

# Les avancées au niveau moléculaire

«Sans cette grande variabilité entre les personnes, la Médecine pourrait être une Science et non un Art.» Ce constat, que le médecin canadien, Sir William Osler (1849-1919) établissait en 1892, dans son livre intitulé: *«Les principes et la pratique de la médecine»*, s'avère autant d'actualité aujourd'hui qu'il l'était il y a plus d'un siècle. Il reste toujours exact, en effet, que les médicaments agissent parfois comme souhaité, mais parfois non, que certains patients peuvent bien tolérer un traitement et d'autres non et que les médicaments peuvent parfois présenter des effets secondaires sérieux. Ces différences sont dues, en partie au moins, à nos gènes, à notre matériel génétique qui fait en sorte que chacun d'entre nous est unique en son genre et qui fait donc réagir chacun d'entre nous de manière différente aux substances chimiques.

La biologie moderne peut nous aider à comprendre les conséquences médicales de ces différences et de fait, elle nous a déjà permis d'identifier de nombreux facteurs génétiques qui exercent une influence sur l'action des médicaments – soit en modifiant la manière dont l'organisme réagit vis-à-vis d'un médicament, soit en influant sur l'évolution d'une maladie donnée. Une nouvelle discipline scientifique – la pharmacogénomique – traite spécifiquement des relations entre notre génome et les effets des médicaments.

Dans le même temps, une attention plus soutenue est portée aux principales cibles des traitements médicamenteux, à savoir les protéines. Dans ce domaine également, une nouvelle branche de la science est apparue, que l'on appelle protéomique et qui consiste à étudier l'ensemble des protéines d'un organisme ainsi que les interrelations complexes qui existent entre elles. Ainsi, tout en nous permettant d'en savoir plus sur les informations génétiques qui nous fournissent le schéma directeur de la synthèse des protéines, cette science nous dresse un tableau jamais aussi précisément détaillé du fonctionnement normal et du dysfonctionnement de l'organisme au niveau moléculaire.

La compréhension des interactions qui existent chez le patient entre les facteurs héréditaires et non héréditaires constitue une étape essentielle dans la recherche de traitements mieux ciblés et plus personnalisés. En effet, les applications de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui de développer une nouvelle approche du diagnostic et du traitement, que l'on appelle «médecine moléculaire». Groupées sous ce terme, on trouve un grand nombre de techniques et de disciplines de la recherche moderne, toutes aussi importantes les unes que les autres, dont la pharmacogénomique, la recherche de nouvelles cibles pour les médicaments, la recherche sur le protéome, la recherche des petites, mais non moins importantes, différences génétiques connues sous le nom de «polymorphismes d'un seul nucléotide» (SNPs), ainsi que la recherche de nouvelles techniques, telles que l'amplification en chaîne par polymérase (ou ACP) et les puces à ADN.

## Le changement de paradigme

Il n'est pas possible aujourd'hui de dire avec précision quand a débuté la révolution qui a mené peu à peu à la médecine moderne. Peut-être était-ce au 18<sup>ème</sup> siècle, quand les ventouses étaient encore considérées comme des remèdes efficaces pour le mal de tête, le cancer et le choléra? Mais même à cette époque, tout traitement médical était précédé d'un examen clinique. Le diagnostic était généralement établi sur la



base d'un ensemble de signes et de symptômes – l'art du diagnostic n'avait rien de plus à offrir que cela. Au milieu du 18<sup>ème</sup> siècle, des savants tels que l'anatomiste italien Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) se sont attachés à identifier le siège des maladies au sein de l'organisme. Tandis que Morgagni poursuivait ses travaux sur les «composants solides» du corps et plus particulièrement sur les organes du corps humain, le médecin français Marie-François-Xavier Bichat (1771-1802) commençait à distinguer les différents tissus au sein des organes. Tous deux reconnaissaient que l'on ne pouvait traiter correctement les troubles fonctionnels que si on les comprenait bien et qu'un «déséquilibre des humeurs» (liquides corporels), impossible à mesurer et à définir, ne s'y prêtait pas bien.

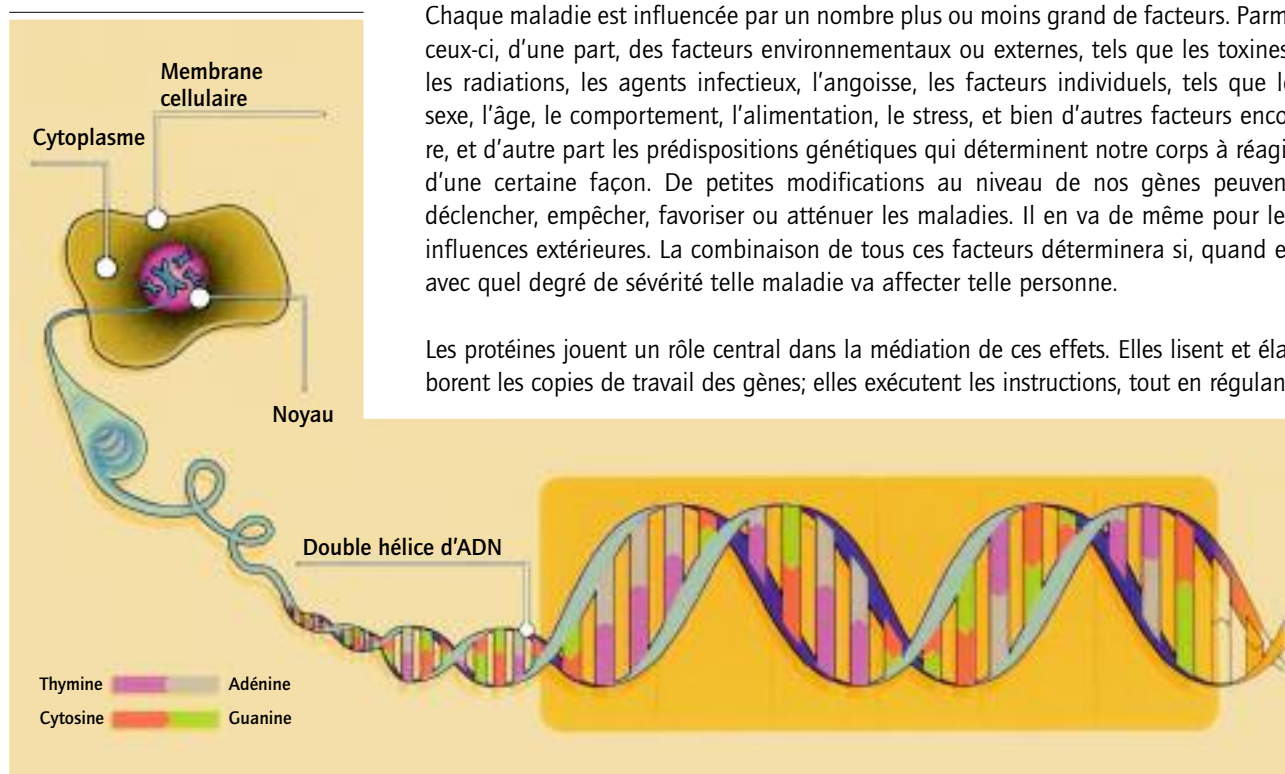
Cette recherche acharnée des causes constitue le moteur de la révolution progressive de la médecine qui s'est mise en place à partir de l'époque de Morgagni et qui a permis de progresser des traitements symptomatiques aux traitements des causes. Pour y parvenir, médecins et chercheurs se sont attachés à examiner plus profondément encore le corps humain. L'une des étapes les plus importantes à ce jour a été franchie en 1858 par l'anatomopathologiste berlinois Rudolf Virchow (1821-1902) dont les travaux sur la pathologie cellulaire ont attiré l'attention sur les cellules qui constituent tous les organes de notre corps. Plus tard, au 20<sup>ème</sup> siècle, l'attention s'est focalisée de plus en plus sur les processus vitaux qui se déroulent au niveau cellulaire.

