

## L'ABC de la médecine personnalisée

La vaste opération de séquençage du génome humain a marqué les sciences du vivant des années 2000. La quête du patrimoine génétique commun à l'espèce humaine a révélé combien nous sommes tous semblables et tous différents à la fois.



D<sup>r</sup> Pavel Hamet


### ➔ Par Liliane Besner

La sensibilité accrue des méthodes d'analyse moléculaire développées dans le cadre de cet effort international de recherche a révélé que les millions de microsections de gènes à l'intérieur d'un simple noyau de cellule étaient susceptibles de différer d'un individu à l'autre. Une meilleure compréhension de ces génotypes laisse entrevoir des soins de santé taillés sur mesure, qui tiendront compte de ces différences. Ces avancées ont pavé la voie à la médecine personnalisée, qualifiée par plusieurs de médecine de l'avenir. Le D<sup>r</sup> Jacques Turgeon, directeur du CRCHUM, précise que les chercheurs et les cliniciens personnalisent déjà leurs pratiques, mais que les tests génétiques sont des outils additionnels pour raffiner les prises de décisions médicales. Au-delà de l'appellation, tous sont d'accord : la médecine personnalisée sera au cœur des enjeux médicaux des 20 prochaines années.

La médecine personnalisée a autant de définitions qu'elle a de promoteurs parmi les chercheurs, les cliniciens, les industriels et les instances gouvernementales. Cette médecine du 21<sup>e</sup> siècle pourrait être aussi une importante révolution pour les patients. Pour le D<sup>r</sup> Pavel Hamet, titulaire de la Chaire de recherche du Canada en génomique prédictive et chercheur au CRCHUM, «Le médecin applique souvent le même traitement pour tous, à défaut d'alternatives. Bientôt, la génétique va nous permettre d'individualiser les interventions autant que la prévention. Il s'agit d'un virage majeur axé sur les différences individuelles observées dans la nature».

### LA MÉDECINE DES 4P

La médecine personnalisée est née en 2004 lors de la création aux États-Unis d'une coalition formée de... 18 personnes! Elle est souvent associée à l'appellation brève des 4P pour Prédictive, Préventive, Personnalisée et Participative. Une médecine qui se veut différente de la médecine curative et universelle pratiquée actuellement. Le but poursuivi est de sélectionner le traitement médical en fonction des caractéristiques génotypiques de chacun. Il ne s'agit pas de créer un médicament différent pour chaque patient,



mais bien d'identifier des sous-groupes de personnes qui possèdent des susceptibilités physiologiques semblables à certaines maladies ou à certaines molécules chimiques présentes dans les médicaments. Chaque personne recevrait ainsi des traitements taillés sur mesure pour son groupe d'appartenance présentant des biomarqueurs communs.

L'offre d'un traitement individualisé permettrait une meilleure prise en charge de la maladie. Plusieurs préfèrent parler de médecine de précision, visant à optimiser les résultats des traitements. Cette approche prédictive pourrait aider les médecins et les patients à choisir parmi un éventail d'options thérapeutiques celles qui sont susceptibles de donner les meilleurs résultats en fonction du profil génétique et environnemental du patient. Ces perspectives fort séduisantes donnent le vertige tellement elles ouvrent de nouvelles possibilités, autant sur le plan clinique que sur le plan de la prévention.

## CONNAÎTRE LES GÈNES POUR CONNAÎTRE LE PATIENT

Une connaissance plus approfondie des biomarqueurs pourrait contribuer à préciser la variante génétique de la maladie dont souffre le patient ou encore la prédisposition de ce dernier à certaines maladies ou troubles secondaires. Le Dr Hamet pilote le volet canadien de l'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), la plus vaste recherche à ce jour sur le diabète avec complications. Il a recueilli des données sur le profil génétique de 12 000 patients diabétiques dans 20 pays différents. Cela représente une masse de plus d'un milliard de génotypes à analyser minutieusement pour en tirer des renseignements applicables en clinique. « Dans nos laboratoires, il y a maintenant plus de bio-informaticiens que de techniciens », dit-il. L'objectif ? Mieux comprendre les multiples interactions entre les gènes et les facteurs externes. « Je veux prouver que la connaissance génomique va nous permettre de comprendre

pourquoi des fonctions ou des organes se dérèglent ou encore par quels agents extérieurs certains gènes deviennent paresseux et inopérants. »

Le Dr Hamet déplore aussi que 90 % des dépenses actuelles de santé soient effectuées dans les cinq dernières années de vie des individus. Pourquoi ne pas répartir ces dépenses en aval, en prévention ? se demande-t-il. Les diabétiques développent des complications cardiovasculaires qui ont un impact sur le fonctionnement du rein, entraînant la nécessité de dialyses et d'hémodialyses coûteuses (100 000 \$ par an par individu). Son souhait le plus cher serait de pouvoir administrer un médicament qui agisse à la source, avant même que le rein ne soit atteint, ce qui devrait être possible puisque la suscep-

tibilité du rein à l'hypertension est génétique à 50 %. La prévention du futur sera vraisemblablement basée sur la connaissance des gènes.

## CONNAÎTRE L'IMPACT DE LA GÉNÉTIQUE SUR L'ENVIRONNEMENT

Quel est le rôle imputable à la génétique et celui imputable à l'environnement ? À cette question évoquant celle de la préséance de l'œuf ou de la poule, le Dr Hamet répond qu'il est convaincu de l'importance de la génétique. À titre d'exemple, il mentionne que le sel favorise l'hypertension seulement chez ceux qui sont génétiquement susceptibles au sel, soit chez 30 % des personnes. En retirant le sel pour tous les hypertendus, on risque de causer de l'hypotension

## Biomarqueurs

Un biomarqueur est un élément qui doit pouvoir être mesuré et évalué objectivement afin de servir d'indicateur fiable. Il permet au médecin de déceler la présence ou l'étendue d'une pathologie. Il peut aussi servir à évaluer le rapport efficacité/toxicité d'un traitement avant même son administration. Les biomarqueurs sont des molécules biologiques (provenant du sang, des liquides corporels, des tissus organiques ou des tumeurs).

