



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 323

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ET LES MALADIES ALLERGIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Fouzia BOUDIAB

Née le 11 Mars 1994 à Chefchaouen

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Médecine personnalisée - Asthme - Rhinite allergique - Dermatite atopique -
Immunothérapie allergénique

Membres du Jury :

Monsieur Chafiq MAHRAOUI

Professeur de Pédiatrie

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Azzedine IBRAHIMI

Professeur de Biologie moléculaire/Biotechnologie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u>Di r. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI
Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar.-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie • <u>Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa</u>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Directeur Hôpital Ibn Sina</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. IAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D chargé Aff Acad.</u>
	<u>Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <u>Dir. Adj. HMI Mohammed V</u>
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALIADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACH Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *

*Enseignants Militaires

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayaché Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie ·Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo- Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire

*Enseignants Militaires

Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUFI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa "**
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AIJ Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

*Enseignants Militaires

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

*Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Physiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne Directeur ERSSM
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI
Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neure-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

*Enseignants Militaires

Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. ELKABABRIMaria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique

*Enseignants Militaires

Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. ELMARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAIIDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa
PROFESSEURSAGREGES:

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

*Enseignants Militaires

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. ELASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*Enseignants Militaires

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces



À Allah,

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a
permis de voir ce jour tant attendu.*

À ma très chère mère HAFIDA EL GHALLAL

Je ne trouverai jamais les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille. Vos prières m'ont toujours guidé tout au long de mon cursus scolaire et universitaire. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour que je n'ai su exprimer avec les mots. Que Dieu le Tout-puissant vous préserve du mal, vous comble de santé et de bonheur et vous procure une longue vie.

À mon très cher père MHAMED BOUDIAB

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer le grand amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé d'accorder pour mon instruction et mon bien-être. Vous avez été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, mon conseiller et mon ami. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne de votre nom, de votre éducation et de votre confiance. Que Dieu Tout-puissant, vous garde, vous procure santé et longue vie.

À ma grande sœur BOUCHRA

Sans toi je n'aurais pas été là où je suis aujourd'hui. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi. Puissent l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

À mes sœurs NAJIMA et SALWA

*Puissent l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.
Merci pour vos encouragements.*

À mes frères SOULAYMAN et YASSIR

Qui me font oublier tous mes soucis, SOULAYMAN avec son sens d'humour et YASSIR avec son sourire enfantin. Puissent l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite mes petits frères.

À ma grand-mère TAMIA EL ASRI

Votre amour et vos prières m'ont été d'un grand soutien durant ce long parcours. Je vous aime énormément. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

À la mémoire de ma grand-mère RAHMA ABAD

Qu'ALLAH repose vos âmes en paix, qu'Il vous recouvre de sainte miséricorde.

*À la mémoire de mes grands-pères AHMED BOUDIAB et AHMED EL
GHALLAL*

Qu'ALLAH repose vos âmes en paix, qu'Il vous recouvre de sainte miséricorde.

*À mes chers oncles, mes chères tantes, leurs épouses et époux, à mes cousines et
cousins*

*J'ai une chance inappréciable d'être née dans une famille si aimante et si
généreuse. Vous m'avez été une source du soutien tout au long de mon cursus.*

Merci pour vos encouragements.

À mes chers ami(e)s et leurs familles ;

*ARWA, ZINAB, WALID, FATIMA, HAJAR, SANAE, IMANE, AYA,
HAFSA....*

Merci pour votre soutien, vos encouragements, et votre aide.

*Merci pour toutes ces années d'amitié sincère et pour tous les moments passés
à vos côtés.*

*Merci pour tous les souvenirs que je partage avec vous, et pour le meilleur qui
reste à venir.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et
de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que personnelle.*

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail

Trouvez ici mes sincères remerciements.



Remerciements



À mon maître et président de thèse

Mr le Professeur Chafiq Mahraoui

Chef de service pédiatrie P1

Hôpital d'enfant -Rabat-CHUIS

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de siéger à la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Nous avons bénéficié, sur les bancs de la faculté et lors de notre stage au sein de votre service, de votre enseignement clair et précis. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veillez considérer ce modeste travail, cher maître, comme l'expression de notre reconnaissance et notre respect.

À mon maître et rapporteur de thèse

Mme le Professeur Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Immuno-allergologie

Pneumologie pédiatrique

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail.

Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqués et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de diriger ce travail et de nous avoir réservés à chaque fois un accueil aimable et bienveillant. Nous vous remercions de votre disponibilité et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.

À mon maître et juge de thèse

Mr le Professeur Azzedine Ibrahimi

Chef du laboratoire de Biotechnologie

Nous sommes extrêmement sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre modestie avec lesquelles vous nous avez accueillis.

Veillez trouver dans ce modeste travail, cher maître, le témoignage de notre grande estime et notre sincère reconnaissance.



Liste des abréviations



ADCY	: Adenylyl cyclase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADRB2	: Récepteur bêta-2-adrénergique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMP	: Peptides antimicrobiens
Arg	: Arginine
ARG1	: Arginase 1
ARIIS	: Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé
ARN	: Acide ribonucléique
AZA	: Azathioprine
BCL2/Bnip3	: B-cell lymphoma 2/BCL2 Interacting Protein 3
BRAF	: B-Raf proto-oncogène
CCL17	: C-C Chemokine ligand 17
CpG	: Cytosine–phosphate–guanine
CRHR1	: Corticotropin-releasing hormone receptor 1
CRHR2	: Corticotropin-releasing hormone receptor 2
CRTH2/ DP2	: Prostaglandin D2 receptor 2
CSP	: Ciclosporine
CTLA-4	: Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
CXCL1	: C-X-C Chemokine Ligand 1
CYP2D6 ou 2C9	: Cytochromes P450 2D6 ou 2C9
DA	: Dermatite atopique
DDC	: Cellule dendritique dermique

DPP-4	: Dipeptidyl peptidase 4
E - Nose	: Electronic nose
EBM	: Evidence Based Medicine
EMA	: Agence Européenne des médicaments
Eo	: Eosinophile
FDA	: Food and Drug Administration
FeNO	: Oxyde d'azote exhalé
FLG	: Filaggrin gene
GINA	: Global Initiative for Asthma
Gly	: Glycine
GWAS	: Genome-wide Association Study
HAS	: Haute Autorité de Santé
HER2	: Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
IDEC	: Cellule épidermique dendritique inflammatoire
IgE	: Immunoglobuline E
IgG4	: Immunoglobuline G4
IL	: Interleukine
IL-4Ra	: Récepteur a de l'IL-4
IL-5Ra	: Récepteur a de l'IL-5
ILC	: Cellule lymphoïde innée
IMC	: Indice de masse corporelle
ITA	: Immunothérapie allergénique
ITSC	: Immunothérapie allergénique sous- cutanée
ITSL	: Immunothérapie allergénique sublinguale
JAK-STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription

LC	: Cellule de Langerhans
MMP-1	: Métalloprotéinase-1 matricielle
MP	: Médecine Personnalisée
MPM	Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique
MSK1	: stress-activated protein kinase-1
MTX	: Méthotrexate
NHR	: Hyperréactivité nasale
NIH	: National Institute of Health
NK	: Neurokinine
NKT	: Natural killer T
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
ORMDL3	: Orosomucoid 1-like 3
PCAST	: President's Council of Advisors on Science and Technology
PD-1	: Programmed cell death 1
PGD2	: Prostaglandine D2
PU-PH	: Professeur des universités-praticien hospitalier
RA	: Rhinite allergique
RI	: Rhinite idiopathique
ROS	: Reactive oxygen species
SP	: Substance P
SPATS2L	: Spermatogenesis Associated Serine Rich 2 Like
STIP1	: Stress-induced phosphoprotein 1
TAS2R	: Taste receptor type 2

TH1	: Lymphocytes T helper 1
TH17	: Lymphocytes T helper 17
TH2	: Lymphocytes T helper 2
TJ	: Tight junctions
TNF- α	: Facteurs de nécrose tumorale alpha
TRP	: Potentiel récepteur transitoire
TRPV-1	: Transient receptor potential vanilloide 1
TSLP	: Lymphopoïétine stromale thymique
TYK2	: Tyrosine kinase 2



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique des interactions entre la médecine factuelle et la médecine personnalisée	5
Figure 2 : Nombre d'articles par année de 1999 à 2008 sur le thème "médecine personnalisée», d'après la plateforme de recherche Pub Med	9
Figure 3 : Concept de la médecine personnalisée et l'ensemble des données nécessaires pour appréhender la complexité de la maladie.....	11
Figure 4 : La médecine des «4 P» au cœur de la relation médecin-malade.....	14
Figure 5 : Taux de non réponse aux traitements selon différentes classes	20
Figure 6 : Impact des biomarqueurs sur la médecine personnalisée	27
Figure 7 : Aires thérapeutiques et état des connaissances biomarqueurs - médecine personnalisée.....	29
Figure 8 : Domaines d'intervention courants des biomarqueurs	31
Figure 9 : Création d'un réseau de connaissances biomédicales pour la découverte de base et l'amélioration de la santé	46
Figure 10 : Facteurs affectant l'endotype d'une maladie dans les maladies allergiques.	48
Figure 11 : Aperçu de la réponse immunitaire de type 2 chez les patients asthmatiques	56
Figure 12 : Aperçu de la réponse immunitaire non de type 2 chez les patients asthmatiques	58
Figure 13 : Phénotypes dans l'asthme.....	60
Figure 14 : Approche suggérée de la médecine personnalisée chez les patients asthmatiques.....	68