Tous ces efforts et toutes ces découvertes ont finalement poursuivi un objectif unique: disposer de traitements plus précis. Les objectifs consistent à identifier les causes d'une maladie, à envisager les possibilités d'intervention, puis à instaurer un traitement efficace. Ces objectifs sont plus pertinents aujourd'hui qu'ils ne l'ont jamais été auparavant. En les poursuivant, la recherche aborde à présent la prochaine étape, une étape capitale, qui consiste à replacer la pathologie cellulaire dans le cadre de la médecine moléculaire. La génétique, la génomique et la protéomique ouvrent à présent des perspectives complètement nouvelles dans les domaines du diagnostic et de la thérapeutique.

### Le réseau moléculaire de la cellule

Chaque maladie est influencée par un nombre plus ou moins grand de facteurs. Parmi ceux-ci, d'une part, des facteurs environnementaux ou externes, tels que les toxines, les radiations, les agents infectieux, l'anxiété, les facteurs individuels, tels que le sexe, l'âge, le comportement, l'alimentation, le stress, et bien d'autres facteurs encore, et d'autre part les prédispositions génétiques qui déterminent notre corps à réagir d'une certaine façon. De petites modifications au niveau de nos gènes peuvent déclencher, empêcher, favoriser ou atténuer les maladies. Il en va de même pour les influences extérieures. La combinaison de tous ces facteurs déterminera si, quand et avec quel degré de sévérité telle maladie va affecter telle personne.

Les protéines jouent un rôle central dans la médiation de ces effets. Elles lisent et élaborent les copies de travail des gènes; elles exécutent les instructions, tout en régulant



Double hélice d'ADN

en même temps l'action des gènes; elles reçoivent des signaux de l'environnement, les transmettent et les incorporent dans le réseau moléculaire de la cellule. Et c'est précisément au niveau de cette interaction entre l'environnement, les gènes et les protéines (ainsi que d'autres substances, toutes aussi importantes et différentes selon les cas), que les médicaments produisent leurs effets. Ils agissent directement sur les molécules qui constituent notre corps – et, de ce fait, se comportent eux-mêmes comme des facteurs environnementaux extrêmement influents. Plus nous en saurons sur les actions des molécules dans notre organisme et plus la médecine moderne pourra intervenir efficacement, lorsque ces actions sont perturbées.

- Toute molécule nouvellement découverte, qui joue un rôle dans le développement d'une maladie, constitue une cible potentielle pour les médicaments. Ainsi, par exemple, au cours des dernières décennies, les chercheurs ont découvert un nombre croissant d'oncogènes, c'est-à-dire de gènes favorisant le cancer. De nombreux agents anticancéreux agissent en rétablissant la fonction normale des produits élaborés par ces gènes.
- Connaître la structure, c'est-à-dire la forme tridimensionnelle, d'une molécule-cible, permet de décider à l'avance si une substance donnée est douée d'un potentiel médicamenteux quelconque. La conception rationnelle de médicaments assistée par ordinateur peut largement réduire le nombre de produits qu'il faudra sélectionner pour le développement.
- Si les prédispositions génétiques d'un sujet à l'égard d'une maladie sont connues, son risque individuel peut être mesuré et une action préventive appropriée pourra être mise en place. L'anémie drépanocytaire en constitue une bonne illustration. Dans cette maladie, en effet, la modification héréditaire d'un certain composant du gène codant de l'hémoglobine entraîne la production d'une protéine défectueuse qui change de forme quand l'apport d'oxygène est insuffisant. Dans ces conditions, les globules rouges prennent la forme de faucilles, s'agglutinent les uns aux autres et obstruent les vaisseaux sanguins. Les porteurs de cette caractéristique devront donc éviter, entre autres, les altitudes élevées et les changements de pression atmosphérique.
- De plus en plus de maladies seront redevables d'une intervention au niveau du gène. Ainsi, par exemple, certains gènes pourront être activés ou désactivés par des médicaments. Un jour, on pourra même remplacer totalement des gènes, grâce à la thérapie génique. C'est toutefois précisément dans ce dernier domaine qu'une intensification des recherches est nécessaire. En effet, dans de nombreux cas – par exemple, dans les maladies héréditaires sévères dues à la mutation d'un gène unique ou d'un petit nombre de gènes – la thérapie génique, tout comme la thérapie à base de cellules souches, offrent le seul espoir d'une véritable guérison.
- Les médicaments n'ont pas toujours les mêmes effets. L'effet d'un médicament donné peut être trop fort, trop faible ou inexistant chez des patients présentant tous les mêmes symptômes. De plus, des effets indésirables peuvent toujours survenir. Les gènes humains sont, au moins en partie, responsables de toutes ces situations et la pharmacogénétique étudie ces relations et s'efforce de prévoir (et finalement d'anticiper) de tels problèmes.