Un biomarqueur **prédictif** est un élément présent dans l'organisme avant l'apparition de la maladie. Il permet de prédire l'apparition d'une maladie chez une personne X.

Un biomarqueur **pronostique** peut être utilisé pour déterminer l'évolution clinique d'une maladie et la probabilité de survie ou de récurrence du patient, une fois la maladie installée. Il peut aussi être un élément-clé pour évaluer à l'avance l'efficacité et la toxicité d'un traitement administré à une personne X.

### Un exemple parmi d'autres :

Pour mesurer l'évolution de l'arthrite, on se fie actuellement à la radiographie, qui fournit une image témoin de la détérioration du cartilage, sans plus. Cette méthode ne permet pas de déceler une légère détérioration en voie de s'installer ni d'en anticiper le rythme de progression. On comprend donc que le développement de biomarqueurs permettant de mesurer les modifications biochimiques précoces des tissus et du cartilage rendrait possible une intervention rapide pour ralentir la progression de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrose. De plus, ces biomarqueurs pourraient prédire l'efficacité éventuelle d'un traitement pour une personne X selon son profil biogénétique.

chez plusieurs, ce qui n'est guère mieux. Il faut donc adapter les recommandations de prévention en fonction des susceptibilités génétiques de chacun. « Les mêmes régimes ou recettes pour tous seront à proscrire dans le futur », note le Dr Hamet.

### LA FIN DES MÉDICAMENTS BLOCKBUSTERS

Certains affirment que c'est en pharmacogénomique que la médecine personnalisée verra ses retombées les plus immédiates. Pour développer de nouveaux médicaments, les premières phases des essais cliniques doivent d'abord passer le test de leur innocuité et de leur tolérabilité. Leur efficacité n'est testée que lors des phases subséquentes. Chacune de ces étapes coûte des centaines de millions de dollars aux compagnies pharmaceutiques. Or, en utilisant des biomarqueurs, il est possible d'étudier très tôt l'action du médicament dans l'organisme et son efficacité. Les industriels peuvent ainsi déceler beaucoup plus tôt les molécules offrant un réel potentiel d'efficacité. En somme, les biomarqueurs vont mener à la découverte de médicaments novateurs ciblés sur des sous-groupes de pathologies ou des sous-groupes de patients présentant un profil génétique et environnemental similaire.

Les médicaments à large spectre – les *blockbusters* – sont appelés à être remplacés par des médicaments à spectre étroit mais plus ciblés. On

voit le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et au bon endroit pour le patient. L'ère de l'approche essais-erreurs pour déterminer l'efficacité de différents médicaments et/ou de différentes combinaisons de médicaments est sans doute en voie de s'affiner, car les résultats seront plus prévisibles.

Des médicaments moins longs à élaborer, aux effets indésirables mieux contrôlés, réservés aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, des traitements inutiles abolis : qui dit mieux ? Mais il ne faut pas croire que la médecine personnalisée est une préoccupation nouvelle. Les cliniciens ont déjà une approche individualisée : ils ne donnent pas le même dosage à tous, ils ne choisissent pas les mêmes familles de médica-

ments pour tous et ils utilisent leur expérience clinique pour faire les meilleurs choix cliniques afin que la molécule atteigne la cible visée (pharmacocinétique) avec les effets souhaités (pharmacodynamique), en tenant compte des interactions entre les médicaments absorbés par chaque patient. Chaque décision doit tenir compte de connaissances cliniques autant que de facteurs environnementaux.

Comme l'explique le Dr Turgeon, « La warfarine (un anticoagulant) voit son action modifiée par la prise simultanée de légumes verts par le patient; cela n'a rien à voir avec la génétique. Par contre, certains patients ont des déficiences génétiques qui expliquent leur plus grande susceptibilité ou résistance aux effets de la warfarine.

**La médecine personnalisée sera au cœur des enjeux médicaux des 20 prochaines années. Cette médecine du 21<sup>e</sup> siècle pourrait être aussi une importante révolution pour les patients.**



Dr Jacques Turgeon

**Il ne s'agit pas de créer un médicament différent pour chaque patient, mais bien d'identifier des sous-groupes de personnes qui possèdent des susceptibilités physiologiques semblables à certaines maladies ou à certaines molécules chimiques présentes dans les médicaments. Chaque personne recevrait ainsi des traitements taillés sur mesure pour son groupe d'appartenance présentant des biomarqueurs communs.**

Un autre exemple classique décrit la variabilité entre les patients pour l'effet analgésique de la codéine. Ainsi, cette dernière est inefficace chez 10 % des patients n'ayant pas l'enzyme requis pour la métaboliser efficacement en morphine, ce que l'on peut vérifier par un génotypage».

### RÉDUIRE LES EFFETS ADVERSES DES MÉDICAMENTS

Il y a plusieurs variables à considérer lors du choix d'un médicament. Un médicament donné peut être toxique mais efficace chez le patient A, toxique et inefficace chez le patient B, non toxique et inefficace chez le patient C et, finalement, non toxique et efficace chez l'heureux patient D. Comment viser l'efficacité en évitant la toxicité? La question est d'actualité. Les réactions adverses aux médicaments (RAM) sont responsables

