



La génomique marque-t-elle l'avènement de la médecine personnalisée?

L'annonce de la fin du Projet du génome humain, complété et publié il y a 10 ans, avait soulevé à l'époque énormément d'enthousiasme, d'attentes et d'espoir. La réussite du séquençage intégral d'un génome humain était en soi un tour de force. La question à se poser était alors la suivante : cette gigantesque quantité d'information pourrait-elle aider les médecins à personnaliser leur pratique en fonction de chaque patient, de telle sorte qu'on puisse éventuellement prédire, contrôler ou même guérir des maladies telles que le cancer?

Certaines personnes en doutent encore. Ce scepticisme s'explique entre autres par le fait qu'il en coûterait, à un individu moyen, quelque 30 millions de dollars pour faire séquencer son propre génome! D'où l'ardent désir, tant chez les chercheurs que dans la population en général, de trouver des moyens moins coûteux et plus rapides d'effectuer le séquençage complet de génomes.

De fait, plusieurs prix d'envergure ont été créés afin de motiver les scientifiques à relever ce défi fort complexe. Le prix Archon X¹ pour la génomique offre actuellement la somme de 10 millions de dollars à la première équipe de chercheurs qui arrivera à séquencer 100 génomes humains en 10 jours.

« Nous pouvons maintenant discuter de projets de recherche qu'on aurait qualifiés de délirants il y a deux ans. »

Quoi qu'en pensent les sceptiques, d'immenses progrès ont été réalisés et la génomique laisse entrevoir des perspectives très prometteuses dans le domaine du cancer. Par le passé, la classification diagnostique d'un cancer était basée sur l'organe touché ou le site de la tumeur, par exemple le foie, le poumon ou le sang. Mais aujourd'hui, grâce à la génomique, plusieurs formes de cancer peuvent être caractérisées par leur profil moléculaire. Ces caractéristiques aident à savoir avec quelle rapidité le cancer risque de se propager ou comment il pourrait réagir à des traitements spécifiques.

Les scientifiques ont encore beaucoup à apprendre sur le fonctionnement des cellules de même que sur leurs modes d'interaction entre elles et avec leur environnement. Cette information est

¹ <http://genomics.xprize.org/>

d'une importance capitale si nous voulons comprendre comment nos gènes nous permettent de demeurer en santé, nous prédisposent à certaines maladies ou, encore, peuvent fournir des indications sur votre éventuelle réaction à un traitement particulier.

Le Projet du génome humain (PGH) a-t-il donné les résultats escomptés?

« Lorsque le projet a été publié, les gens ont dit que "cela changerait tout" », raconte le D^r Huntsman. « Et effectivement cela a tout changé, mais il était simplement impossible à l'époque de prédire comment les choses changeraient. »

« Le PGH nous a fourni une carte ou un atlas enrichi à l'intérieur duquel tous nos voyages d'exploration ont lieu désormais. Tous les projets auxquels nous participons actuellement découlent du PGH – des études sur la prévention du cancer à l'identification des facteurs de risque de la maladie, en passant par l'élaboration de nouveaux médicaments et biomarqueurs prédictifs. Le PGH a eu d'immenses répercussions sur toute cette recherche. »

Quelles ont été les conséquences pour les patients?

« Lorsqu'on finit par apporter des modifications aux soins », déclare le D^r Huntsman, « tellement d'étapes les séparent du PGH qu'il est difficile d'établir un lien direct de cause à effet. Si on ne devait fournir qu'un seul exemple, les nouveaux traitements les plus prometteurs des carcinomes mammaires et ovariens sont les inhibiteurs de Parp [qui ciblent généralement des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2] et l'initiative du PGH a grandement contribué au développement de ces traitements. »

séquençage du génome humain. Cette accalmie semble chose du passé. Au cours des dernières années, on a assisté au véritable décollage de la génomique et les découvertes se succèdent désormais à une vitesse supersonique. « Nous pouvons maintenant discuter de projets de recherche qu'on aurait qualifiés de délirants il y a deux ans, comme le séquençage

Maintenant que les chercheurs ont cartographié et séquencé chaque gène, ils sont mieux outillés pour repérer les gènes « anormaux » – ceux qui pourraient être à l'origine du cancer ou d'autres problèmes de santé.