### Terminologie

**La pharmacogénétique** décrit l'influence des gènes sur l'efficacité des médicaments et sur leurs effets secondaires.

**La pharmacogénomique** étudie les interactions entre les médicaments et le génome.

**La pharmacocinétique** étudie l'assimilation, la transformation et la dégradation des médicaments dans l'organisme, en fonction du temps. Les facteurs environnementaux, le régime alimentaire et les prédispositions génétiques jouent tous un rôle.

**La pharmacodynamie** traite de l'influence des gènes sur les interactions entre les médicaments et leurs cibles moléculaires.

## Une multiplicité de causes possibles

La génétique, la génomique et la protéomique offrent ainsi à la médecine moderne plusieurs approches nouvelles permettant d'intervenir au niveau du développement et de l'évolution des maladies. Toutefois, ces interventions ne sont pas devenues plus faciles. En effet, plus la médecine approfondit sa connaissance des processus vitaux et plus ce qu'elle trouve est complexe. La maladie humorale d'Hippocrate (~460 à ~370 avant J-C) distinguait 4 humeurs différentes: le sang, le flegme, la



bile jaune et la bile noire. Morgagni a étendu ses recherches sur les sites des maladies à deux douzaines d'organes. Bichat, quant à lui, s'est intéressé à quelques centaines de tissus corporels. Virchow, enfin, a concentré son attention sur les cellules de l'organisme. On en a dénombré une centaine de millions et chacune contient un nombre considérable d'acides nucléiques, de protéines, de sucres, de graisses et d'autres substances organiques et inorganiques. Et en plus de tout cela, il faut rajouter l'influence particulièrement difficile à mesurer des facteurs externes.

Néanmoins, cet effort vaut la peine d'être accompli. En effet, dans le passé, les méthodes de lutte contre les maladies complexes étaient

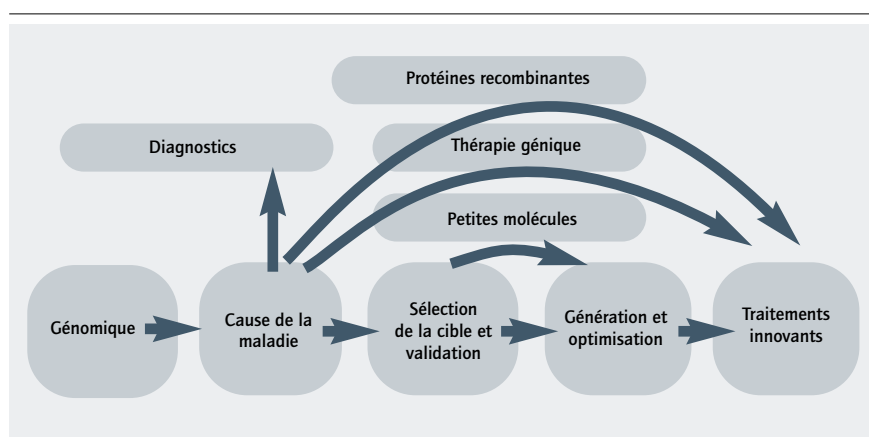
essentiellement fondées sur des tâtonnements, justement parce que ces maladies ne sont pas dues à un simple agent pathogène ou à une simple mutation génétique, mais parce qu'elles résultent plutôt d'une combinaison d'influences endogènes ou exogènes, prédisposantes ou protectrices, variables ou immuables. Ceci s'avère exact pour la plupart des grandes maladies qui touchent les populations des pays industrialisés, à savoir: le cancer, la maladie d'Alzheimer, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Tout éclairage qu'apporteront la génétique, la génomique et la protéomique sur les facteurs qui contribuent à la survenue de ces maladies, aidera à les combattre.

## L'importance capitale des gènes

Si les influences néfastes pour notre santé qu'exerce l'environnement peuvent en général être modifiées, notre patrimoine génétique ne peut, en général, pas l'être. En effet, parmi les facteurs de risques qui contribuent au développement d'une maladie, notre prédisposition génétique est une constante. D'où l'importance, pour les chercheurs, d'en savoir plus à son sujet et, chaque fois que possible, d'en limiter l'influence. Dans les années 80, les scientifiques réussirent à identifier la base génétique d'un grand nombre de maladies héréditaires graves, occasionnées par un gène défectueux unique. Des méthodes plus fines permettent aujourd'hui aux scientifiques de rechercher les causes génétiques de maladies plus complexes, dans lesquelles plusieurs gènes peuvent exercer des influences positives ou négatives:

- Les **maladies monogéniques** telles que la chorée de Huntington, la fibrose kystique du pancréas (connue également sous le nom de mucoviscidose) et l'hémophilie obéissent aux lois classiques de l'hérédité (lois de Mendel). Le modèle de survenue ou de non-survenue de telles maladies au sein des familles concernées est déterminé par le fait que, pour que ces maladies apparaissent il faut que, soit un seul exemplaire, soit les deux exemplaires du gène en question soient défectueux. Dans ces cas-là, les gènes responsables sont relativement faciles à identifier grâce aux études qui comparent le matériel génétique des parents et d'autres membres de la famille, qu'ils soient atteints ou non.

- En revanche, le modèle de transmission héréditaire des **maladies polygéniques** (dont le diabète de type 2 et la plupart des types de cancers) n'est pas aussi simple, car de nombreux gènes sont impliqués. La fréquence de survenue de la plupart de ces maladies tend à augmenter dans certaines familles, mais pas au point que la distribution exacte entre individus atteints et individus non atteints puisse être prévue. L'identification des différents gènes qui exercent une influence plus ou moins grande sur la maladie nécessite des études beaucoup plus vastes. Et cette tâche est rendue encore plus difficile par le fait que, dans ce cas, les gènes qui prédisposent à la maladie peuvent se superposer avec des gènes qui protègent contre la maladie.
- Beaucoup d'espoirs ont été investis dans l'étude des «**polymorphismes d'un seul nucléotide**» (en abrégé, SNPs), c'est-à-dire dans l'étude des modifications d'une seule sous-unité du génome. On estime que ces variations, qui se distribuent plus ou moins au hasard au sein du génome, peuvent déterminer dans une grande mesure nos différences génétiques individuelles. La présence de telles modifications d'un seul nucléotide, au niveau d'importantes régions d'un gène, peut avoir des effets majeurs sur la fonction du produit du gène en question. Une enzyme, par exemple, peut être dégradée, détruite ou améliorée – avec toutes les conséquences que l'on peut imaginer pour les médicaments qui interagissent avec cette enzyme.