Figure 15 : Le phénotypage de l'asthme sévère	71
Figure 16 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère.....	73
Figure 17 : Aperçu des phénotypes et des endotypes de la rhinite	75
Figure 18 : Aperçu de la réponse immunitaire de type 2 chez les patients atteints de rhinite.....	76
Figure 19 : Pathogenèse de la dermatite atopique.....	80
Figure 20 : Endotypes proposés pour la dermatite atopique	82
Figure 21 : Le concept de biomarqueurs longitudinaux (BM) dans la gestion de la dermatite atopique à différents moments de l'histoire naturelle de la maladie	85
Figure 22 : Les trois étapes de la médecine personnalisée appliquées à l'immunothérapie allergénique	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principes de la médecine personnalisée pour les troubles allergiques	49
Tableau 2 : Quelques exemples de mise en œuvre de la médecine 4P chez des patients souffrant de certains troubles allergiques	51
Tableau 3 : Biomarqueurs de l'asthme guidant les approches de traitement Personnalisé.....	62
Tableau 4 : Traitement fondé sur l'endotype dans l'asthme lié à la réponse immunitaire de type 2.....	66
Tableau 5 : Étapes essentielles pour l'application de la médecine personnalisée chez les patients atteints de rhinite.....	79
Tableau 6 : Endotypes proposés pour l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique	83
Tableau 7 : Traitements systémiques actuels de la dermatite atopique	87
Tableau 8 : Futurs traitements systémiques de la dermatite atopique	90
Tableau 9 : Médecine personnalisée actuelle dans l'immunothérapie allergénique	92
Tableau 10 : Future médecine personnalisée dans l'immunothérapie allergénique	92



Sommaire



Introduction	1
Première Partie : La Médecine Personnalisée.....	3
I. Concept de la médecine personnalisée(MP).....	4
1. Historique de la médecine personnalisée.....	7
2. Définition de la médecine personnalisée	10
3. Objectifs de la médecine personnalisée	17
4. Avantages procurés par la médecine personnalisée	18
4.1. Meilleure efficacité des traitements.....	19
4.2. Meilleure sécurité des traitements	21
5. Médecine de précision	22
6. Médecine génomique	24
6.1. Est-ce que les outils de génotypage sont à notre portée?	25
6.2. Ces outils sont-ils applicables à notre réalité clinique quotidienne? ..	26
II. Les biomarqueurs	27
1. Notion des biomarqueurs	27
2. Biomarqueur génomique.....	29
3. Objectifs des biomarqueurs et intérêt des polymorphismes	30
III. Enjeux et craintes soulevées par la médecine personnalisée	31
1. Enjeux médicaux.....	32
2. Enjeux éthiques	33
3. Enjeux économiques et sociaux	35
4. Observance thérapeutique.....	36
Deuxième Partie : Application de la médecine personnalisée dans les	
maladies allergiques	37
I. Quelle est l'utilité clinique potentielle d'une meilleure compréhension de la	
génétique des maladies allergiques?	38

1. Prédire l'apparition de la maladie	38
2. Prédire les sous-types d'asthme	40
3. Prédire une maladie grave.....	40
4. Prédire la réponse aux médicaments.....	41
II. Les troubles allergiques : une opportunité unique pour le développement de la médecine personnalisée.....	42
III. Principes généraux de la médecine personnalisée	44
1. L'épigénétique et les endotypes des maladies allergiques	47
2. Le concept d'endotypes, de phénotypes, de biomarqueurs et de médecine personnalisée.....	47
IV. Vers une médecine personnalisée dans le domaine de l'allergie.....	49
V. Certains troubles allergiques	53
1. La médecine personnalisée au niveau des voies respiratoires inférieures : Asthme	53
1.1. Définir les endotypes de l'asthme	54
1.1.1. L'endotype de la réponse immunitaire de type 2	54
1.1.2. L'endotype de la réponse immunitaire non de type 2	57
1.2. Définir les phénotypes de l'asthme.....	59
1.3. Biomarqueurs de l'asthme.....	61
1.3.1. Certains biomarqueurs	63
1.3.1.1. L'éosinophilie.....	63
1.3.1.2. La périostine.....	63
1.3.1.3. La dipeptidyl peptidase 4 sérique	64
1.3.1.4. Autres	64
1.4. Traitement de l'asthme par endotype	65
1.5. L'asthme sévère à l'ère de la médecine personnalisée et prise en charge globale d'un asthme difficile	70

2. La médecine personnalisée au niveau des voies respiratoires supérieures :	
Rhinites	74
2.1. Les endotypes de rhinite	74
2.1.1. Rhinite à réponse immunitaire de type 2	75
2.1.2. Rhinite à réponse immunitaire de type 1	77
2.1.3. Rhinite neurogène	77
2.1.4. Dysfonctionnement épithélial	77
2.1.5. Autres	78
2.1.6. Biomarqueurs de la rhinite	78
2.1.7. Traitement de la rhinite par endotype	79
3. La médecine personnalisée au niveau de la peau : Dermatite atopique ...	80
3.1. Phénotypes /Endotypes et dermatite atopique	81
3.2. Biomarqueurs et dermatite atopique	83
3.3. Traitements systémiques de la dermatite atopique	86
VI. Immunothérapie allergénique (IT A) : un prototype de la médecine personnalisée	91
1. Biomarqueurs et immunothérapie allergénique	94
2. Le défi : la stratification du patient nécessitant une immunothérapie allergénique	95
VII. Défis et perspectives	96
Troisième Partie: Où en sommes-nous en 2020 ?.....	98
I. Regiotypes : un nouveau concept dans la médecine personnalisée.....	99
II. Récepteurs du goût amer dans l'allergie et la médecine personnalisée.....	100
III. Traits individuels traitables et gestion de l'asthme	104
Conclusion et perspectives d'avenir	105
Résumés	105
Bibliographie.....	105



Introduction



Depuis les débuts de la médecine, les patients présentant des caractéristiques cliniques similaires, actuellement appelés phénotypes, ont été regroupés et traités de manière similaire en fonction de l'expérience du clinicien et, par la suite, de la médecine factuelle.

Cependant, de nombreux patients pourraient ne pas répondre à la thérapie considérée comme la norme de soins, ce qui renforce le concept selon lequel "une taille unique ne convient pas à tous" et encourage la communauté scientifique à démêler les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie.

Actuellement, il est généralement admis que les différences cliniques dans les réponses au traitement ou l'évolution de la maladie dans le temps sont liées aux variations sous-jacentes des mécanismes génétiques, pharmacologiques, physiologiques, biologiques et/ou immunologiques qui produisent des sous-classes de phénotypes appelées endotypes. Cette hétérogénéité observée dans la réponse thérapeutique, qui dépend des endotypes, a conduit à l'utilisation de termes tels que "médecine de précision" ou "médecine personnalisée" (entre autres) pour orienter la thérapie de manière plus spécifique, lorsque cela est possible.

Le présent travail a pour but de faire le point sur la médecine personnalisée et ses applications dans la prise en charge des maladies allergiques.

Cette thèse est divisée en 3 parties:

- Une première partie, traite le concept de la médecine personnalisée et son importance émanant de la variabilité, à l'échelle moléculaire, entre les patients ;
- Une deuxième partie, consacrée aux applications de la médecine personnalisée dans les maladies allergiques ;
- Une troisième partie, met le point sur les actualités en 2020.



Première Partie :
La Médecine Personnalisée



I. Concept de la médecine personnalisée(MP)

La médecine factuelle, appelée Evidence Based Medicine par les auteurs anglo-saxons (EBM), est une médecine basée sur les preuves [1]. Preuves issues des résultats d'études d'intervention sur de larges cohortes. Néanmoins, devant les données issues des études d'intervention, il fallait bien constater que certains patients ne tiraient aucun bénéfice de la thérapeutique proposée. C'est ici que la MP tient sa place, une médecine basée sur la caractérisation fine des patients répondeurs et non répondeurs aux traitements, permettant ainsi d'envisager de nouvelles voies de recherche pharmacologique. Ces deux médecines, factuelle et personnalisée, a priori opposées dans ce que l'on peut appeler un nouveau paradigme médical, se doivent d'être complémentaires pour atteindre l'objectif poursuivi, à savoir guérir le patient ou surseoir à son décès avec une qualité de vie acceptable (figure 1) [2].

La MP, prend en compte les caractéristiques des patients afin de sélectionner la meilleure option thérapeutique. Ces mêmes caractéristiques ont pu être, et seront de mieux en mieux définies par les nouvelles méthodes, en particulier l'apport de la pharmacogénétique. In fine, la MP deviendra, elle-même, une médecine basée sur les preuves, mais concernant des groupes de patients bien définis [3].

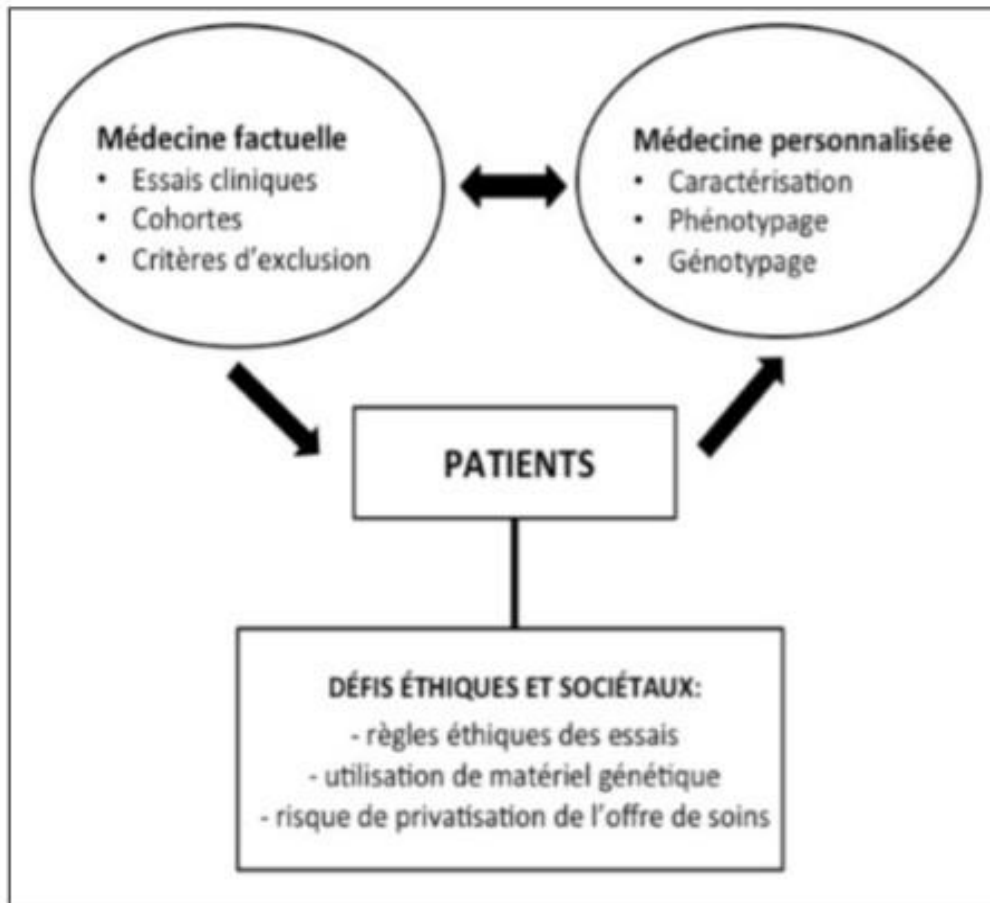


Figure 1 : Représentation schématique des interactions entre la médecine factuelle et la médecine personnalisée [2].