Et tout porte à croire que l'avenir de la médecine repose sur des approches d'ordre génétique, qui aideront à mettre au point des traitements mieux conçus contre des maladies comme le cancer, et à réduire le risque qu'elles se développent dès le départ.

Séquençage nouvelle génération



Dr David Huntsman (Source : Archives du Vancouver Sun)

Le D^r David Huntsman dirige le Centre de génomique translationnelle et appliquée de l'Agence du cancer de la Colombie-Britannique à Vancouver. Il note qu'il y a eu « une certaine accalmie après la période de turbulence initiale » lorsqu'on a effectué le premier

« Les possibilités qu'ouvre la génomique sont telles (...) qu'il est d'après moi de notre devoir d'aller dans cette direction. »

de génomes complets de cancers multiples dans le cadre d'essais cliniques, ce qui devrait conduire à l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs », déclare-t-il.

Cette récente accélération réside dans l'avènement du « séquençage nouvelle génération » (lire l'article plus haut intitulé *Génomique 101*). « Depuis deux ou trois ans, la technologie a radicalement changé », affirme le D^r Huntsman. « Plusieurs plateformes technologiques du séquençage nouvelle génération sont de plus en plus accessibles, ce qui transformera du tout au tout non seulement la manière dont nous effectuons la recherche, mais aussi la façon dont nous pratiquons la médecine. »

Orientations et dilemmes à venir en génomique

La pratique de la médecine est appelée à se transformer radicalement dans l'avenir – on peut même imaginer qu'un jour, les patients pourraient bien se présenter au cabinet de leurs médecins avec la séquence de leur génome chargée dans un iPod.

Mais même si cela était possible dès aujourd'hui, les médecins ne sauraient que faire de toute cette information – comment l'interpréter et comment gérer toutes les considérations éthiques qu'elle soulève.

« Il s'agit de renseignements des plus personnels et les risques d'utilisation à mauvais escient sont nombreux », précise le D^r Huntsman. La mise au point de traitements spécifiques basés sur un certain profil génétique pourrait

« Il appartient aux citoyens de décider s'ils veulent que la médecine évolue dans ce sens. »

améliorer grandement la prise en charge de maladies chez des groupes précis de la population; cependant, cela voudrait également dire que tout le monde ne bénéficie pas des mêmes options thérapeutiques. Cela pourrait aussi entraîner une forme de discrimination, que ce soit en milieu de travail, de la part des assureurs ou autrement, à l'égard des personnes ayant des prédispositions génétiques à une maladie. « Avant que ce genre d'approche devienne la norme, il faudra un débat public : il appartient aux citoyens de décider s'ils veulent que la médecine évolue dans ce sens », ajoute-t-il.

La médecine personnalisée?

L'avènement de la « médecine personnalisée » ouvre sans contredit des perspectives emballantes pour les personnes atteintes de cancer. Plus nous sommes capables de catégoriser ces patients de manière hautement sophistiquée, plus nous pouvons leur proposer des traitements créés spécifiquement pour la forme de la maladie qui les touche. Les personnes qui réagissent à un médicament pourront en bénéficier et celles qui n'y répondent pas n'auront pas à en subir inutilement les effets secondaires.

« Un jour, les patients pourraient bien se présenter au cabinet de leurs médecins avec la séquence de leur génome chargée dans un iPod. »

L'appellation de « médecine personnalisée » commence toutefois à se raffiner en ce que les chercheurs parlent désormais



d'avantage en termes de groupes ou de stratification des soins. « Pour décrire les progrès accomplis en matière de soins du cancer, on fait souvent référence à un mouvement le long d'un continuum où on trouve à une extrémité une approche générique de la lutte contre le cancer et à l'autre, une approche individualisée. Cela peut sans doute bien décrire certains aspects de la problématique comme l'identification des individus présentant un risque de certains cancers de beaucoup supérieur. Par contre, le plus probable serait que les soins du cancer, plutôt que de devenir entièrement individualisés, soient de plus en plus stratifiés et que la génomique nous fournisse les outils qui serviront à cette stratification », selon le D^r Huntsman.