**Génomique: une discipline essentielle pour renforcer l'innovation et la productivité**

La découverte d'une fréquence accrue de certains SNPs dans une maladie donnée montre que les gènes concernés jouent un rôle important dans la maladie en question. Une fois que l'on a mis en évidence de tels SNPs, il faudra identifier les gènes qui y sont associés. Il y a encore quelques années, cela impliquait des recherches et des séquençages fastidieux. De nos jours, en revanche, cette procédure peut être court-circuitée. En effet, grâce au Projet Génome Humain, qui a séquencé la totalité du génome humain, les données dont on a besoin sont déjà disponibles. La recherche de l'identité et de la fonction d'un gène est également devenue plus simple, depuis que les chercheurs sont capables de conduire sur ordinateur une recherche de données disponibles ou de gènes comparables. Même les produits de gènes associés (habituellement des protéines), ainsi que leurs fonctions, peuvent être déterminés rapidement, dans des bases de données globales.

- Il n'est pas toujours facile de séparer les influences de l'environnement des influences génétiques, du fait surtout de la possibilité pour l'environnement d'influer sur le comportement de nos gènes. Les études portant sur des jumeaux et sur des enfants adoptés sont très utiles à ce propos. Les jumeaux monozygotes (vrais jumeaux, puisque issus d'un même œuf) élevés dans des familles différentes ont un génome identique mais sont soumis à des influences environnementales

différentes, alors que des jumeaux dizygotes (faux jumeaux, issus de deux œufs différents), élevés dans la même famille sont soumis à des influences environnementales essentiellement identiques et ont un génome semblable, mais non identique. Enfin, les enfants adoptés partagent essentiellement le même environnement, mais sont génétiquement différents de leurs demi-frères et de leurs demi-sœurs.

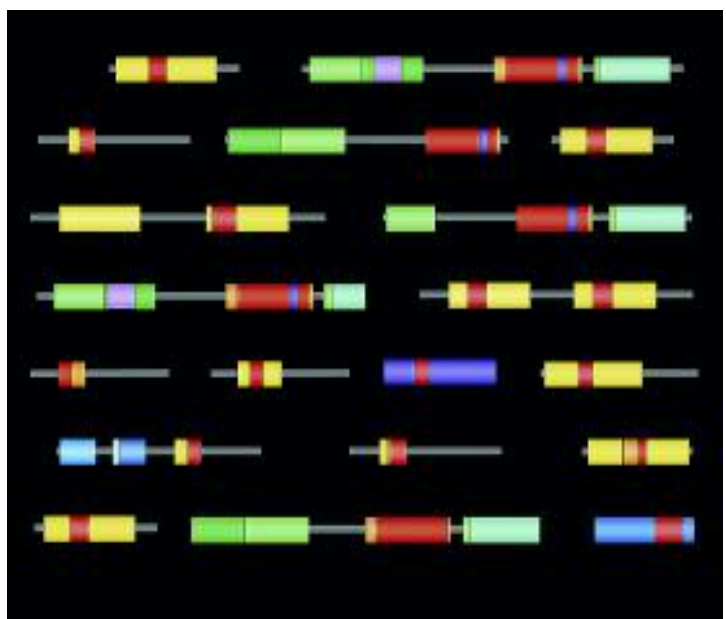
- Notre patrimoine génétique exerce également une influence décisive sur notre prédisposition aux maladies. Quand on connaît les gènes qui jouent un rôle dans le développement d'une maladie donnée, on peut dans une certaine mesure déterminer le risque que présente un individu de développer cette maladie grâce à des tests génétiques appropriés. Savoir que l'on est prédisposé à développer une certaine maladie permet de prendre les précautions adaptées et de modifier son style de vie en conséquence – et, si nécessaire, de prendre des médicaments préventifs. La prévention précoce est donc l'une des applications potentielles de la médecine moléculaire. Etant donné toutefois que la plupart des maladies résultent de l'action combinée d'un grand nombre de facteurs génétiques et environnementaux et que des gènes de prédisposition peuvent se superposer avec des gènes de prévention, ce type de tests ne peut rien indiquer de plus qu'une plus grande ou une plus faible probabilité que présentera un individu de développer une maladie.



### **Protéomique: une recherche difficile et complexe**

Chaque cellule du corps humain contient au moins 100 000 protéines différentes, alors que le génome humain ne contient que 30 000 à 40 000 gènes. Par ailleurs, le génome est le même dans toutes les cellules, alors que chaque type de cellules contient un ensemble différent de protéines. Ces molécules forment un réseau vaste et hautement complexe. Elles élaborent et détruisent des molécules, elle transportent, stockent et mobilisent des substances, elles permettent aux cellules de communiquer entre elles, elles donnent et reçoivent des ordres, elles maintiennent les cellules en vie et peuvent programmer la mort de cellules. La structure d'une protéine détermine sa fonction. Ainsi, les protéines musculaires sont fibreuses, les canaux membranaires sont tubulaires et les enzymes sont le plus souvent arrondies et présentent une ou plusieurs dépressions dans lesquelles le substrat vient s'adapter. C'est précisément au niveau de ce réseau que les médicaments agissent. La science commence seulement maintenant à comprendre comment, où, quand et pourquoi ils agissent: c'est, en effet, la protéomique qui va nous aider à voir clair à travers ces composés moléculaires.