Du point de vue des politiques le haut niveau d'intérêt actuel pour la MP est attribuable non seulement à la promesse d'améliorer les soins aux patients et la prévention des maladies, mais aussi à la possibilité que la MP ait un impact positif sur deux autres tendances importantes : l'augmentation du coût des soins de santé et la diminution du taux de développement de nouveaux produits médicaux. La capacité de distinguer à l'avance les patients qui bénéficieront d'un traitement donné et ceux qui risquent de subir d'importants effets indésirables pourrait entraîner des économies significatives pour l'ensemble du système de

soins de santé. En outre, la capacité de stratifier les patients selon la sensibilité à la maladie ou la réponse probable au traitement pourrait également réduire la taille, la durée et le coût des essais cliniques, facilitant ainsi l'élaboration de nouveaux traitements, diagnostics et stratégies de prévention [3].

Les progrès récents en génomique et en biologie moléculaire, commencent à révéler un grand nombre de nouveaux marqueurs moléculaires, liés au génome. Ces marqueurs peuvent servir de base à de nouveaux tests de diagnostic fondés sur la génomique pour identifier et/ou confirmer la maladie, évaluer le risque de maladie d'une personne, identifier les patients qui bénéficieront d'interventions particulières ou adapter les schémas posologiques aux variations individuelles de la réponse métabolique. Ces nouveaux diagnostics peuvent également ouvrir la voie au développement de nouvelles thérapies spécifiquement axées sur les conséquences physiologiques des défauts génétiques associés à la maladie d'un patient.

La MP tient compte des caractéristiques individuelles de chaque patient. Cette approche de la thérapeutique peut être envisagée comme « Lamarckienne » dans le sens où depuis toujours, les patients doivent s'adapter aux traitements disponibles, qui pour certains ne sont pas efficaces ou qui peuvent produire chez d'autres des effets indésirables dangereux. De plus en plus, la médecine est vue comme une adaptation des thérapeutiques aux patients dans le but d'avoir une efficacité maximale et un minimum d'effets délétères.

Cependant, actuellement, il est plus réaliste d'utiliser le terme de médecine stratifiée. En effet selon cette vision de la médecine, les résultats liés à une thérapeutique peuvent être différents pour des sous populations d'une cohorte auxquelles un patient est assimilé en fonction de biomarqueurs communs.

À l'extrême de la MP est retrouvée la médecine individualisée dont l'exemple le plus flagrant est le traitement par le vaccin Oncophage composé de protéines de choc thermique et des peptides associés produits à partir des cellules cancéreuses du patient [4].

1. Historique de la médecine personnalisée

Le terme de la MP est né en cancérologie avec l'émergence des thérapies ciblées à la fin des années quatre-vingt-dix. Le Dr Christophe Le Tourneau [5], a d'ailleurs rappelé que «l'Institut national du cancer américain définit la MP en cancérologie par l'utilisation des données biologiques des patients, afin de prévenir, diagnostiquer ou traiter».

Le concept de la MP a été développé il y a deux décennies par la société suisse Roche, l'un des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique commercialisant l'Herceptine®, un traitement anti-cancéreux, développé pour la prise en charge de certaines formes du cancer du sein, qui a été à la base des thérapies ciblées[6]. Le concept initial était fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale : le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients, et pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non. Bien entendu, la personnalisation de la médecine existe depuis bien plus longtemps. Elle fait partie intégrante de l'approche médicale dans toutes ses dimensions. Les concepts sur lesquels elle repose ne sont pas si récents, ils remontent à l'époque du médecin canadien, Sir William Osler (1849-1919), qui avait déclaré que: « la variabilité est une des lois de la vie, et comme deux visages ne sont jamais les mêmes, deux corps ne sont pas pareils et deux individus ne réagissent pas de la même manière à la même condition anormale que nous appelons maladie ».

L'importance de connaître les patients en tant qu'individus a été soulignée tout au long de l'histoire de la médecine. Au cours des dernières années, l'accent a été mis à nouveau sur la variabilité individuelle des patients. Il est important de noter qu'il ne s'agit pas d'un phénomène nouveau. Elle remonte à de nombreuses années, certainement à l'époque de Sir William Osler qu'avait dit : « Il est plus important de savoir quel genre de patient a une maladie, plutôt que de savoir quelle sorte de maladie a un patient » [7].

L'idée que chaque personne possède un bagage génétique qui lui est propre et qui peut dicter sa réponse aux médicaments (pharmacogénétique) a pris naissance à la fin du XIXe siècle, entre autres sous l'influence de Sir William Osler: «Si ce n'était de la grande variabilité entre les personnes, la médecine pourrait tout aussi bien être une science et non un art» [8]. Déjà, à cette époque, plusieurs cliniciens remarquaient que des réponses paradoxales étaient observées lorsque des traitements de phytothérapie étaient utilisés chez certains patients. Au milieu des années 1950, les principes de pharmacogénétique furent plus précieusement décrits grâce aux travaux du Dr Werner Kalow, de Toronto, qui s'intéressait à la variabilité interindividuelle dans le métabolisme des médicaments [9].

La MP est un sujet qui semble passionner le monde scientifique. En effet, les publications sur ce sujet ont fortement augmenté entre 1999 et 2008, grâce au développement de la médecine moléculaire, aux méthodes de diagnostic moléculaire et aux besoins médicaux réels [10]. L'évolution continue encore (figure 2).

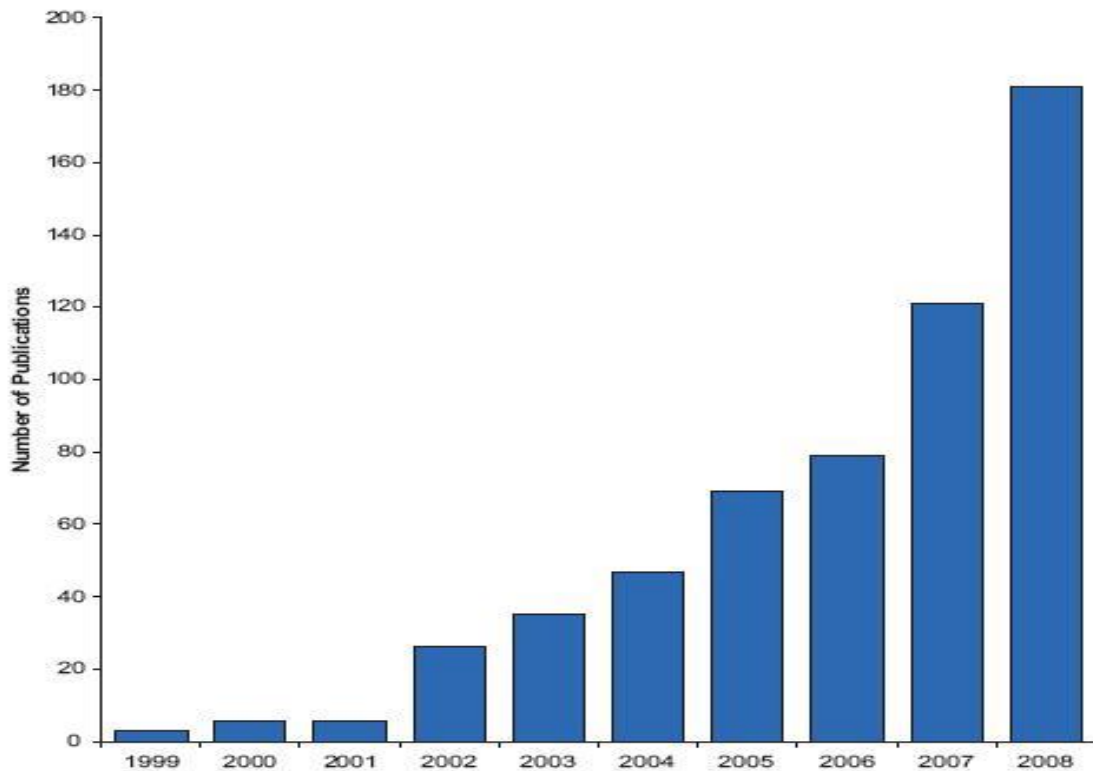


Figure 2 : Nombre d'articles par année de 1999 à 2008 sur le thème "médecine personnalisée», d'après la plateforme de recherche Pub Med [10].