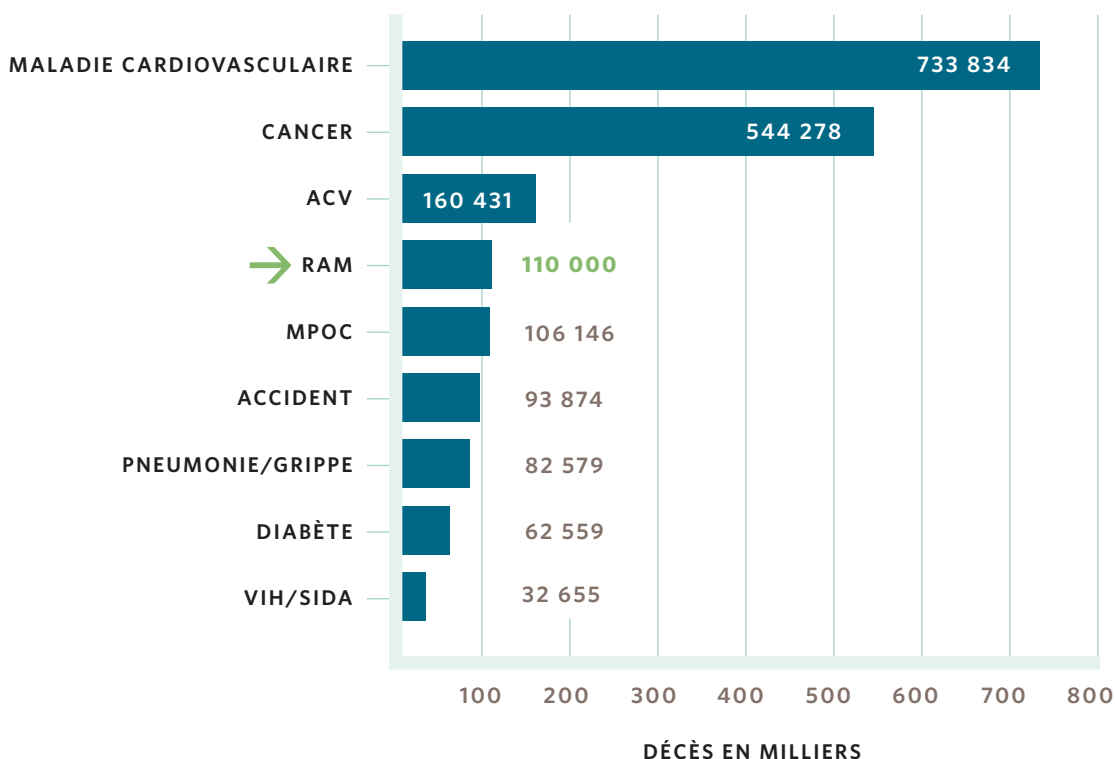
**La toxicité des médicaments est la quatrième cause de décès aux États-Unis et la septième cause d'hospitalisation au Canada. Ce triste constat permet de prendre toute la mesure de l'apport de la médecine personnalisée.**

de deux fois plus de décès aux États-Unis que le diabète! La toxicité des médicaments est la quatrième cause de décès aux États-Unis et la septième cause d'hospitalisation au Canada. Ce triste constat permet de prendre toute la mesure de l'apport de la médecine personnalisée : elle permettra de développer des biomarqueurs génétiques qui serviront de balises pour éclairer les décisions thérapeutiques. Ainsi, l'antidouleur Prexige rejeté pour sa toxicité pourrait être réhabilité par les autorités américaines, car la compagnie Novartis a développé un test qui servirait de guide pour administrer cette molécule aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier sans effets secondaires. Un tel test (appelé test de diagnostic compagnon) serait obligatoire pour éviter tout effet adverse.

### AUGMENTER L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS

Le taux d'efficacité des médicaments laisse également songeur. À la lumière du tableau ci-dessous, on peut déduire que leur efficacité – toutes maladies confondues – se situe entre 30 % et 50 %. Pas de quoi pavoiser. Il y a là de beaux défis pour les chercheurs du CRCHUM, affirme son directeur. «La médecine personnalisée va dans le sens de ce que nous tentons déjà de faire, soit ne plus traiter des moyennes, mais traiter des individus. Il est clair que cette médecine occupe et occupera encore longtemps une place centrale chez nous», affirme-t-il en s'empressant de préciser que, même si le génotype ne permettra pas de tout expliquer, il révélera quand même des informations fort utiles pour traiter efficacement le patient.

## Premières causes de la mortalité aux États-Unis en 2006



Source : Centers for Disease Control

## Un médicament pour tous ?

Les patients peuvent répondre différemment au même médicament.

Médicaments	Taux moyen d'efficacité
Antidépresseurs (ISRS)	62 %
Médicaments pour l'asthme	60 %
Médicaments pour le diabète	57 %
Médicaments pour l'arthrite	50 %
Médicaments pour la maladie d'Alzheimer	30 %
Médicaments pour le cancer	25 %

Source : Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff, *Clinical Trends in Molecular Medicine*, 7(5): 201-4. May 1, 2001.

### VERS UNE MÉDECINE SUR MESURE ?

Au fur et à mesure que la compréhension du rôle des biomarqueurs évoluera, leur rôle sera appelé à se préciser dans la prise en charge des maladies. Il s'en dégagera de nouvelles connaissances sur le rapport efficacité/risque des stratégies thérapeutiques qui permettront d'optimiser les prises de décisions sur le plan de la gestion des soins de santé. Le Dr Hamet souhaite que ses recherches aident à développer de nouveaux médicaments antidiabétiques en contribuant à réduire le coût des études cliniques. Il croit aussi pouvoir offrir un test de diagnostic compagnon d'ici deux ans. «Ce que la cellule pense a plus d'importance que ce que je pense : je suis un humble observateur de la nature. On ne veut pas modifier nos gènes, on veut juste mieux les connaître pour qu'ils nous indiquent les meilleures choses à faire pour éviter ou pour guérir les maladies», résume-t-il. Simple, la médecine personnalisée ? Aussi simple et complexe que l'être humain, sans doute. ■

### Polymorphisme nucléotidique simple (SNP)

Tous les humains partagent un ADN commun à 99,9 %. Le 0,1 % de différence d'une personne à l'autre s'explique par plus de trois millions de formes différentes de nucléotides à l'intérieur d'un seul noyau cellulaire. Cette impressionnante diversité de formes est qualifiée de polymorphisme nucléotidique simple (SNP). L'acronyme SNP vient de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphism*.