Les protéines sont à l'origine des processus vitaux qui se déroulent au sein d'un organisme. Elles constituent donc les cibles les plus importantes pour les stratégies qui cherchent à interférer avec ces processus – c'est-à-dire les stratégies fondées sur l'usage des médicaments. Toutefois, alors qu'une cellule ne pourra jamais avoir qu'un seul génome, le protéome d'une cellule, c'est-à-dire l'ensemble de ses protéines, est éminemment variable. En théorie, en effet, chaque protéome cellulaire sera différent selon les moments et selon les différents sites au sein de la cellule, puisqu'à la différence de son matériel génétique, les protéines de la cellule sont élaborées, détruites, modifiées, déplacées, liées et séparées en permanence. Les protéines jouent un rôle central dans presque tous les processus impliqués dans la vie d'un organisme ou – si l'on se place sur une plus petite échelle – d'une cellule:



Séquençage de protéines: les séquences de protéines sont souvent représentées graphiquement, afin de faciliter l'identification des similarités et des différences

- Les **protéines de structure** sont responsables de l'aspect et de la forme des cellules. Elles forment la charpente de la structure cellulaire ainsi qu'une grande partie de l'enveloppe cellulaire externe. Certaines structures corporelles, telles que les tendons et les cheveux, sont constitués de protéines. Les protéines structurales représentent la plus grande partie des protéines de l'organisme.
- Les **protéines métaboliques (ou enzymes)** sont responsables de la synthèse permanente, du réarrangement et de la destruction de toutes les substances nécessaires à l'organisme ou produites en son sein: elles fournissent également l'énergie nécessaire au déroulement de ces processus. Des perturbations, même mineures, survenant au niveau des interactions complexes qui existent entre ces protéines, peuvent provoquer des maladies graves.
- Les **protéines de signalisation** sont responsables de la communication au sein de l'organisme. Elles comprennent les hormones et les substances messagères intracellulaires. De nombreux médicaments agissent en interférant avec les voies de communication, au sein de l'organisme.
- Les **protéines de régulation** contrôlent les processus qui se déroulent au sein d'un organisme, notamment la transcription correcte de l'ADN, notre matériel génétique de base.

Par ailleurs, les protéines remplissent bon nombre d'autres fonctions, comme par exemple celles d'anticorps, au niveau du système immunitaire, de transporteurs d'oxygène au sein des globules rouges ou d'éléments moteurs au sein des muscles. On peut dire aujourd'hui que les interactions complexes qui existent entre les protéines du corps humain sont aussi fascinantes qu'impénétrables.

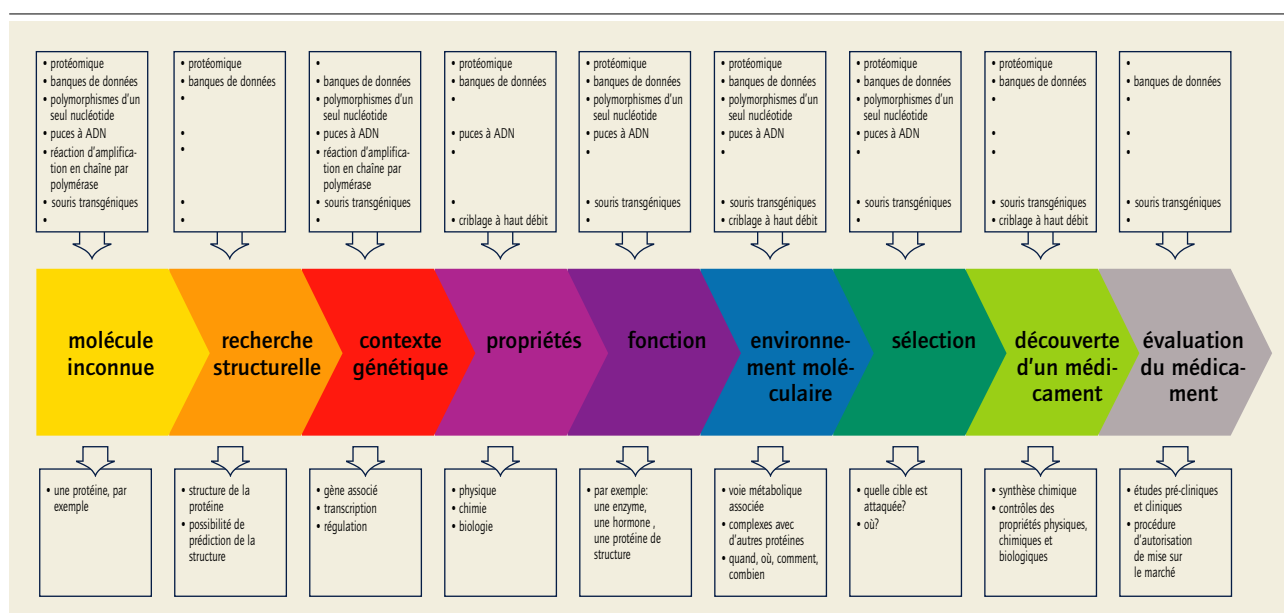
## Des cibles pour les médicaments

Les protéines remplissent de nombreuses fonctions. Leurs propriétés sont multiples. Elles constituent de ce fait les cibles de loin les plus importantes pour les médicaments dans l'organisme. Elles jouent un rôle dans le développement et dans l'évolution de presque toutes les maladies. Étant donné que leur bon fonctionnement dépend directement de leur forme, ce que l'on attendra surtout d'un médicament, c'est qu'il soit capable de distinguer entre les formes normales ou anormales d'une

molécule cible. Une maladie peut également être provoquée par l'excès ou par l'insuffisance d'une protéine ou par le fait qu'une protéine soit présente au mauvais endroit ou au mauvais moment. Etant donné que les protéines, même au sein de l'organisme, participent à de nombreuses réactions et interactions chimiques, il est relativement facile d'influer sur leurs actions par le biais de médicaments. Il s'avère beaucoup plus difficile en revanche d'influer uniquement et spécifiquement sur une action donnée d'une protéine donnée. Presque tous les médicaments que l'on utilise aujourd'hui influent sur le réseau moléculaire du corps humain, au niveau des protéines.