La MP est une vaste gamme de soins de santé qui progresse rapidement et qui s'appuie sur les renseignements cliniques, génétiques, génomiques et environnementaux propres à chaque personne. Une approche intégrée, coordonnée et fondée sur des données probantes pour individualiser les soins aux patients dans tout le continuum (de la santé à la maladie). La MP utilise la médecine génomique pour tirer parti d'une compréhension moléculaire de la maladie afin d'optimiser les stratégies préventives de soins de santé et les pharmacothérapies pendant que les gens sont encore en bonne santé ou aux premiers stades de la maladie [11].

2. Définition de la médecine personnalisée

Un nombre croissant de publications scientifiques annonce l'avènement d'une médecine dite personnalisée – affirmation étonnante pour tous ceux qui ont pu croire que la médecine impliquait déjà une attention à la singularité du cas de chaque personne – appréciée dans sa globalité. Toutefois, malgré la récurrence de ce terme dans les débats sur l'avenir de la médecine, il est difficile de trouver dans l'abondante littérature à ce propos une définition consensuelle du terme. L'expression « médecine personnalisée » ne fait pas l'objet d'un consensus, puisqu'elle génère un débat sur des formules alternatives qui lui seraient préférables : médecine de précision, médecine stratifiée, médecine génomique. Elle échappe à une caractérisation précise, cependant tous les protagonistes de ce débat semblent s'accorder sur quelques traits indispensables à sa caractérisation comme personnalisée, et sur les conditions nécessaires à sa réalisation.

La MP constitue une nouvelle approche de la maladie et du soin fondée sur la personnalisation du diagnostic et du traitement en fonction des caractéristiques biologiques, génétiques et épigénétiques du patient. Elle tend à bouleverser la relation médecin-malade et le système solidaire de santé publique. Elle présente un changement de paradigme dans l'approche de la maladie et du traitement (Figure 3).

L'ensemble des caractéristiques d'un individu influence donc l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Chaque patient est unique, c'est pourquoi il doit être traité en considérant son génotype et surtout son phénotype. Pour comprendre l'implication des gènes dans la réponse thérapeutique, il faut savoir que les récepteurs aux médicaments peuvent présenter des mutations qui

sont responsables de l'augmentation ou la diminution de l'effet du médicament administré. Cela va ainsi provoquer soit l'apparition d'effets indésirables soit une résistance thérapeutique.

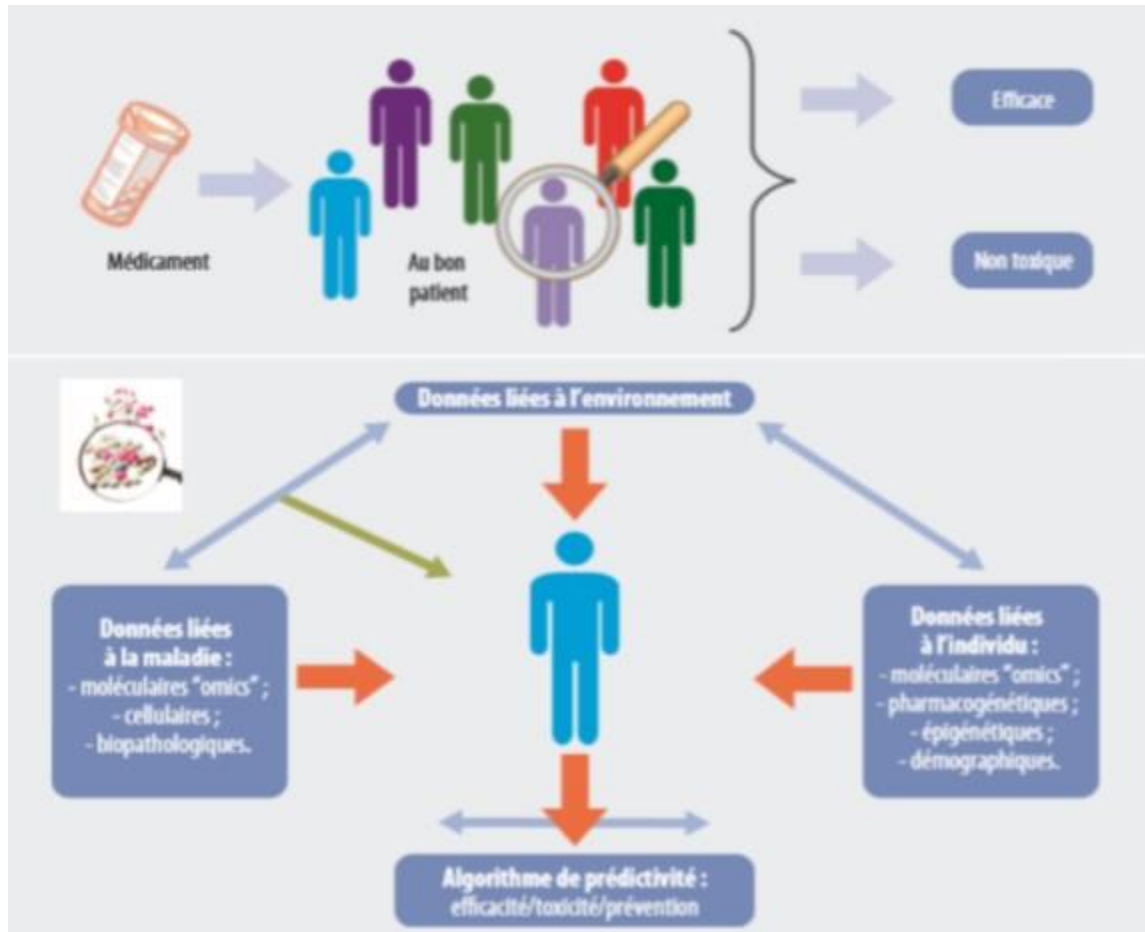


Figure 3 : Concept de la médecine personnalisée et l'ensemble des données nécessaires pour appréhender la complexité de la maladie [12].

Le National Institute of Health américain (NIH) a défini La MP comme « une pratique émergente de la médecine qui utilise le profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies » [13].

La MP, selon la définition communément admise et reprise par l'Agence Européenne du médicament (EMA) consiste à « donner au bon patient le bon traitement, chaque médicament étant donné à la bonne dose au bon moment», ce à quoi on peut ajouter « et pour la bonne durée ». Selon la Food and Drug Administration (FDA) « il s'agit d'ajuster le traitement médical aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes du soin, incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi » [14].

La MP est souvent présentée comme une médecine « sur-mesure », par opposition à une médecine qui serait de taille unique « one-size-fits-all », appelée la médecine conventionnelle. Elle concerne tous les stades de l'acte médical, du diagnostic moléculaire à l'aide de biomarqueurs, aux modalités thérapeutiques ciblées [14].

En 2008, le President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) définit la MP dans un rapport "Priorities for Personalized Medicine" : "La MP consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront, tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités" [15].

En 2013, Leroy Hood, de l'Institute for Systems Biology (Seattle), définit la MP en tant que Médecine 4P, avec ses quatre principaux attributs : [15]

- La médecine de demain sera **personnalisée**, car elle tiendra compte du profil génétique ou protéique d'un individu ;
- **Préventive**, car elle prendra en considération les problèmes de santé en se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ;
- **Prédictive**, car elle indiquera les traitements les plus appropriés pour le patient, en tentant d'éviter les réactions aux médicaments ;
- **Participative**, car elle amènera les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins. (Figure 4)

Au vu de ces éléments, il apparaît que le patient ne peut en retirer que des bénéfices en ce qui concerne la gestion de son état de santé. La médecine sera en mesure de prédire les risques de développer telle ou telle maladie. Et l'on pourra beaucoup mieux segmenter les populations, les traitements et les programmes de prévention. Elle sera capable de faire précéder la prévention de la prédiction, c'est-à-dire de cibler réellement les populations qui auront besoin de telle ou telle mesure de prévention. La médecine participative sera pertinente car, à partir des données de santé, pourront être développés des diagnostics bien plus précis que ceux d'aujourd'hui [15]. À ces bouleversements, il faut ajouter un cinquième P, celui de la pertinence ou de la preuve.

La médecine 4P doit être fondée sur les preuves d'un service médical rendu aux patients. Le service de santé est évalué selon de multiples critères mais principalement, au moins aux yeux du patient, au regard de la pertinence des traitements proposés et suivis. Car, connaître quarante ans avant le

déclenchement de la maladie une prédisposition génétique sans pouvoir y répondre est un facteur de perturbation majeure et non de bonne santé.

La médecine de la preuve reste donc le référent de la conduite médicale. La médecine prédictive porte de grands espoirs, mais les années de recherche seront encore longues avant que l'individu moyen, sans aucun risque génétique de maladies, puisse espérer vivre 120 ans... [15].

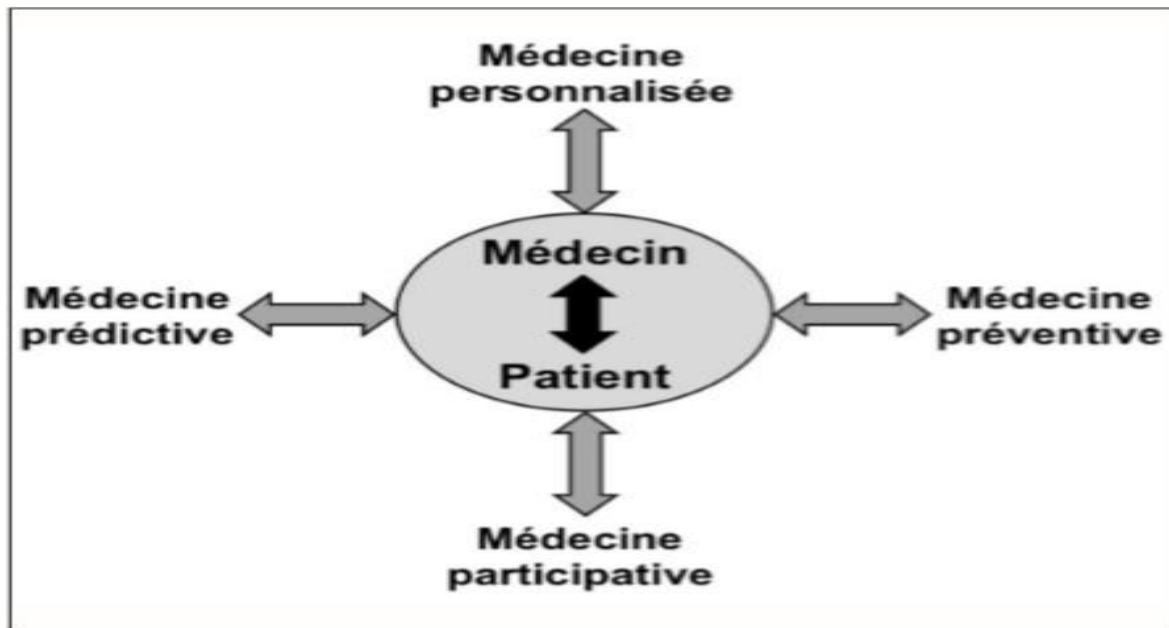


Figure 4 : La médecine des «4 P» au cœur de la relation médecin-malade [16].