Repenser les solutions, ici même au Canada

L'autre obstacle à surmonter dans le développement de la génomique, selon le D^r Huntsman, c'est qu'il faudra assurer l'évolution du système actuel de mise à l'essai de nouveaux médicaments et traitements contre le cancer afin qu'il soit adapté aux nouvelles connaissances et technologies. « Si vous envisagez d'utiliser un nouveau plan thérapeutique, vous devez d'abord le mettre à l'épreuve dans le cadre d'un essai clinique; mais si on individualise les soins du cancer ou si on crée de tout petits groupes de patients qui seront traités de manière semblable, le modèle actuel d'essai clinique avec d'immenses cohortes de participants en phase III ne peut pas répondre aux besoins. Il faut donc non seulement repenser de nouvelles solutions, mais aussi voir comment vérifier nos hypothèses. »

« Le milieu canadien de la recherche sur le cancer est plutôt restreint et collégial; tout le monde se connaît bien. »

pour faire progresser cette discipline naissante et prometteuse. « Le milieu canadien de la recherche sur le cancer est plutôt restreint et collégial; tout le monde se connaît bien. Nous avons là un excellent contexte pour unir nos efforts afin d'harmoniser des plateformes pouvant déboucher rapidement sur des essais

Le rôle de la Société canadienne du cancer

La Société canadienne du cancer possède une longue tradition de financement de la recherche fondamentale, grâce à laquelle nous sommes maintenant à l'aube de l'ère de la génomique.

Nous avons apporté une contribution notable à cette discipline en rapide évolution, et nous sommes bien positionnés pour continuer sur cette lancée dans les années à venir.

« La Société a grandement contribué à des projets qui ont mené à une plus grande stratification de la lutte contre le cancer, que ce soit pour la réduction des risques, le dépistage précoce ou le traitement. Souvent, les fonds requis pour les projets de génomique à grande échelle dépassent les sommes normalement accordées en subventions par la Société, car la recherche en génomique peut s'avérer très coûteuse. La Société a toutefois constitué un comité sur la génomique du cancer [présidé par le D^r Huntsman] et nous avons eu le plaisir de subventionner plusieurs projets de génomique portant sur des questions spécifiquement liées au cancer », déclare le D^r Huntsman.

« J'ai hâte de travailler en étroite collaboration avec la Société afin que cette dernière, forte de ses solides antécédents en recherche translationnelle, puisse devenir un acteur de premier plan dans le développement de la génomique du cancer sur la scène scientifique canadienne. »

cliniques en génomique, ce qui permettra de stratifier davantage les traitements et dans certains cas, qui sait, d'individualiser les soins. »

« Les possibilités qu'ouvre la génomique sont telles, que ce soit pour améliorer le pronostic, réduire le nombre de cas de cancer ou éviter d'exposer les gens aux effets secondaires d'une intervention s'ils n'en tirent aucun bénéfice, qu'il est d'après moi de notre devoir d'aller dans cette direction. »

La Société canadienne du cancer subventionne actuellement plusieurs projets de génomique prometteurs. Par exemple :

- Le [D^r Michael Taylor](#) tente de mieux comprendre la génétique et l'épigénétique moléculaires du médulloblastome et de l'épendymome, deux des **tumeurs cérébrales malignes** chez l'enfant les plus courantes, afin de mettre au point de meilleurs traitements.
- Le [D^r Steven Jones](#) mène un projet sur le séquençage et l'analyse génomiques afin de caractériser, pour la première fois, les modifications moléculaires sous-jacentes au **cancer de la thyroïde**.
- Le [D^r Wan Lam](#) étudie les gènes et les mutations génétiques impliqués dans le développement du **cancer du poumon** chez les personnes n'ayant jamais fumé – un groupe qui représente une proportion de plus en plus grande de patients atteints du cancer du poumon.