Il existe donc une infinité de variations possibles dans les génotypes. La recherche en médecine personnalisée perçoit ces SNP comme autant d'éléments pour constituer des biomarqueurs génétiques fiables, précis, prédictifs ou pronostiques.

### Test de diagnostic compagnon

Ces tests s'avèrent précieux pour augmenter l'efficacité et la pertinence de thérapies. Le Herceptin, un médicament efficace chez seulement 25 % des patientes atteintes de cancer du sein, n'aurait pas passé l'étape des essais cliniques s'il n'avait pu être accompagné d'un « guide génétique d'utilisation ». En septembre 1998, le test appelé HER 2 définissant le groupe susceptible de bénéficier du médicament, est devenu le premier test de diagnostic compagnon approuvé et rendu obligatoire par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis.

Il existe 12 tests de diagnostic compagnons approuvés à ce jour. Six d'entre eux sont obligatoires, les autres sont optionnels.

# Gènes x environnement patient = une équation complexe

L'explosion de connaissances sur les gènes a engendré beaucoup d'espoir au début du second millénaire et aussi un peu trop de promesses hâtives. « Plusieurs affirmaient que les tests génétiques allaient ouvrir une nouvelle ère de traitements, de découvertes et de soins, mais le nouvel âge annoncé n'est toujours pas arrivé », observe le Dr Janusz Kaczorowski, chercheur et responsable de l'axe Systèmes de soins et services au CRCHUM. Sans critiquer pour autant la vision des promoteurs de la médecine personnalisée, il est convaincu que cette approche doit incorporer davantage de soins personnalisés reflétant les caractéristiques et les préférences du patient.

➔ Par Liliane Besner

## LA PRÉVENTION À NOTRE PORTÉE : LE CAS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le Dr Kaczorowski, titulaire de la Chaire Dr Sadok Besroun en médecine familiale, plaide pour une approche équilibrée qui intègre le potentiel de prévention de plusieurs facteurs psychosociaux et environnementaux. « Nos connaissances cli-

niques et environnementales devront toujours éclairer et pondérer les futures avancées génétiques », explique-t-il.

Dans les cabinets de médecins défile quotidiennement le contingent de patients vivant avec le diabète de type 2. Même si le profil génétique peut prédisposer certaines personnes ou certaines populations à cette maladie, on ne saurait passer sous silence le fait que cette épidémie de diabète va de pair avec l'épidémie d'obésité observée dans l'ensemble des pays développés et dans plusieurs pays en développement. La consommation d'aliments à haute densité calorique et glucidique combinée à l'inactivité physique est directement responsable de la majorité des maladies chroniques qui engorgent les cliniques et les hôpitaux. « De nos jours, nous mangeons comme des rois; avant l'ère moderne, seulement 1 % de la population pouvait s'offrir de telles rations », dit le chercheur. Cette abondance, potentiellement bénéfique pour la santé, fait que trop souvent nous consommons avec excès et de manière déséquilibrée.

Cet environnement obésogène, l'alimentation et les habitudes de vie sont autant de facteurs de risque pour plusieurs maladies dans nos sociétés, dont le diabète de type 2. Tous ces facteurs sont modifiables avec des interventions économiques et sociales et des soins personnalisés qui tiennent compte du contexte particulier du patient. « Nous disposons d'un bagage de connaissances formidable pour agir de façon préventive sur tous ces facteurs de risque connus et abondamment documentés », signale le Dr Kaczorowski.

## LES BONS CONSEILS AU BON MOMENT AVEC DE BONNES INFORMATIONS DANS DES CONDITIONS OPTIMALES

Un des obstacles majeurs à la personnalisation des soins curatifs et préventifs se trouve à la porte d'entrée du système de santé. Pour diverses raisons, les médecins ne disposent pas de données sur les conditions de vie du patient, ses habitudes alimentaires ou ses antécédents médicaux et médicamenteux, autant d'éléments essentiels à une prise en charge adaptée aux caractéristiques de chacun. « Il est très difficile sinon impossible d'imaginer une médecine préventive personnalisée si le médecin n'a pas accès aisément et rapidement aux spécificités de chaque patient », note le Dr Kaczorowski.

## LA PERSONNALISATION DES SOINS

La médecine personnalisée ne peut se réduire exclusivement à sa composante génétique. Le patient présente des caractéristiques physiques uniques liées non seulement à ses gènes mais aussi à son mode de vie, à son environnement, à son alimentation, à son âge, à ses valeurs, à sa tolérance au traitement, voire à la régularité de ses consultations médicales. Pour chaque cas, le clinicien doit être en mesure de pondérer les données les plus pertinentes pour identifier les meilleurs soins et les meilleurs traitements. Voilà une facette jumelle indispensable à la médecine personnalisée. ■



Dr Janusz Kaczorowski

« Nous disposons d'un bagage de connaissances formidable pour agir de façon préventive sur tous ces facteurs de risque connus et abondamment documentés »

## L'immunologie et la génétique aux trousseaux du SIDA

Dans le monde, plus de 33 millions de personnes sont affectées par le VIH-SIDA. Les trois quarts d'entre elles vivent dans les pays en développement, où le virus affecte les femmes six fois sur dix. Plus de deux millions d'enfants sont infectés et ce nombre est en croissance : 430 000 nouveau-nés s'ajoutent annuellement à ce funeste registre. Le Dr Michel Roger, microbiologiste-infectiologue et chercheur au CRCHUM, met à profit ses connaissances en infectiologie, génétique et immunologie pour étudier ce virus récalcitrant à partir de données tirées de ses projets au Canada et en Afrique (au Bénin et au Zimbabwe).