Les technologies génomiques/protéomiques ont facilité le développement de médicaments personnalisés, mais d'autres technologies comme la métabolomique contribuent également à cet effort. La MP est le meilleur moyen d'intégrer les nouvelles biotechnologies dans la médecine pour améliorer la compréhension du mécanisme pathologique des maladies et la prise en charge des patients.

Dans le cadre de cette nouvelle médecine, une nouvelle spécialité a même été fondée : « la théranostique ». Cette discipline, centrée sur les biomarqueurs «compagnon », a pour but d'associer à chaque traitement un test diagnostique, pour choisir la thérapie la mieux adaptée pour chaque patient.

La MP regroupe plusieurs concepts qui font que chaque malade et chaque maladie sont différents les uns des autres, et que le traitement doit être adapté aux uns et aux autres afin d'être le plus actif et le moins toxique possible. Ces différents concepts font appel à différentes notions :

- ✓ **Le génotype:** l'ensemble des caractères héréditaires propres à une personne. La combinaison des deux gènes de deux allèles situés face à face sur les deux chromosomes homologues s'appelle génotype ;
- ✓ **Le phénotype:** Manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait anatomique ou physiologique polymorphique, d'un syndrome clinique, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final d'expression d'un gène. L'existence de gènes dominants et récessifs explique qu'à un même phénotype correspondent des génotypes différents ;
- ✓ **La pharmacocinétique:** Étude du devenir du médicament dans l'organisme qui permet de décrire la relation entre la dose administrée et les concentrations observées. Elle peut aussi se décrire comme l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament ;
- ✓ **La pharmacodynamie:** Étude de l'effet du médicament dans l'organisme qui permet de décrire la relation entre la concentration au point d'action et la réponse observée. Elle peut aussi se décrire comme l'étude de l'influence du médicament sur l'organisme ;

- ✓ **La pharmacogénétique** : définie par l'influence des variations de séquence en ADN constitutionnel sur la réponse aux médicaments ; ces variations concernent principalement les enzymes du métabolisme, du transport et de la cible des médicaments ;
- ✓ **La pharmacogénomique**: définie par la recherche des variations caractéristiques de l'ADN et de l'ARN dans les maladies, particulièrement les tumeurs, en relation avec la réponse aux thérapies ciblées, par l'étude des altérations génétiques des cellules tumorales afin de définir des marqueurs prédictifs, pronostiques et de suivi de la maladie en relation avec la réponse aux médicaments.

Les progrès récents de la génomique permettent une intégration de l'ensemble de ces outils au travers du séquençage de nouvelle génération. Par ailleurs, ces progrès vont permettre de développer le suivi personnalisé des patients atteints de maladies comme les cancers. En effet, la caractérisation systématique des altérations génétiques des tumeurs autorise la définition de marqueurs spécifiques de l'ADN contenu dans les cellules tumorales. Cet ADN tumoral pourra alors être cherché dans les effluents biologiques et servir de marqueur de la présence d'une maladie tumorale résiduelle ; il pourrait aussi servir à apprécier la réponse thérapeutique, par la cinétique de sa décroissance, plus rapidement que les examens morphologiques actuels. Toutes ces avancées ont pour finalité l'optimisation thérapeutique. Nous ne sommes qu'au début de l'ère de la théranostique [17].

3. Objectifs de la médecine personnalisée

L'objectif primordial de la MP est d'optimiser les soins médicaux et les résultats pour chaque individu, ce qui entraîne une personnalisation sans précédent des soins aux patients [18].

La MP a pour triple objectif : [19]

- ✓ D'affiner le diagnostic en identifiant des marqueurs de diagnostic précoce et en permettant de définir des sous-populations de patients dont l'évolution naturelle et le pronostic sont différents ;
- ✓ De rationaliser la prise en charge thérapeutique en passant d'une conception de masse où les traitements sont appliqués indistinctement à l'ensemble des malades à une conception individualisée où le traitement est défini patient par patient afin d'en optimiser le rapport bénéfice/risque ;
- ✓ D'engager le patient dans une démarche préventive, en augmentant son adhésion et son observance tout en adaptant les programmes de prévention au profil du patient.

Au-delà du concept général de la MP, la personnalisation de la médecine recouvre trois modalités médicales opérationnelles : Les stratégies préventives personnalisées, les stratégies diagnostiques personnalisées et les stratégies thérapeutiques personnalisées.

Le développement d'une stratégie de MP peut se faire en deux temps :

- ✓ L'identification des facteurs d'individualisation qui repose sur des études fondamentales et des études de cohortes qui permettent de mettre en

évidence une association entre un facteur et une variabilité diagnostique ou thérapeutique au sein d'une population ;

- ✓ La démonstration que l'identification d'un facteur d'individualisation à l'échelon populationnel ou individuel permet de prédire une partie de cette variabilité et d'adopter une stratégie personnalisée préventive, diagnostique ou thérapeutique.

4. Avantages procurés par la médecine personnalisée

Lorsqu'il reçoit la prescription d'un médicament, le patient espère que ce médicament va le guérir ou tout au moins le soulager et qu'il ne provoquera pas (trop) de manifestations indésirables.

La mise sur le marché d'un médicament est précédée d'un long cheminement visant à démontrer que ce médicament est efficace et qu'il est bien toléré. Cette démonstration a été acquise au cours d'une série d'essais cliniques contrôlés qui apportent le meilleur niveau de preuve en termes de médecine factuelle («Evidence-Based Medicine» ou EBM) [20]. Cependant ce niveau de preuve est extrêmement variable d'un médicament à l'autre et d'une condition clinique à l'autre. Par ailleurs, il a été acquis par l'étude de grandes cohortes de patients dont il n'est pas certain que les caractéristiques (définies par les critères d'inclusion et d'exclusion) correspondent à celles du patient à qui le médicament est prescrit dans la vie réelle.

Même si on cible une pathologie bien spécifique, la population des patients est très hétérogène. Les sujets diffèrent selon plusieurs critères, à savoir :

- le sexe, l'âge, le poids, l'ethnie, ... ;
- la sévérité de la pathologie considérée, les pathologies associées ou

comorbidités et les médicaments que reçoit déjà le patient et qui sont susceptibles d'entraîner diverses interactions médicamenteuses ;

- Certaines caractéristiques individuelles, regroupées dans ce que l'on pourrait appeler le profil génétique. Elles peuvent influencer à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie et, dès lors, sont susceptibles de modifier l'effet du médicament et la réponse du patient, aussi bien en termes d'efficacité que de toxicité [21].

La pharmacogénétique a ouvert la voie à la médecine dite personnalisée, qui vient en complément de la médecine factuelle pour mieux répondre aux caractéristiques individuelles du patient et à ses aspirations légitimes quant à la qualité de sa prise en charge [22].

La vision d'une offre de soins toujours plus efficace et davantage centrée sur le patient constitue un atout de premier plan. Ainsi, seules les thérapies les plus prometteuses seraient appliquées, permettant d'éviter des traitements inefficaces voire nocifs. La prévention et la promotion de la santé s'en trouveraient également améliorées, les professionnels pouvant formuler des recommandations taillées sur mesure pour leurs patients.

4.1. Meilleure efficacité des traitements

Dans tous les essais cliniques réalisés, comme dans la pratique clinique, il apparaît que tous les patients ne répondent pas de la même façon à un traitement administré. Il existe de «bons répondeurs» et de «mauvais répondeurs». Jusqu'il y a peu, il n'était guère possible de comprendre cette hétérogénéité dans les réponses thérapeutiques. Le développement de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique permet, de mieux en mieux, de clarifier une partie du mystère.

La mise en évidence, dès avant l’instauration du traitement, des potentiels bons répondeurs à une thérapie ciblée constituera, à l’évidence, un progrès majeur dans la prise en charge des patients. Cette stratégie proactive permettra, en effet, d’éviter le scénario frustrant pour le patient, comme pour le médecin d’ailleurs, des «essais-erreurs». En évitant d’exposer le patient à des traitements peu efficaces, voire inutiles, elle permettra donc de gagner du temps pour trouver le «bon» traitement, d’éviter des effets indésirables, de limiter les empilements de médicaments, et de réaliser des économies. Les avancées les plus spectaculaires concernent l’oncologie avec l’avènement des thérapies ciblées, qu’il s’agisse des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou des anticorps monoclonaux [23].

De nombreux traitements montrent une efficacité limitée. L’illustration ci-dessous représente le pourcentage de personnes ne répondant pas aux traitements pour différentes classes thérapeutiques traitant des maladies chroniques [24].