D'autres substances présentes dans l'organisme constituent également des cibles potentielles pour les médicaments: on trouve ainsi:

- **des glucides**, notamment à la surface des cellules, où ils jouent le rôle de marqueurs et permettent la reconnaissance mutuelle. Ils peuvent prendre différentes formes et font actuellement l'objet de recherches intensives.
- **des lipides** également, qui non seulement forment une grande partie des membranes cellulaires, mais sont également utilisés dans l'élaboration des hormones, des antioxydants et de bien d'autres substances encore. Ce sont des molécules relativement petites qui peuvent prendre des formes très différentes.
- **tous les métabolites**, c'est-à-dire les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finis de notre métabolisme, qui sont théoriquement susceptibles d'être influencés par les médicaments.



La découverte et l'évaluation modernes d'une cible s'appuient sur un large éventail de méthodes. Les techniques utilisées varient énormément quant à leur complexité et à leur coût et, souvent, elles ne débouchent sur des découvertes utiles que si elles sont appréhendées de manière globale. La plupart de ces techniques sont utilisées – sous des formes plus ou moins modifiées – à des niveaux différents.

A l'exception des glucides, de telles molécules n'offrent à l'action des médicaments que des cibles très peu spécifiques. De plus, la plupart d'entre elles sont synthétisées et détruites très rapidement dans l'organisme humain et ne jouent qu'un rôle mineur dans le métabolisme, par rapport aux protéines notamment. Dans certaines circonstances, toutefois, il peut être utile de lier un produit intermédiaire, spécifique d'une voie métabolique non désirée et de bloquer ainsi l'élaboration du produit fini de cette voie métabolique. Parfois, la rapidité même de reconstitution de telles cibles peut représenter un avantage quand, par exemple, l'action du médicament doit être très rapide et sa durée d'action très brève.

## Perspectives: les connaissances de la science médicale s'accroissent

La science médicale est en plein changement. La génomique, la protéomique et d'autres branches de la biologie moléculaire génèrent tout un flux de nouvelles découvertes. Les technologies modernes ont introduit des techniques de miniaturisation, d'automatisation et de parallélisme dans la recherche et le développement. Et la science médicale prend de plus en plus conscience du fait que des tableaux cliniques, identiques en apparence, peuvent avoir des causes sous-jacentes entièrement différentes, qui nécessitent des traitements personnalisés.

Dans le même temps, le développement de nouveaux médicaments jusqu'au stade de l'autorisation de mise sur le marché, devient plus long et plus onéreux. La recherche traditionnelle de médicaments devient plus risquée en termes économiques et il lui devient plus difficile d'innover réellement de manière significative. De plus, et en dépit de succès mineurs, les options dont nous disposons pour traiter bon nombre de grandes maladies courantes demeurent peu satisfaisantes. Une période de changement radical est imminente.



Derrière ce bouleversement, existe la reconnaissance du fait qu'il n'existe pas deux maladies identiques. Il est clair à présent qu'à l'exception de quelques maladies héréditaires et de quelques maladies infectieuses graves, très peu de maladies humaines ont une cause simple, voire unique. Et même dans le cas des exceptions, comme, par exemple, la mucoviscidose et l'hémophilie ou la tuberculose et le SIDA, la gravité des symptômes varie tellement d'un patient à l'autre qu'il est nécessaire d'envisager un tableau clinique complexe. Après des décennies de recherche en génétique et plusieurs années de recherche en génomique, les chercheurs savent à présent que la prédisposition génétique d'un patient joue un rôle significatif dans l'évolution de presque toutes les maladies. Par ailleurs, dans le cas de maladies infectieuses, un autre facteur doit être pris en compte: la constitution génétique des agents pathogènes en cause.

Ces découvertes ne sont ni nouvelles ni surprenantes. Elles placent toutefois la science médicale face à un problème énorme. Jusqu'à présent, en effet, le principe «une maladie, un traitement» a régné sans partage. Mais puisqu'il n'existe pas deux maladies identiques, bon nombre de traitements, parmi ceux que l'on utilise, doivent sûrement être incorrects ou, à tout le moins, inappropriés. Bien que la finesse des diagnostics différentiels ait toujours favorisé le progrès de la recherche médicale, la masse des connaissances nouvellement acquises est aujourd'hui énorme. Dans de nombreux cas, cette situation va conduire à tout reconsidérer. Les indications des médicaments existants vont devenir plus limitées et la découverte de nouveaux produits sera d'autant plus cruciale. Et le fait d'avoir à rechercher les différences subtiles pouvant exister entre les formes d'une même maladie, plutôt que d'avoir à dresser un tableau clinique général, va nécessiter une nouvelle approche diagnostique au niveau moléculaire.

### Il n'y a pas deux traitements qui soient identiques!

Que des maladies puissent avoir des causes entièrement différentes et provoquer pourtant des symptômes identiques, n'est pas quelque chose de nouveau. En revanche, ce qui s'avère nouveau, c'est que, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, on peut aujourd'hui étudier les différences génétiques qui existent entre les individus

malades et apprécier leurs effets sur les traitements. En d'autres termes, il n'y a pas deux traitements qui soient les mêmes! Un médicament peut agir sur un patient et



pas sur l'autre, même si les deux patients ont la même maladie, parce que l'efficacité et la tolérance des médicaments peuvent varier d'un malade à l'autre. Pendant plus d'un siècle, la pharmacogénétique a recherché les causes sous-jacentes de ce phénomène. Mais c'est seulement récemment que les techniques de la génétique moléculaire ont permis d'en appliquer les conclusions à la médecine clinique. La pharmacogénétique menace à présent de bouleverser la seconde moitié du dogme «une maladie, un traitement». À l'avenir, en effet, le choix du bon traitement ne dépendra pas seulement de la maladie diagnostiquée; il dépendra également de la façon dont l'organisme du patient se comportera vis-à-vis des médicaments en question. Pour rendre ce type de choix possible, il va falloir prendre en compte deux facteurs étroitement liés:

- **Les facteurs génétiques:** la pharmacogénétique est concernée par la relation qui existe entre les variations génétiques et les réponses de l'organisme aux médicaments. Ces différences génétiques peuvent faire en sorte que les médicaments soient absorbés, métabolisés ou excrétés trop rapidement ou trop lentement. Elles peuvent également faire en sorte qu'une quantité suffisante du principe actif n'atteigne pas le site visé. Elles peuvent également provoquer des effets secondaires indésirables, voire dangereux. L'élimination de telles incertitudes d'origine génétique à propos de l'efficacité et de la tolérance des médicaments, constituera l'un des défis majeurs auxquels sera confrontée la recherche pharmaceutique au cours des prochaines décennies.

