Vers une prescription individualisée des traitements anticancéreux

To a distinctive prescription of anticancer treatments

J. Robert

© Springer-Verlag France 2011

Peut-on améliorer la prise en charge des patients cancéreux en la personnalisant ? La pharmacogénétique apporte avec elle l'espoir de prescriptions individualisées des médicaments, en particulier des chimiothérapies anticancéreuses. Les variations polymorphiques de la séquence de l'ADN sont à l'origine de différences parfois considérables d'efficacité et surtout de toxicité des médicaments anticancéreux. On sait, par exemple, que la présence de sept répétitions du motif TA, au lieu de six, dans le promoteur du gène d'une enzyme de détoxification de l'irinotécan, l'UGT1A1, s'accompagne d'un risque plus élevé de toxicité hématologique et intestinale de ce médicament [1]. Un autre exemple connu est celui des variants du cytochrome 2D6, enzyme capable d'activer le tamoxifène utilisé dans le traitement du cancer du sein : les patientes ayant un génotype associé à une faible activité de l'enzyme ont un risque de récurrence métastatique plus élevé que les patientes présentant le génotype le plus fréquent [1].

Les polymorphismes génétiques sont des variations fréquentes de la séquence de l'ADN qui n'ont généralement que des effets mineurs ; ce sont les polymorphismes génétiques qui nous différencient les uns des autres et qui sont responsables de la couleur des yeux et de la peau, de la longueur du nez ou de la tendance à la calvitie. Mais, ils sont aussi parfois associés à des modifications du risque de survenue de certaines maladies, comme le diabète ou le cancer, ou à des différences dans les effets des médicaments, comme nous l'avons vu dans les exemples précédents. La distribution des polymorphismes varie dans les diverses populations du globe : on peut citer l'exemple de l'isoniazide, un antituberculeux utilisé dès la fin de la Seconde Guerre mondiale qui entraîne une toxicité neurologique beaucoup plus fréquente chez les Européens que chez les Asiatiques ; cela est lié à une différence de fréquence de variants polymorphiques associés à une faible activité de la N-acétyltransférase 2 [2].

La prise en compte des polymorphismes dans le choix des traitements à prescrire n'est pas encore passée en routine, et seules quelques recommandations ont été élaborées. Mais, d'ores et déjà, les laboratoires développent des recherches rétrospectives, puis prospectives, afin de valider les observations multiples, dont celles rapportées ci-dessus. Le temps viendra, sans doute plus vite qu'on ne le pense, où il sera nécessaire de rechercher la présence d'un génotype précis avant de prescrire un médicament. Est-il possible d'aller plus vite, et de mettre en place une stratégie qui prescrirait un médicament en fonction de la fréquence attendue d'un polymorphisme dans une population donnée ? La question a été posée, et une réponse a été apportée aux États-Unis en réservant la prescription d'un antihypertenseur aux Afro-Américains, qui statistiquement répondent mieux à ce médicament en raison de la fréquence différente d'un polymorphisme d'ailleurs non identifié avec précision [3].

Cette solution n'est pas satisfaisante. À l'heure où l'on souhaite individualiser les traitements, ne se fonder que sur une origine ethnique est une erreur. Si l'on veut tirer profit de la somme de connaissances apportées par la pharmacogénétique, il faut aller jusqu'au bout du raisonnement et utiliser toutes les ressources qu'elle offre. Un individu n'est pas la somme statistique des polymorphismes de son génome, et un traitement qui serait prescrit sur la base d'une simple probabilité d'existence d'une variation génétique dans une population serait mal prescrit : les risques d'inefficacité ou de toxicité ne seraient pas vraiment modifiés. Il ne doit pas exister de médecine « ethnique », mais une médecine prenant en compte l'individu dans sa globalité, avec une modulation éventuelle en fonction de marqueurs bien caractérisés : marqueurs anthropométriques (taille, poids, obésité éventuelle), marqueurs physiologiques (insuffisances fonctionnelles diverses, par exemple), marqueurs génétiques (polymorphismes).

La diversité génétique de l'espèce humaine est trop grande (songeons que notre génome abrite sans doute 10 000 000 de *single nucleotide polymorphisms*, soit 0,3 % de sa séquence !) pour que l'on puisse prendre des raccourcis

J. Robert (✉)
Université de Bordeaux-II, institut Bergonié,
229, cours de l'Argonne, F-33076 Bordeaux, France
e-mail : Robert@bergonie.org

fondés sur une classification ethnique forcément imprécise. Il faut rappeler que les Africains de l'Ouest (Sénégal) sont génétiquement plus proches des Caucasiens que les Africains de l'Est (Éthiopie). Une médecine qui ignorerait ce fait et prescrirait sans discernement en croyant respecter la diversité humaine sans vraiment le faire serait une médecine approximative. Je conclurai en citant un *Éditorial* paru dans *Science* en 2005 [4] : « *allelic frequencies vary between any selected human groups — to assume that those variations reflect “racial categories” is unwarranted* ».

Références

1. Robert J (2010) Polymorphismes génétiques. *Bull Cancer* 97(11): in press
2. Weber WW (1999) Populations and genetic polymorphisms. *Mol Diagn* 4:299–307
3. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al (2004) Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351:2049–57
4. Duster T (2005) Race and reification in science. *Science* 307:1050–1