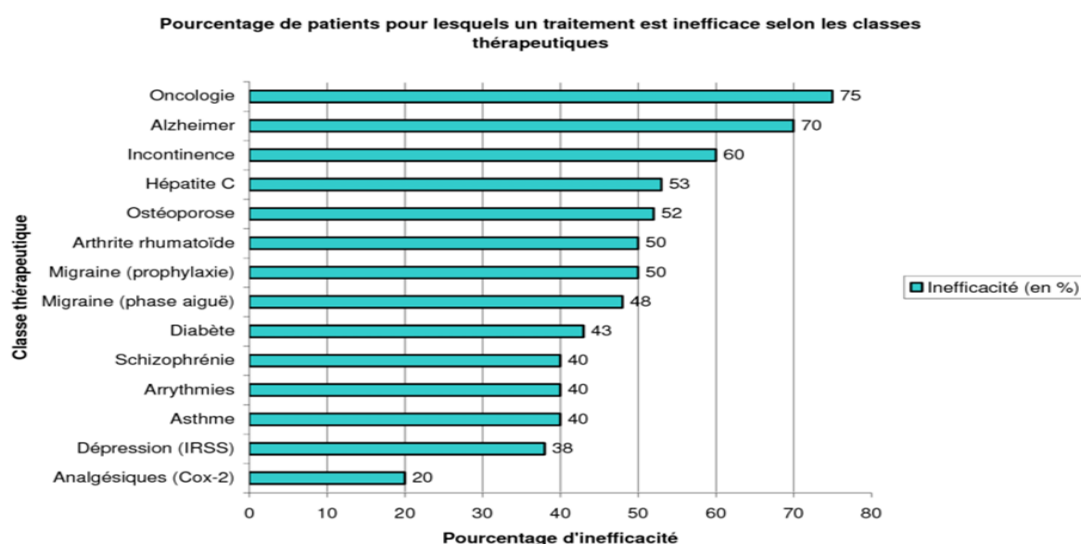


Figure 5 : Taux de non réponse aux traitements selon différentes classes [24].

Sur la Figure, il est facilement identifiable que les traitements les plus anciens comme les analgésiques sont efficaces pour une grande majorité de la population alors que pour les anticancéreux ou les médicaments traitant la maladie d'Alzheimer, le pourcentage de patients chez qui la thérapie médicamenteuse est inefficace reste élevé (70 et 75 % d'inefficacité).

4.2. Meilleure sécurité des traitements

Pour tout médicament, il importe de bien évaluer le rapport «bénéfices/risques» et ce, à l'échelle individuelle d'un patient donné. La sécurité d'un médicament est un point qui préoccupe un bon nombre de patients. Une inquiétude, bien compréhensible, exacerbée par la diffusion de messages parfois alarmistes adressés au grand public, pointant certaines manifestations indésirables des médicaments dont quelques-unes peuvent être graves, voire mortelles.

Les progrès en pharmacogénétique et pharmacogénomique amènent progressivement à détecter les patients susceptibles de moins bien tolérer tel ou tel médicament. Un exemple bien connu concerne la métabolisation des médicaments par les cytochromes P450. Le polymorphisme touchant telle ou telle isoforme (par exemple, CYP 2D6 ou 2C9) conduit à moins bien métaboliser l'agent pharmacologique dont l'accumulation s'avère alors toxique aux posologies habituelles, par ailleurs bien tolérées pour la majorité des personnes [25]. Cette information ne peut être que bénéfique pour le patient puisque le médecin pourra décider de ne pas recourir à un type particulier de médicament en toute connaissance de cause ou alors de réduire la posologie pour éviter un surdosage et limiter le risque de manifestations indésirables associées. Cependant, il ne faut pas oublier que la pharmacogénétique a ses

limites et que, dans bon nombre de situations, elle ne peut expliquer la survenue d'effets indésirables inattendus [21].

Le développement des tests et des thérapies ciblées pourrait permettre de prescrire certains traitements aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, et d'éviter des traitements inutiles, coûteux ou toxiques, notamment en oncologie dans un contexte d'augmentation très rapide des dépenses de santé et de médicament.

En effet, en 2000, sur 1232 entités chimiques approuvées comme médicament aux Etats Unis, 16 % sont associées avec des effets secondaires suffisamment sévères pour qu'une mention soit ajoutée sur l'emballage du produit [26].

Une autre étude a démontré que 1,8million de personnes ont été hospitalisées pour des effets indésirables (excluant les échecs thérapeutiques, les empoisonnements volontaires ou non et les toxicomanies) en 1994 aux Etats Unis, avec plus de 100 000 morts. Ces effets indésirables provoquent un coût pour les hôpitaux pouvant aller de 1,58 à 4 milliards de dollars par an et sont classée entre la 4ème et la 6ème cause de décès aux Etats Unis [27].

5. Médecine de précision

La médecine de précision est un concept pour traiter la maladie en fonction de l'anomalie génétique, une stratégie pour guérir les patients en manipulant une altération du gène exact, elle s'adresse à une cible moléculaire identifiée et très précise, une initiative pour lutter contre les maladies les plus difficiles. Depuis des décennies, les cliniciens rêvent d'un concept comme la médecine de précision qui se distingue des thérapies individualisées et personnalisées [28].

La médecine de précision est suggérée comme un nouveau domaine, une stratégie thérapeutique pour apporter des succès inattendus et comme une nouvelle voie pour améliorer le traitement et le pronostic des patients. Des méthodologies plus précises et répétitives pour l'identification et la validation de la découverte des gènes sont essentielles et nécessaires à l'efficacité de la médecine de précision. Les stratégies thérapeutiques de la médecine de précision peuvent être développées principalement en fonction des mutations géniques et de l'épigénétique.

La stratégie thérapeutique de la médecine de précision devrait être d'identifier les mutations et les anomalies géniques en premier lieu, sur lesquelles les médicaments peuvent être conçus pour "corriger" l'anomalie du gène spécifique. Une telle stratégie nécessite un certain nombre de critères pour être réalisable, par exemple un séquençage puissant de gènes dans une certaine population, un gène de mutation spécifique à une maladie, une validation basée sur un mécanisme et une restauration cliniquement applicable du gène muté. Malgré les résultats des expériences de thérapie génique, il ne semble pas si facile de guérir la maladie après un simple remplacement d'un gène ou d'une séquence génétique défectueuse, à moins qu'il ne s'agisse de maladies monogéniques [11].

L'oncologie a été la première à développer des applications, avec par exemple, le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1, dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), dont la surexpression s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Le sous-typage des mélanomes avec l'identification des mutations sur BRAF a permis le développement d'inhibiteurs de tyrosine-kinase. Certains patients porteurs de mélanome métastatique ont déjà bénéficié de l'utilisation d'anticorps monoclonaux inhibiteurs du point de contrôle

immunitaire, comme l'ipilimumab ciblant CTLA-4 ou le nivolumab ciblant PD-1. Mais l'identification de variants génétiques ou l'expression de protéines mutantes trouve aussi des applications dans d'autres domaines thérapeutiques comme les maladies inflammatoires, les atteintes cardiovasculaires, certaines maladies psychiatriques, voire la douleur. La connaissance du statut métabolique des patients permet aussi, grâce aux tests de pharmacogénétique, de prévoir la réponse aux médicaments et de réduire les accidents médicamenteux en identifiant les sujets à risque, très exposés à la survenue d'un effet indésirable [29].

6. Médecine génomique

Le génome humain est l'ensemble de l'information génétique portée par l'ADN sur nos 23 paires de chromosomes. Il contient l'ensemble du patrimoine génétique de l'humanité. La médecine génomique, simplement définie, est l'utilisation de l'information provenant des génomes (des humains et d'autres organismes) et de leurs dérivés (ARN, protéines et métabolites) pour guider la prise de décisions médicales. Il est maintenant possible d'envisager la possibilité d'examiner l'ensemble du génome d'une personne (ou au moins une grande partie de celui-ci) pour faire des prédictions de risque individualisées et prendre des décisions de traitement. De nombreux modèles d'expression des gènes dans l'ensemble du génome sont maintenant facilement analysés. Ainsi, l'état de santé et les états pathologiques peuvent maintenant être caractérisés par leurs empreintes moléculaires afin de développer des stratifères significatifs pour les populations de patients et d'élucider des voies mécanistes basées sur des données pangénomiques [30].

Le terme "médecine génomique" implique que le séquençage du génome humain a permis à la pratique de la médecine d'entrer dans une ère où le génome de chaque patient permettra de déterminer l'approche optimale des soins, qu'il s'agisse de soins préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques [31].

Le Projet Génome Humain visait à séquencer tout l'ADN du génome humain. Son achèvement a été annoncé en avril 2003 [32]. Depuis la fin du projet, différentes techniques permettent d'avoir accès directement aux informations du génome. En utilisant ces techniques, il est ainsi possible de déterminer la capacité de chacun à absorber, à distribuer, à métaboliser ou à éliminer un médicament ou de mieux comprendre les variabilités dans la réponse en ayant repéré les mutations spécifiques sur un gène codant pour une protéine distinctive et responsable de l'état pathologique de la personne.

6.1. Est-ce que les outils de génotypage sont à notre portée?

Depuis juillet 2003, une biopuce permettant de faire des analyses génétiques rapides pour certaines isoenzymes du cytochrome P450 est offerte sur le marché. En effet, Roche a mis au point la First Gene Chip Available For Personalised Medicine, une biopuce qui permet de détecter des mutations dans les gènes codant pour les isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450, en cause dans le métabolisme de plusieurs médicaments. À l'annonce du lancement de cette biopuce, Roche indiquait clairement qu'il était temps que les médecins et les professionnels de la santé évoluent vers un mode d'administration des médicaments plus personnalisé: «Plusieurs facteurs font en sorte que les médecins doivent délaissier les méthodes universelles dans la prescription des médicaments» [33].

6.2. Ces outils sont-ils applicables à notre réalité clinique quotidienne?

Des améliorations significatives de la réponse aux médicaments peuvent être associées à l'utilisation de tests génétiques permettant de mieux caractériser la présence ou non de protéines ou de facteurs génétiques responsables de l'état pathologique d'un patient. Les analyses quotidiennes effectuées en vue de guider un traitement adjuvant du cancer du sein par le trastuzumab (Herceptine) en sont probablement le meilleur exemple. Il est ainsi connu que la survie des patientes est bien meilleure si l'Herceptine est administré à celles qui présentent des tumeurs qui expriment des antigènes HER2 à leur surface [34].