➔ Par Liliane Besner

### LA RUSE DU CHEVAL DE TROIE

Dans son laboratoire d'immunogénétique au CRCHUM, le Dr Roger étudie les gènes qui régulent la réponse immunitaire. Il cherche à comprendre comment les facteurs génétiques et les cellules immunitaires contribuent à la susceptibilité au VIH transmis sexuellement. Au cours des cinq dernières années, il a identifié un groupe de travailleuses du sexe à Cotonou (Bénin) qui demeurent « résistantes » au microbe viral malgré plus de quatre ans de prostitution active et d'exposition au VIH. Il a fait un constat à première vue surprenant : les femmes immunisées naturellement sont celles qui semblent présenter une réponse immunitaire (inflammatoire) dans le vagin très faible.

Paradoxe? «Oui et non», répond le chercheur. Quand un virus se pointe, le système immunitaire déclenche l'alerte sur-le-champ. Au niveau des muqueuses comme le vagin, les cellules dendritiques orchestrent l'attaque et déclenchent une réponse inflammatoire (cytokines et chémokines) pour attirer les cellules immunitaires de défense sur place afin d'anéantir l'ennemi. Or, dans le cas du VIH, ce sont précisément ces cellules de défense dont se sert le virus pour s'infiltrer dans l'organisme. « Le très rusé VIH utilise la stratégie du cheval de Troie pour tromper la proie qu'il veut envahir », explique le Dr Roger. Ainsi, moins les femmes produisent de cellules immunitaires au site d'exposition, moins il y a de cellules-hôtes disponibles pour le virus, d'où leur résistance. De plus, en étudiant les réponses immunitaires dans le sang et dans le vagin de ces femmes du Bénin, il a constaté que la réponse immunitaire dirigée contre le VIH au niveau de la muqueuse vaginale diffère de celle observée dans le sang d'une même femme. Ces observations confirment la nécessité d'envisager un futur vaccin ou un microbicide par voie mu-



Dr Michel Roger

cosale (vaginale ou nasale) plutôt que par voie sanguine traditionnelle afin de moduler la réponse immunitaire locale pour bloquer l'entrée du virus.

### LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Le Dr Roger mène aussi des recherches au Zimbabwe sur la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Le tiers des transmissions se fait en cours de grossesse et le reste se produit à l'accouchement ou durant l'allaitement. Le taux de transmission oscille globalement entre 25 % et 45 %. Au cours des 10 dernières années, le chercheur a étudié les facteurs génétiques associés à la transmission du virus dans une cohorte de plus de 14 000 mères-enfants. Il a réussi à identifier plusieurs facteurs génétiques associés à l'augmentation des risques de transmission

verticale (mère-enfant) du VIH et, en particulier, les gènes HLA (antigènes des leucocytes humains) qui produisent des molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire et DC-SIGN/DC-SIGNR qui produisent des récepteurs pour le VIH à la surface des cellules.

### DES TESTS UTILES POUR PERSONNALISER LES TRAITEMENTS

Une meilleure connaissance des facteurs génétiques qui déterminent une susceptibilité accrue au VIH devrait permettre de cibler plus adéquatement les stratégies de dépistage et de prévention à mettre en œuvre pour contrer ce fléau. En effet, les connaissances issues du laboratoire d'immunogénétique du Dr Roger ont des incidences concrètes sur le plan de la pharmacogénétique, car elles ont contribué à développer un test de génotypage de la résistance au VIH, disponible pour les patients et les médecins du Québec depuis 2001. De plus, en collaboration avec des chercheurs australiens, le Dr Roger a élaboré un test qui permet de détecter les réactions adverses possibles à l'abacavir, un antirétroviral utilisé en première ligne pour le traitement du VIH : les porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 ont 95 % de risque de faire une réaction d'hypersensibilité à ce médicament, tandis que les personnes non porteuses de cet allèle ont seulement 5 % de probabilité d'effet adverse.

Les connaissances issues du laboratoire d'immunogénétique du Dr Roger ont des incidences concrètes sur le plan de la pharmacogénétique, car elles ont contribué à développer un test de génotypage de la résistance au VIH.

Ces tests sont de plus en plus courants en clinique, dans des domaines très différents. Le Dr Roger a notamment travaillé au développement d'un test pour les patients vivant avec l'hépatite C. Ce test permet de prédire la réponse de ces patients à l'interféron, un traitement très coûteux et très long, qui entraîne des effets secondaires importants. Ce test pronostique compagnon permet d'éviter des coûts et des traitements inutiles en réservant les traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier. Voilà d'autres retombées de la contribution de la génétique à la clinique, d'autres jalons issus de l'univers polyvalent de la médecine personnalisée. ■

# Vers une révolution dans le diagnostic et le traitement du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire arrive au cinquième rang des causes de mortalité reliées au cancer en Occident. En 2011, environ 2 600 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Canada. Sournis et silencieux, ce cancer se développe souvent avec des symptômes plutôt vagues et non spécifiques. Plus de 70 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade déjà avancé et, bien que les femmes puissent vivre plus longtemps avec cette maladie, on ne constate aucun progrès dans le taux global de survie.

➔ Par Liliane Besner

Une vaste initiative pancanadienne subventionnée par l'Institut de recherche Terry-Fox et le Partenariat canadien contre le cancer ouvre la voie à de nouvelles façons de diagnostiquer et de traiter cet ennemi récalcitrant.

Pilotée conjointement par les D<sup>res</sup> Anne-Marie Mes-Masson et Diane Provencher, du CRCHUM, et le Dr David Huntsman, du BC Cancer Society, cette initiative identifiera de nouveaux indicateurs fiables (biomarqueurs) pour mieux déterminer le meilleur traitement selon le type de cancer et ainsi améliorer le résultat et la qualité de vie de la patiente. Ce projet regroupe 35 des meilleurs chercheurs et cliniciens du Canada afin de mettre sur pied un réseau partagé de banques de tissus humains provenant des échantillons de patientes. L'idée derrière ce réseau est d'accélérer le rythme de la recherche et des progrès thérapeutiques en mettant en commun des ressources et des expertises, en vue de transférer aux cliniciens de nouveaux outils pour faciliter la prise de décision.

## RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS

Les cliniciens qualifient le cancer de l'ovaire de maladie chronique, puisqu'il est sans cure connue. Au cours des 50 dernières années, le décès a pu être repoussé de quelques années, sans plus. Le tiers des cancers résiste aux traitements standards de première intention – une combinaison de chirurgie et de chimiothérapie (platine/taxane) – et ces patientes n'en tirent aucun bénéfice. Le défi est donc d'identifier les patientes qui ne sont pas susceptibles de répondre à ces traitements et de les diriger vers d'autres types de thérapies.

## UN CANCER, SIX FORMES DIFFÉRENTES

Le cancer de l'ovaire peut varier d'une femme à l'autre. La diversité de réponses thérapeutiques a mené les chercheurs à identifier six sous-types différents de cette maladie. De plus, chacun des carcinomes peut présenter un degré variable de malignité et d'étendue dans la région pelvienne en fonction du stade où il a été diagnostiqué. En prime, il est susceptible de réagir différemment à un traitement donné. Voilà beaucoup de combinaisons possibles de maladies et de trai-



D<sup>re</sup> Anne-Marie Mes-Masson

tements. D'où l'importance de les catégoriser avec certitude. « Tant et aussi longtemps qu'un seul traitement était disponible, la nécessité de stratifier les cancers des patientes ne se posait pas. Or, avec l'introduction sans cesse de nouvelles thérapies, nous devons trouver des outils qui pourront nous aider à optimiser l'adéquation entre la patiente et le meilleur traitement pour sa maladie », explique la D<sup>re</sup> Mes-Masson.

## VERS UNE MÉDECINE INDIVIDUALISÉE

Cette initiative vise la validation de biomarqueurs, afin de permettre le développement d'outils diagnostiques fiables et pouvant prédire avec exactitude la réponse au traitement, pour pouvoir proposer la thérapie appropriée au sous-type et au stade du cancer. Ce faisant, l'ère d'un traitement unique pour toutes les patientes et des interventions inutiles prendra fin. Le traitement sur mesure ouvre la voie à la médecine individualisée. « Il n'y a pas encore de recette magique pour chaque cas de cancer, même si c'est le rêve de la médecine personnalisée, mais tous les chercheurs et cliniciens visent cet idéal », dit la D<sup>re</sup> Mes-Masson.

## VERS UN NOUVEAU MODÈLE DE RECHERCHE

La collaboration est essentielle dans cette quête aux traitements personnalisés. Ainsi, cette initiative a incité les chercheurs et les cliniciens à unir leurs forces comme jamais auparavant. La première phase de la recherche a représenté un défi colossal : celui de jeter les bases d'une collaboration solide entre neuf centres de recherche dans autant de villes du Canada. La première étape – la mise sur pied d'un dépositaire mettant en lien diverses banques de tissus contenant des échantillons de haute qualité – a été franchie avec succès. De plus, la communauté de cliniciens, de chercheurs et de pathologistes a dû accepter le

partage de la propriété intellectuelle et de la notoriété des résultats de ce projet, un point très sensible dans la communauté scientifique. Cette unanimité représente un changement de perspective radical : « Je pense que ce travail d'équipe est un modèle pour l'avenir, car il change la façon de faire de la science; avant, on travaillait en solo, chacun pour soi, mais ce n'est plus possible maintenant », constate la D<sup>re</sup> Mes-Masson.

Bien que sans précédent et allant à l'encontre des façons de faire traditionnelles, cette approche altruiste est de plus en plus acceptée par les chercheurs et les cliniciens. À la lumière du succès organisationnel qu'a connu le projet à ce jour, la D<sup>re</sup> Mes-Masson est optimiste et tient à rappeler l'apport des patientes : « Tout ce travail est possible grâce aux ex-patientes qui nous ont fait confiance en nous permettant d'utiliser leurs données à des fins de recherche; si elles étaient là aujourd'hui, elles seraient sûrement très fières de voir les efforts que nous déployons afin de mieux traiter les futures patientes atteintes de ce cancer au Canada et partout dans le monde. » ■

## Les sinusites chroniques ne sont pas toutes pareilles

Au Canada, en 2008, la sinusite chronique a été responsable de 1,4 million de consultations médicales. Cette infection récurrente des sinus affecte de 6 % à 13 % de la population.

Définie comme une inflammation des sinus durant au-delà de quatre semaines, cette maladie entraîne des effets sur la qualité de vie des patients, impuissants devant ses symptômes.

La solution pourrait toutefois venir de l'équipe du Dr Martin Desrosiers, directeur du Groupe de recherche en rhinosinusite chronique du CRCHUM.

➔ Par Liliane Besner

Bien que les études montrent que les sinusites ont des symptômes très différents d'un patient à l'autre, elles ont jusqu'ici toujours été traitées de façon identique. Rechercher des thérapies mieux ciblées est donc primordial.

### DÉBUSQUER LE PROFIL SPÉCIFIQUE DE L'INFECTION

La sinusite chronique résulte d'une inflammation persistante de la muqueuse nasale et des sinus, colonisée par des bactéries infectieuses. La muqueuse enflammée s'épaissit, obstruant les sinus et créant ainsi un réservoir de bactéries. Parfois, la muqueuse s'hypertrophie et déborde du sinus, formant des masses grisâtres visibles dans le nez, les polypes. La polypose est l'unique symptôme qui permettait jusqu'à aujourd'hui de différencier les formes de sinusite chronique afin de décider du traitement. Le patient est alors traité à répétition avec des combinaisons d'antibiotiques et/ou avec des corticostéroïdes. Lorsque ces traitements intensifs échouent, on a recours à la chirurgie. Malheureusement, celle-ci ne règle pas toujours les problèmes de façon définitive. « Je reçois dans mon bureau des patients désespérés, multi-médicamentés et multi-opérés. Ce que l'on tente de faire ici, c'est d'étayer le profil spécifique de leur infection pour cibler sélectivement un traitement qui puisse leur apporter un soulagement réel », explique le Dr Desrosiers, qui présente avec humour la clinique de sinusites chroniques du CHUM comme « le dernier recours des malaimés des sinus. »

