qui expriment la même caractérisation génétique. De même, un médicament de chimiothérapie qui est relativement inefficace dans la plupart des situations peut s'avérer efficace dans un sous-groupe de patients. À ce jour, il existe une cinquantaine de thérapies ciblées ou immunothérapies pour vingt types de tumeurs. Par exemple, à ce jour, il existe jusqu'à 13 traitements proposés pour le **cancer du poumon**, 10 pour le **cancer du rein** et 7 pour le **cancer du sein**. Pour le même organe, il existe en effet plusieurs sous-types de cancer, chacun présentant des anomalies moléculaires spécifiques et pouvant être ciblés par des traitements différents. Cela signifie que tous les patients atteints du même type de cancer ne recevront pas le même traitement. Pour le cancer du poumon, par exemple, certains schémas thérapeutiques ciblent des tumeurs présentant des anomalies dans le gène EGFR, d'autres ciblent des tumeurs présentant des anomalies dans le gène ALK et d'autres pour des anomalies dans le gène ROS1. Dans le cancer du sein, quatre thérapies ciblées ciblent la surexpression de la protéine HER2. Si les thérapies ciblées sont efficaces, il ne faut pas oublier que le génome tumoral est très instable et résilient,

conduisant au développement d'une résistance aux médicaments

6- Impacts sur le système de santé

En médecine 4P, la consultation médicale sera moins symptomatique et plus probabiliste, basée sur la probabilité qu'une personne soit atteinte d'une maladie. Elle soulève ainsi des questions d'organisation : de repenser la relation médecin-patient et quel est le rôle du médecin généraliste ? Comment les médecins de demain doivent-ils être formés à cette approche ? Comment rendre l'accès au génome simple et peu coûteux. Les défenseurs de la médecine personnalisée soutiennent que le gain économique généré par la restriction des thérapies ciblées à des patients répondeurs spécifiques évitera ainsi les coûts de prescriptions inutiles. Mais les prix extrêmement élevés des thérapies ciblées peuvent menacer de mettre en faillite les systèmes d'assurance maladie et cela nécessite une analyse médico-économique rigoureuse. Depuis l'avènement des thérapies ciblées, les coûts de santé liés au cancer ont explosé.

Enfin, les régulateurs de la santé et les organisations scientifiques doivent comprendre avec rigueur les informations génétiques issues du big data. Les données personnelles de santé sont enregistrées, saisies, stockées (informatique en nuage), recherchées, partagées et analysées. Les grandes bases de données partagées sont une source majeure d'études scientifiques. Ils pourraient remplacer les essais randomisés, souvent coûteux et difficiles à mettre en œuvre. Il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats des grandes bases de données car il a été récemment montré que des méthodes inadéquates pouvaient conduire à des résultats et à des interprétations opposées.

7- Aspects éthiques de la médecine 4P

Plusieurs questions éthiques sont soulevées par cette nouvelle médecine. L'enjeu économique est majeur pour l'industrie pharmaceutique qui a dû trouver des débouchés pour les médicaments dits orphelins (applicables à moins d'un patient sur 2000) et sont ainsi devenus des thérapies ciblées ; l'identification des facteurs de risque de certaines maladies et leur annonce des années avant l'apparition possible de la maladie comporte des risques évidents de discrimination dans l'emploi ou d'impossibilité d'obtenir des prêts ou une assurance (tarification déterminée par l'évaluation des risques). D'autant plus que la médecine 4P soulève d'autres questions éthiques : quelle est la définition d'un individu malade ? Un individu à risque ? Une personne non malade ? Ou un individu guéri ?

De plus, la stratification des individus selon leurs risques fait courir le danger de l'émergence d'une médecine « raciste », même si l'on sait que l'expression somatique des particularités génétiques n'est pas constante et que l'épigénétique modifie à des degrés divers le contexte somatique. La Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) rappelle à tous que le consentement du patient est requis par la loi. La CNIL ne formule aucune hypothèse négative, mais remet en cause la sécurité et la confidentialité de ces bases de données. Didier Tabuteau, titulaire de la chaire santé à Sciences-Po et co-directeur de l'Institut droit santé de l'Université Paris-Descartes, déclare : " La médecine personnalisée nous apporte des éléments de connaissance sur notre avenir, nos risques de développer des pathologies. Si nous réduisons ce risque, il y a le risque de perte de solidarité sociale : si vous êtes connu pour être sensible au cancer du poumon et pourtant vous fumez, la solidarité sociale peut ne plus jouer de rôle".

8- Conclusion

La médecine 4P signifiera-t-elle que les mesures préventives et les prescriptions seront désormais guidées par le génome de l'individu ? En attendant la formalisation, l'accessibilité et l'utilisation généralisée de la gestion du génome, il est essentiel de comprendre tous les aspects de la médecine 4P. Toutes les limitations organisationnelles et éthiques doivent être levées avant que le concept de médecine 4P puisse être largement diffusé. Cette évolution de la médecine est un défi majeur pour le 21ème siècle et pour les générations futures.

Bibliographie

- [1] "K.Slim, M.Selvey, J.Veziant Journal of Visceral Surgery,2021