En outre, le 16 AOÛT 2007, la FDA américaine a émis un avis de publication immédiat pour approuver une modification à la monographie de la warfarine indiquant aux professionnels de la santé que l'utilisation de tests génétiques pourrait les aider à mieux prédire les doses initiales de warfarine [35]. Ce communiqué indique, de plus que l'utilisation de ces tests pourrait permettre d'optimiser la prise de warfarine et de diminuer les risques de saignement chez leurs patients. La FDA justifie cette décision en indiquant que de récentes études scientifiques ont montré que la variabilité interindividuelle observée dans la réponse à la warfarine pouvait s'expliquer par des différences génétiques [36].

II. Les biomarqueurs

1. Notion des biomarqueurs

La MP s'appuie sur des marqueurs spécifiques qui permettent une adaptation idéale du traitement à chaque patient (Figure 6). Un marqueur biologique (biomarqueur) est simplement une molécule qui indique une altération de la physiologie par rapport à la normale [37].

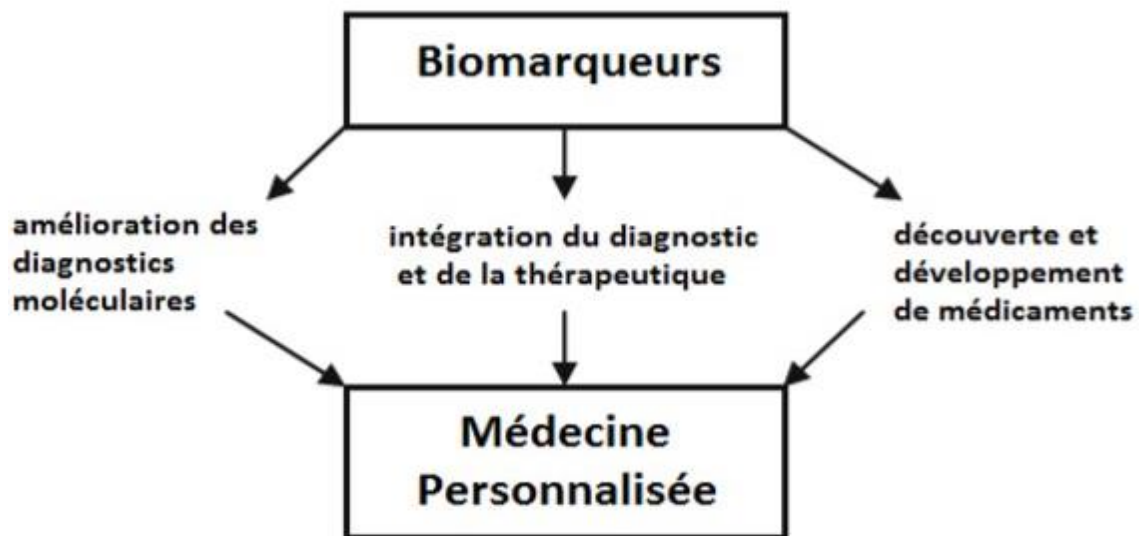


Figure 6 : Impact des biomarqueurs sur la médecine personnalisée [37].

Le biomarqueur selon la définition proposée par le National Institute of Health (NIH) est « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ».

Avec l'arrivée des premiers traitements de thérapie ciblée et de nouveaux tests de dépistage ou de diagnostic plus sensibles et plus rapides, le développement des "biomarqueurs" permet d'envisager une médecine plus efficace, dite "personnalisée".

Le dosage des biomarqueurs peut correspondre à des procédures extrêmement simples comme celui de la glycémie ou du cholestérol ou à des procédures plus récentes et complexes comme l'identification d'une mutation spécifique du génome [38]. Les biomarqueurs peuvent donc être des paramètres biologiques anatomiques, physiologiques, biochimiques ou moléculaires. Ils sont alors détectés dans un tissu ou un fluide biologique (tel que le sang, le fluide cébrospinal ou l'urine) et la présence ou l'absence ou la surexpression ou sous-expression seront les critères observés.

Aujourd'hui que ce soit sur l'ensemble des connaissances précoces sur la recherche de biomarqueurs ou les médicaments intégrant un biomarqueur disponible en thérapeutique, l'oncologie reste le domaine précurseur donc le plus avancé de ce type de recherche.

L'observation tirée d'une étude biomarqueurs réalisée par l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS) montre aujourd'hui 500 essais cliniques associant un biomarqueur dans les plans de développement clinique en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché [39]. Les aires thérapeutiques principalement concernées sont l'oncologie, le cardiovasculaire et le système nerveux central (Figure 7).

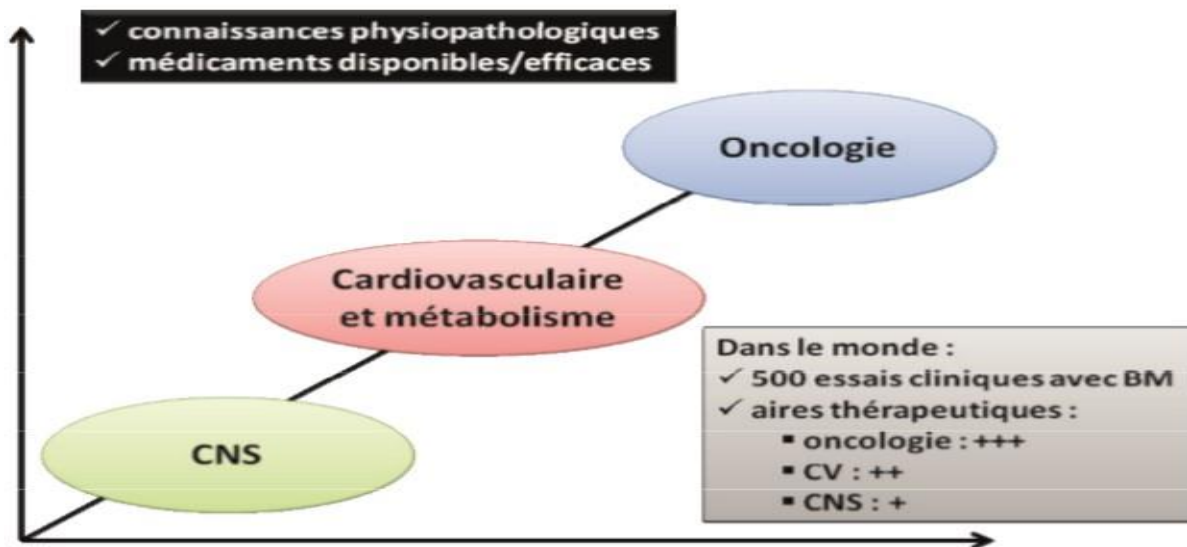


Figure 7 : Aires thérapeutiques et état des connaissances biomarqueurs - médecine personnalisée [39].

2. Biomarqueur génomique

C'est la propriété de l'ADN ou de l'ARN révélatrice d'un processus biologique normal ou pathologique et/ou d'une réponse à une thérapeutique ou à une autre intervention. Un biomarqueur génomique peut, par exemple, être la mesure de l'expression d'un gène, la fonction d'un gène ou la régulation d'un gène [40]. Suite à la démonstration récente de l'importance de la génétique sur l'action des médicaments (que ce soit en termes d'efficacité, de métabolisation...), l'industrie biotechnologique a mis au point de nombreux tests pour des biomarqueurs génomiques et c'est sur ces biomarqueurs que repose la MP. Par exemple, toute altération moléculaire spécifique d'une cellule cancéreuse au niveau de l'ADN, de l'ARN ou des protéines peut être appelée biomarqueur moléculaire.

3. Objectifs des biomarqueurs et intérêt des polymorphismes

Il existe différentes finalités ou stades d'intervention possibles des biomarqueurs dans le domaine biomédical (figure 8) [40]:

- **Le diagnostic** : le biomarqueur permet d'identifier la présence d'une maladie et de définir la population cible et les répondeurs à la thérapeutique ;

- **Le pronostic** : le biomarqueur permet de déterminer l'évolution prévisible de la maladie ;

- **Le mécanisme** : le biomarqueur rend compte de l'effet observé en aval du médicament ;

- **La maladie** : le biomarqueur traduit la conséquence clinique ou la mesure de la maladie ;

- **L'efficacité (biomarqueur d'efficacité)** : le biomarqueur reflète alors le résultat bénéfique du traitement ;

- **La toxicité (biomarqueur de toxicité)** : le biomarqueur rend compte de l'effet toxicologique du médicament sur les systèmes in vitro et in vivo ;

- **Le stade** : le biomarqueur permet de faire la distinction entre les différents stades de la maladie ;

- Lors des essais cliniques, les biomarqueurs permettent une élimination fiable et précoce de mauvais candidats au développement de molécules thérapeutiques et un choix de la dose de médicament pour les essais pivot de la phase III, une diminution du risque de non démonstration d'effet ou des effets secondaires trop importants.

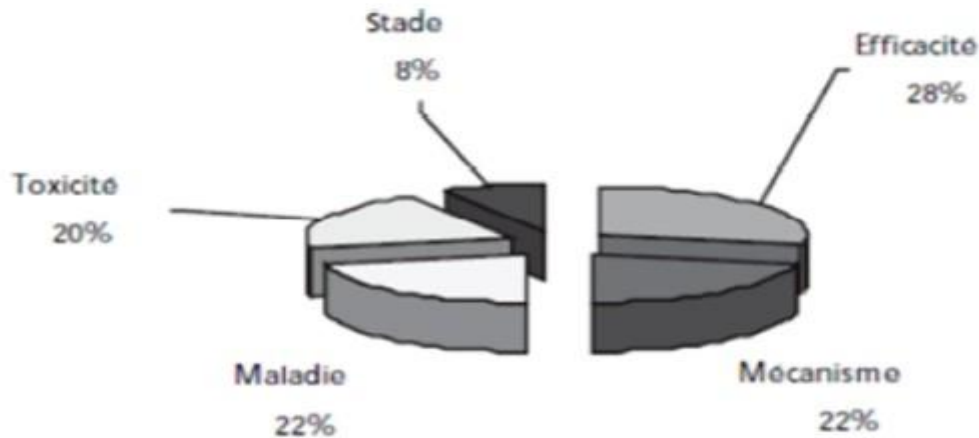


Figure 8 : Domaines d'intervention courants des biomarqueurs [23].