### RESTAURER PLUTÔT QUE DÉTRUIRE ?

Au cours des sept dernières années de recherche, l'équipe du Dr Desrosiers a découvert que le type de sinusite chronique dépend de la relation entre le microenvironnement bactérien propre à chaque patient et ses réponses immunitaires. Les recherches ont permis de montrer que l'inflammation diffère d'un individu à l'autre. Une telle différence introduit l'hypothèse selon laquelle les différentes sinusites auraient des causes différentes. Cela ouvre la voie à de futurs traitements ciblés, selon des facteurs à identi-

fier. Par exemple, dans les cas où l'inflammation est importante, on cherche à mettre au point des solutions de rechange au traitement anti-inflammatoire conventionnel à la cortisone. Dans les cas où l'inflammation est moindre, on explore des traitements probiotiques prometteurs. Plutôt que de détruire les bactéries infectieuses avec des antibiotiques, on vise plutôt à restaurer la flore bactérienne des bactéries utiles. L'enjeu est de taille, puisque 15 % de tous les antibiotiques consommés sont dus à la sinusite chronique. La recherche a détecté une cinquantaine de bactéries présentes dans la muqueuse nasale, formant un véritable écosystème. « Ce sont peut-être les bonnes bactéries dont il faut restaurer l'équilibre naturel, plutôt que d'essayer seulement de détruire les mauvaises avec des antibiotiques », dit le Dr Desrosiers.

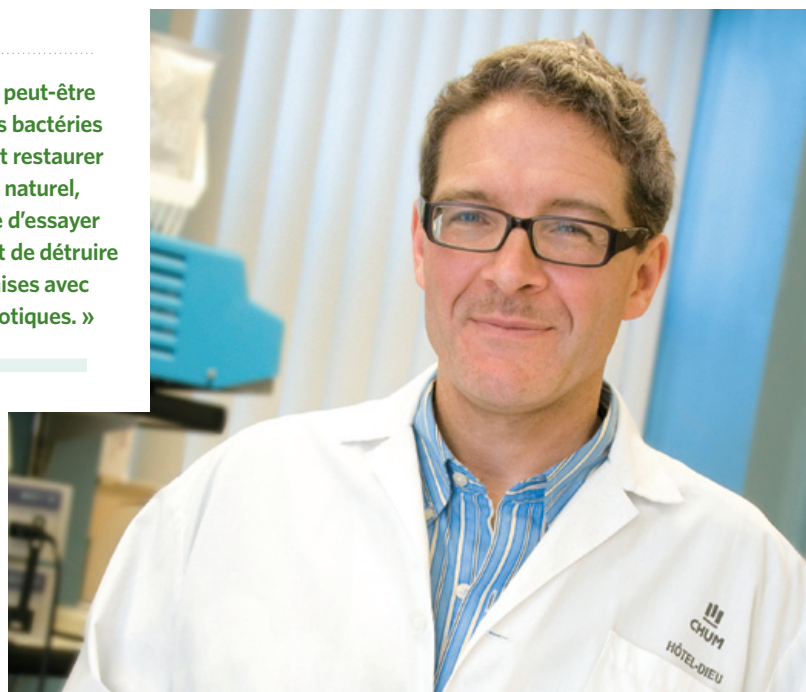
### VERS UNE SIGNATURE PERSONNALISÉE ?

Toutes ces recherches menées *in vivo* et *in vitro* contribueront peut-être à changer radicalement

les traitements conventionnels. L'objectif est de développer des biomarqueurs afin de mettre au point une signature moléculaire établissant le profil spécifique de la pathologie en cause. Cela permettrait d'offrir de nouveaux traitements adaptés au sous-type de sinusite chronique présenté par chacun des patients. « La médecine personnalisée fera son entrée dans les cabinets d'oto-rhino-laryngologie de l'avenir », affirme le Dr Desrosiers.

« La sinusite chronique est une pathologie qui demeure mystérieuse et les chercheurs ont des défis passionnants devant eux, car le potentiel d'avancées réelles sur le plan clinique est fabuleux », conclut Dr Desrosiers, particulièrement fier de la collaboration du CHUM avec une équipe chinoise de l'hôpital Tongren, de Beijing en Chine. Il est aussi reconnaissant envers l'appui indéfectible de la Fondation Antoine-Turmel à ses projets dédiés à une maladie aussi incommode que répandue. ■

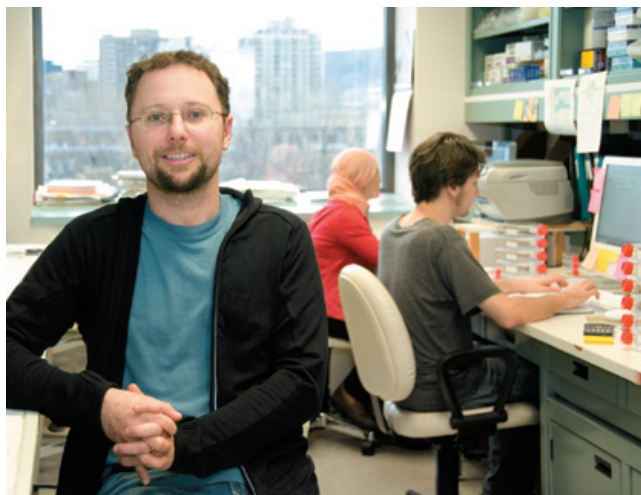
« Ce sont peut-être les bonnes bactéries dont il faut restaurer l'équilibre naturel, plutôt que d'essayer seulement de détruire les mauvaises avec des antibiotiques. »



Dr Martin Desrosiers

# Vers une réduction de la toxicité des traitements du cancer du col de l'utérus ?

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin le plus fréquent dans le monde, après le cancer du sein. Il présente la particularité de toucher des femmes encore jeunes, dès la quarantaine. Comme il se développe lentement, il peut heureusement être dépisté tôt, au stade de pré-cancer, par un test Pap de routine; le traitement par chirurgie est un succès dans la majorité de ces cas.