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNPs) prennent une importance particulière, chaque fois qu'ils sont associés à l'efficacité ou à la tolérance des médicaments. C'est le cas par exemple des protéines du cytochrome P 450, qui jouent un rôle très important dans l'élimination des médicaments de l'organisme. Ces nombreuses protéines se trouvent en effet à l'état de variants (en fonction des SNPs), dont certains ont des fonctions complètement modifiées. On sait ainsi qu'au moins deux douzaines de SNPs différents existent au niveau du gène *cyp2c19* (membre de la famille P 450) dont certains exercent une influence considérable sur la fonction pour laquelle code le gène. Ainsi, certains individus dégraderont un médicament utilisé pour les ulcères gastriques quatre fois plus vite que d'autres: par conséquent, aux posologies habituelles, ce médicament normalement très efficace n'apportera qu'un bénéfice très limité aux patients en question.

Un autre exemple de SNPs important sur le plan pharmacogénétique est le gène codant pour le récepteur bêta-2 adrénergique. L'activation de ce récepteur, au niveau des poumons, entraîne la relaxation des muscles lisses des voies respiratoires. Il existe des médicaments antiasthmatiques qui visent donc à activer ce récepteur. La présence d'un certain SNPs au sein du gène codant pour ce récepteur peut considérablement réduire l'efficacité de certains médicaments contre l'asthme.

- **Les facteurs environnementaux:** les facteurs externes sont au moins aussi importants que les facteurs génétiques pour déterminer l'efficacité et la tolérance des médicaments. Parmi ces facteurs, les habitudes alimentaires sont les plus importants. Certains aliments peuvent interagir avec les médicaments en accélérant ou en empêchant leur assimilation, en modifiant leur excrétion et leur utilisation. C'est la même situation avec les interactions médicamenteuses, qui peuvent augmenter ou réduire les effets thérapeutiques respectifs et exacerber les effets secondaires

respectifs. Les facteurs externes de stress, tels que la condition physique ou l'état psychique, les toxines environnementales, les radiations, la température, etc. peuvent également influencer sur l'efficacité et sur la tolérance des médicaments. Dans la pratique, il n'est pas possible de déterminer complètement les influences environnementales auxquelles est exposé un patient; de plus, ces influences varient dans le temps – bien qu'on puisse agir sur elles, ce qui n'est pas exact pour les gènes variants. Il sera donc d'autant plus impératif de savoir comment les facteurs environnementaux influent sur la façon dont l'organisme interagit avec les médicaments.

## Personnalisation de la médecine

Si les futurs traitements doivent être fondés sur les facteurs génétiques, le médicament deviendra inévitablement plus personnalisé. Toutefois, le terme «personnel», pris dans ce contexte, ne signifie pas qu'à un moment donné, dans le futur, les patients auront leur propre traitement sur-mesure. Cela signifie plutôt qu'une gamme bien plus étendue d'options thérapeutiques sera offerte, au sein desquelles les médecins pourront choisir la plus adaptée pour chacun de leurs patients. Certes, de tels choix sont déjà possibles, du moins pour certaines maladies, mais le nombre de choix de ce type va augmenter et, partant, le succès des traitements aussi. Conséquence inévitable de ce développement: les populations cibles des médicaments vont devenir plus petites. Les indications des nouvelles substances chimiques

ou des nouveaux produits biologiques seront déterminées, non seulement en fonction des causes moléculaires de la maladie traitée, mais également en fonction du profil pharmacogénétique de chacun des patients. C'est là un domaine encore inexploré de la pharmacologie.

Ainsi, à l'avenir, les patients pourront formuler l'espoir qu'un médicament qui leur sera prescrit présentera plus de chances qu'aujourd'hui d'être réellement adapté à leur cas particulier. Les effets de presque tous les médicaments utilisés aujourd'hui peuvent plus ou moins varier et, dans les cas extrêmes, leur efficacité pourra être nulle. De même, la tolérance de nombreux médicaments utilisés de nos jours n'est pas satisfaisante. Il est nécessaire de réduire l'incidence des effets secondaires sévères, car même occasionnelle, la survenue de tels effets ne peut être acceptable que dans des cas relativement rares, où la recherche n'a pas abouti ou lorsque les options thérapeutiques et l'expérience sont relativement limitées.

La responsabilité des médecins va s'accroître en conséquence. Ceux-ci devront utiliser des moyens de diagnostic entièrement nouveaux, des gammes de traitements considérablement élargies et – comme on le voit déjà, avec le développement d'Internet, ils seront confrontés à des patients plus responsables, car bien mieux informés.

## Une médecine intégrée

Tout ceci signifie que l'on se montrera plus exigeant vis-à-vis de la science médicale. Une innovation en entraînera une autre. Des traitements personnalisés nécessiteront des diagnostics individualisés. Des diagnostics moléculaires feront appel à



des traitements différenciés. Dans les deux cas, pour les diagnostics comme pour les traitements, tout dépendra de la rapidité avec laquelle se développeront les possibilités technologiques. En fait, une synthèse est en train de se réaliser en ce moment: recherche et développement, diagnostic et traitement, information et prévention évoluent ensemble. La clé de la réussite en matière de santé repose sur une médecine intégrée.



Si les nouvelles possibilités de la science médicale vont réellement apporter un progrès, elles devront se mettre en place en douceur. Le concept de diagnostic devra être élargi au-delà des symptômes et des données cliniques pour qu'y soit intégré le contexte moléculaire des maladies et de leurs traitements. Il faudra également prendre en compte le domaine, jusqu'ici relativement peu développé, de la prévention qui, dans bien des cas, se limite encore à une alimentation saine. Tester ou diagnostiquer les prédispositions génétiques jouera dans le futur un rôle bien plus important. Cela permettra, par ailleurs, de donner aux patients des conseils plus spécifiques – comme par exemple ceux déjà dispensés aux patients qui présentent une hypercholestérolémie.

Les traitements suivront très progressivement. Plus tôt on diagnostiquera une maladie et plus il sera facile de la traiter – ce fait, connu depuis longtemps, gagne en pertinence avec les nouvelles possibilités qu'offre un diagnostic moléculaire précoce. Cela est particulièrement vrai quand, à un diagnostic spécifique correspond une gamme de traitements personnalisés. On ne progressera que si les deux domaines, diagnostic et traitement, avancent en même temps.