Dr Francis Rodier

➔ Par Liliane Besner

Certains pré-cancers évoluent toutefois à des stades avancés, nécessitant des traitements de radiothérapie et/ou de chimiothérapie dont les effets secondaires peuvent être mortels. D'où la détermination du Dr Francis Rodier, chercheur au CRCHUM, axe Cancer, de développer une méthode de dépistage plus efficace et une approche thérapeutique novatrice ciblée sur les seules cellules cancéreuses. Il en résulterait une intervention plus efficace et moins agressive avec moins d'effets indésirables.

## DÉPISTER LES CELLULES CANCÉREUSES

Dans la quasi-totalité des cas, le cancer du col de l'utérus se développe en raison d'une infection persistante des virus du papillome humain (VPH), une infection transmise sexuellement (ITS) aussi répandue que sournoise car elle ne présente aucun symptôme. Bien que la plupart des gens ignorent en être infectés, le VPH fabrique des protéines susceptibles d'engendrer des tumeurs, les oncoprotéines E6 et E7. Celles-ci causent l'altération de gènes, ce qui favorise le développement du cancer dans les cellules-hôtes du col de l'utérus.

La chirurgie est actuellement le traitement de première intention pour ce cancer : on procède à une hystérectomie au cours de laquelle on effectue des prélèvements de ganglions sentinelles, qui sont ensuite analysés par histologie et imagerie médicale pour confirmer la présence ou non de métastases. Or, cette approche n'est pas toujours rigoureusement fiable et la chirurgie

n'a aucun effet direct sur les métastases. Face à ce problème, le Dr Francis Rodier et sa collègue la Dre Vanessa Samouelian du CHUM travaillent sur l'identification de biomarqueurs pour pouvoir détecter directement les métastases au niveau moléculaire. «La mise au point de cette technique devrait nous permettre de détecter la présence ou non de métastases lors de l'intervention chirurgicale», note le Dr Rodier. De cette manière, seuls les ganglions seront prélevés, ce qui éviterait une hystérectomie lorsqu'une métastase est dépistée. Cette percée serait

déjà remarquable, mais le Dr Rodier a d'autres projets sous microscope.

## CIBLER LES CELLULES INDÉSIRABLES

La radiothérapie, associée ou non à la chimiothérapie, est le seul traitement recommandé pour les cas de cancers du col avec métastases. En raffinant l'étude des oncogènes viraux E6 et E7 à l'aide de modèles cellulaires, les travaux du Dr Rodier, menés en collaboration avec le département de radiologie, radio-oncologie et de médecine nucléaire du CHUM, visent à identifier des composés chimiques qui sensibilisent à la radiation seulement les cellules exprimant ces gènes responsables du cancer du col de l'utérus en épargnant les tissus sains. Actuellement, les sels de platine utilisés en synergie avec la radiothérapie sont très toxiques pour les systèmes digestif, auditif, neurologique et hématologique, tout comme la radiothérapie, puisque toutes

les cellules qui se trouvent sur la trajectoire du faisceau de rayonnement sont irradiées : les cellules saines comme les cellules cancéreuses. Le rein est particulièrement affecté, entre autres, bien qu'il ne soit aucunement en cause dans le cancer.

Si le Dr Rodier arrivait à identifier un composé qui permette de mieux cibler la radiation, il serait possible d'en réduire significativement les doses et les effets secondaires, tout en augmentant l'efficacité du traitement. Le taux de récurrence du cancer du col de l'utérus diagnostiqué à un stade avancé est de 20 % en raison de la persistance des cellules cancéreuses. Avec un traitement plus ciblé, on estime que les effets secondaires seront réduits et que le taux de récurrence pourrait chuter considérablement après la thérapie primaire.

## RETOMBÉES POUR CERTAINS CANCERS ORAUX

Le fruit de ces recherches pourrait bénéficier aussi aux patients atteints de cancers oraux (bouche, pharynx ou voies nasales). Ces cancers sont liés à la présence du VPH dans 20 % à 50 % des cas. Si l'on arrivait à trouver des biomarqueurs permettant de détecter la présence de métastases tout en ciblant plus finement la radiosensibilité des cellules malignes, on pourrait arriver à réduire considérablement les effets secondaires, qui sont encore plus graves dans cette zone critique.

«En ciblant davantage, on pourrait mieux prévoir les effets secondaires et laisser au patient le choix de la zone de traitement, dit le Dr Rodier. Ainsi, la thérapie serait non seulement plus ciblée et plus efficace, mais elle serait plus personnalisée en favorisant l'appropriation du traitement par le patient.» ■

## EXCELLENCE ■ INNOVATION ■ VALORISATION

Recherche CRCHUM est publié trois fois par année par le

CRCHUM — Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Rédacteur en chef : Richard Ashby ■ Réalisation graphique : Production multimédia du CHUM

Photographies : Production multimédia du CHUM

Rédaction : Stéphanie Altamirano, Liliane Besner, Francine Cartier, Mireille Chalifour, Kathe Lieber

Abonnement gratuit (copie papier et/ou PDF) : info.cr.chum@ssss.gouv.qc.ca

Correspondance Recherche CRCHUM, Bureau d'aide à la recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 8-113, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal (Québec) Canada H2W 1T7

Dépôt légal 2009 ■ Bibliothèque nationale du Québec ■ Bibliothèque nationale du Canada ■ ISSN 1918-5936  
Reproduction autorisée avec mention obligatoire de la source.

www.crchum.qc.ca