### **Des bouleversements dans l'industrie pharmaceutique**

Pour l'industrie pharmaceutique, ces développements imposent la nécessité de repenser la situation en permanence. Un nouvel ordre va s'instaurer sur le marché des soins de santé, où les changements sont déjà largement engagés. De nouvelles stratégies, de nouvelles alliances et de nouvelles concurrences émergent de ce développement:

- **Une intégration du diagnostic et du traitement:** plus fines seront les différences entre individus mises en évidence et prises en compte et plus il sera difficile de séparer ces deux pôles d'activités. Une coopération étroite sera nécessaire à ce niveau: les médicaments dont la prescription dépendra de considérations pharmacogénomiques ne pourront être prescrits que si l'on dispose des moyens de dia-

gnostic correspondants. Ainsi une variation génétique spécifique devra d'abord être identifiée chez le patient pour qu'un médicament adapté à cette variation puisse, raisonnablement, être utilisé. Et, comme le développement de tests de diagnostic et de traitements sont dans une certaine mesure interdépendants, il sera nécessaire de réunir les compétences dans les deux domaines, soit dans la même entreprise, soit par le biais d'alliances étroites inter-entreprises. Les frontières traditionnelles entre diagnostic et traitement auront dès lors largement disparu.

- **Un accroissement du risque de développement:** le fait que les options dont nous disposons pour traiter la plupart des grandes maladies ne soient toujours pas satisfaisantes signifie une chose avant tout: les firmes pharmaceutiques devront être plus volontaristes dans la prise de risques associée au développement de nouveaux médicaments possédant de nouveaux mécanismes d'action. Certes, le futur pourra parfois continuer de réserver des surprises comme par exemple, lorsqu'on découvre qu'un produit déjà bien implanté, possède des propriétés bénéfiques que l'on ne soupçonnait pas au préalable. Mais dans la majorité des cas, le progrès médical viendra de l'exploration de voies nouvelles – par le biais notamment de nouvelles molécules cibles. Nouveaux diagnostics, nouvelles cibles, nouveaux groupes de médicaments, cela signifie avant tout qu'il faudra intensifier considérablement les efforts de recherche et de développement sans pour autant que soit réduit le risque d'échec. Néanmoins, ces efforts pourront valoir la peine d'être consentis.
- **Des populations cibles plus petites:** l'arrivée de traitements médicaux plus personnalisés implique inévitablement qu'un nouveau médicament ne pourra être raisonnablement utilisé que sur un nombre réduit de patients. Ceci limitera les possibilités de diffusion. Toutefois, le développement de tels médicaments présente aussi des avantages, dans la mesure où ils sont plus efficaces du fait de leur activité ciblée. Cela devrait en effet réduire les risques d'échec aux stades ultimes du développement tout en améliorant l'acceptation par les patients et en réduisant, de ce fait, le nombre de patients qui arrêtent leur traitement.
- **Des exigences accrues:** les nouvelles opportunités créent de nouvelles responsabilités. Dans un futur relativement proche, les données de pharmacogénétique feront certainement partie des données exigées par les autorités chargées de réglementer la santé et la médecine. De plus, après une période d'adaptation, les patients se montreront probablement plus exigeants quant à l'efficacité et à la tolérance des médicaments qu'ils seront amenés à prendre.

Les entreprises présentes au niveau international dans le domaine de la santé n'échapperont pas à cette tendance. On peut même affirmer au contraire qu'une participation active à ce processus de changement est fondamentale pour leur survie, étant précisé que le terme «changement» n'implique pas une révolution, mais plutôt une évolution systématique vers des recherches plus riches en enseignements et des médicaments plus actifs et plus sûrs. Le fait que de nombreuses années de travail de recherche laborieux et minutieux soient nécessaires avant de pouvoir développer des tests de diagnostic et des médicaments personnalisés, constitue une preuve suffisante du caractère évolutif de ce changement.

Par ailleurs, dans de nombreux cas, il faudra bien faire la distinction entre ce qui est faisable et ce qui est raisonnable, souhaitable et économiquement viable. Par exemple, la taille d'un groupe de patients à partir de laquelle le développement de médicaments spécifiquement des-



tinés à ces patients devient économiquement viable ne peut pas encore être prévue – au moins tant que de nouvelles formes de coopération entre la société et l'industrie, telles que les programmes «maladies orphelines», concernant les maladies particulièrement rares, ne seront pas mises en oeuvre.

Néanmoins, le progrès est en train d'ouvrir pour la médecine de nouvelles opportunités de portée considérable tant au plan scientifique que technique. Les diagnostics et les traitements personnalisés promettent d'être nettement plus efficaces et nettement mieux tolérés. Ils pourront en même temps s'attaquer aux causes des maladies dont le traitement n'était, jusqu'à présent, que symptomatique et souvent inadapté. En dépit de tous les impondérables de nature commerciale et éthique, les nouvelles possibilités imposent également dans une certaine mesure l'obligation morale de mettre en application, dans la pratique, les nouvelles découvertes en matière de médecine moléculaire, au profit des patients.

## RÉFÉRENCES

- *Genes and Health* by F. Hoffmann-La Roche Ltd; second revised edition, 2004; [www.roche.com](http://www.roche.com)
- *Geschichte und Trends der Medizintechnologie* by Bundesverband Medizintechnologie e.V (BVMed); 2004; [www.bvmed.de](http://www.bvmed.de)
- *Medicines for Mankind: Biotechnology Promise to Human Healthcare* by European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA); 2004; [www.efpia.org](http://www.efpia.org)
- *Single Nucleotide Polymorphisms for Biomedical Research. The SNP Consortium Ltd*; 1999; [www.snp.cshl.org](http://www.snp.cshl.org)
- *The New Drug Development Process: Steps from Test Tube to New Drug Application Review. Center for Drug Evaluation and Review 2001*; [www.fda.gov/cder/handbook/develop/htm](http://www.fda.gov/cder/handbook/develop/htm)
- *The Search For New Medicines* by G. Watts. The Royal Institute of International Affairs; 2004; [www.riia.org](http://www.riia.org)