III. Enjeux et craintes soulevées par la médecine personnalisée

Malgré les nombreux avantages thérapeutiques qu'elle offre, la MP pose un certain nombre de questions, comme en témoigne la mobilisation de la commission européenne. Puis celle des pouvoirs publics français. En janvier 2014, l'Assemblée nationale et le Sénat réunissent ainsi différents experts (PU-PH, économistes, sociologues, représentants de l'HAS etc...) afin d'ouvrir une réflexion sur les enjeux de la MP. Ces échanges donnent lieu à un rapport parlementaire qui révèle les difficultés à faire en sorte que les enjeux éthiques, sociaux, économiques, technologiques, médicaux et scientifiques se rencontrent [41].

1. Enjeux médicaux

Les dimensions prédictive et préventive sont très importantes dans la manière dont les chercheurs cliniciens envisagent la MP. Traiter une maladie avec des médicaments qui ont le meilleur rapport efficacité/sécurité pour un patient donné est un objectif majeur de la MP. Cependant prédire la survenue d'une maladie et, si possible, la prévenir représentent des objectifs encore plus ambitieux [42]. Le développement de la MP, avec sa composante de cartographie génétique, ouvre des voies intéressantes dans ce domaine.

Prédire la survenue ultérieure d'une maladie représentera une avancée intéressante en médecine, néanmoins, pour le patient cette éventualité peut constituer une charge émotionnelle majeure. Dans de nombreuses situations et pour bien longtemps encore, la maladie pourra être prédite, mais ne pourra pas être prévenue. Le patient sera donc confronté brutalement à un destin jusqu'alors inconnu qu'il devra assumer.

Avec la MP on s'oriente vers une médecine participative dans laquelle le soigné prend position dans les choix thérapeutiques proposés par le soignant [43,44]. Cependant, un excès d'information peut parfois être difficile à maîtriser par une personne non avertie. Dès lors, le médecin, sans doute prioritairement le médecin généraliste, devra jouer un rôle facilitateur dans l'interprétation des données disponibles. En ce sens, la communication « médecin-malade » est en train d'évoluer et la communication par voie électronique va sans doute accélérer le processus [45].

On assistera à une reconfiguration du cadre de la relation médecin-malade qui laisse poser des questions. Si la consultation médicale est moins motivée par

des symptômes cliniques que par les probabilités qu'ont les individus d'être atteints de telle ou telle maladie, comment la relation thérapeutique peut-elle être repensée ? Quel sera le rôle du médecin généraliste ? Devra-t-il également restituer aux patients les résultats de leur séquençage génomique ? Comment, le cas échéant, repenser la formation des médecins généralistes sur ce point précis et plus largement sur les biotechnologies ? Devront-ils être omniscients ? [41].

2. Enjeux éthiques

La MP soulève des questions d'ordre éthique, notamment à l'une des séquençages génomiques. Une crainte légitime des patients sera la sauvegarde de la confidentialité absolue des informations ainsi recueillies et le contrôle rigoureux de l'usage qui pourrait en être fait [46].

Il est évident qu'une cartographie génétique capable de prédire telle ou telle maladie, à plus ou moins brève échéance, pourrait s'avérer délétère pour le patient si les informations ne restaient pas strictement confidentielles [47]. Donc, Comment pourra-t-on garantir la protection de la masse de données considérable générée par ces séquençages ?

L'accès aux données générées par le séquençage pourrait effectivement avoir des effets délétères en amplifiant des inégalités économiques qui existent déjà entre les individus. Aujourd'hui, les anciens malades atteints de cancer doivent, par exemple, payer une surprime pour être assurés lorsqu'ils contractent un prêt bancaire au nom du risque qu'ils ont de retomber malade, même à 20 ans de recul des traitements. Des antécédents médicaux peuvent donc entraîner des sanctions financières, au même titre que certains risques. Ainsi, les individus qui souffrent d'hypertension artérielle ne sont pas considérés comme malades mais

comme porteurs d'un facteur de risque cardiovasculaire. Au nom de celui-ci, ils sont également pénalisés par une surprime qu'ils doivent payer pour être assurés en cas d'invalidité [41].

Cette inégalité d'accès au prêt crée par ce mode de distinction entre les individus malades ou porteurs de risques et le reste des individus nous poussent à s'interroger sur le statut accordé au risque. Peut-on lui donner le même statut qu'à celui de maladie ? Autrement dit, comment tracer une frontière nette entre l'état de personne malade, l'état de personne à risque, l'état de personne non malade et celui de personne guérie ? Et par conséquent, les institutions peuvent-elles considérer ces individus de la même manière ? Quand les séquençages génomiques seront généralisés, devons nous informer les banques et les assurances des risques dont nous sommes porteurs ? Le cas échéant, comment garantir que les assurances n'instaureront pas une « tarification au risque » en pénalisant ceux qui cumulent le plus de facteurs de risque ? Le développement des séquençages génomiques pourrait effectivement amener les mutuelles à repenser leur système de cotisation en fonction des probabilités que chacun a d'être atteint de telle ou telle maladie et ainsi creuser les inégalités entre les individus à partir de leurs caractéristiques biologiques et génétiques [41].

Devant toutes ces craintes, Il conviendra d'être méticuleux quant au respect des règles en matière de détention de matériel génétique, son exploitation, sa codification et son anonymisation. C'est ici que le rôle des comités d'éthique devient prépondérant [47].

3. Enjeux économiques et sociaux


La médecine a un coût et la MP n'échappe pas à la règle (recherche de mutation, dosage de biomarqueurs...) [48]. Ainsi, si on n'y prend garde, le développement de la MP risque de créer des disparités parmi les patients. On peut, en effet, craindre qu'en l'absence de remboursement, seuls les patients les plus fortunés pourront se payer les tests génétiques qui sous-tendent la MP [49]. L'économiste Valérie Seror rappelle la forte croissance des dépenses de santé depuis l'arrivée des thérapies ciblées. Elle souligne qu'en oncologie, les dépenses ont augmenté de 220 % entre 2005 et 2009 à cause des thérapies ciblées. En Allemagne et au Royaume Unis, certains traitements trop onéreux ne sont d'ores et déjà plus remboursés. Ils ne sont donc accessibles qu'aux classes sociales les plus aisées qui peuvent se les offrir [41].

Les tests compagnons ayant vocation à être systématiquement réalisés pour déterminer le choix d'un protocole thérapeutique, permettent aux industriels de récupérer une somme importante. Ainsi, rien n'empêche les laboratoires pharmaceutiques de fixer les prix qu'ils veulent. Le risque est de creuser les inégalités sociales d'accès aux soins. Comment peut-on concilier l'objectif d'innovation et de performance d'un côté, avec celui de réduction des dépenses de santé de la sécurité sociale, de l'autre ? Ces nouveaux traitements seront-ils accessibles à tous, ou exclusivement aux individus qui disposent d'un capital économique suffisant pour y accéder ? Comment faire en sorte que tout le monde puisse être correctement soigné, quelle que soit sa classe socioprofessionnelle ? Autrement dit, comment éviter de creuser les inégalités sociales d'accès aux soins au nom de l'innovation thérapeutique ?


4. Observance thérapeutique

L'amélioration de « l'observance » doit être une priorité, notamment car l'OMS avance que la résolution du problème « de la non observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau traitement biomédical » donc, quels vont-être les effets de ces nouveaux traitements sur « l'observance » des patients ? Vont-ils offrir des prises en charge plus efficaces au long court ?

La question de « l'observance » est au cœur des préoccupations médicales et politiques, notamment car l'OMS souligne que « dans les pays développés, la proportion de malades respectant leur traitement n'est que de 50% » et que « le problème de l'observance ne fera que s'amplifier à mesure que la charge mondiale des maladies chroniques va croître » Or, il semble que les raisons qui viennent expliquer « l'inobservance » sont multiples, complexes et souvent encore, mal identifiées. Ainsi, au lieu de demander aux patients d'adapter leurs habitudes de vie aux protocoles de traitements, il vaudrait peut-être mieux faire le chemin inverse en ajustant les prises en charge aux modes de vie des patients. Ne pourrait-on pas, effectivement, limiter un certain nombre d'échecs thérapeutiques en réfléchissant à la manière dont des protocoles pourraient se décliner au regard des caractéristiques et des possibilités des patients ? Ne s'agirait-il pas, alors, d'un modèle de prise en charge équitable, personnalisé et ajusté ? [41].



Deuxième Partie :
Application de la médecine
personnalisée dans les maladies
allergiques



I. Quelle est l'utilité clinique potentielle d'une meilleure compréhension de la génétique des maladies allergiques?

Les maladies allergiques sont des maladies complexes résultant de l'effet de multiples facteurs génétiques et environnementaux en interaction dans leur physiopathologie. Bien que le plus grand effet des études de la génétique des maladies allergiques ait été d'accroître notre compréhension de leur pathogenèse, il existe un certain nombre d'autres moyens par lesquels une meilleure compréhension du fondement génétique des maladies allergiques améliorera le diagnostic et le traitement à l'avenir.

1. Prédire l'apparition de la maladie

Une question souvent posée est de savoir si l'identification des facteurs génétiques peut permettre de prédire avec plus de précision la probabilité qu'un sujet développe une maladie allergique. À certains égards, l'utilisation clinique des antécédents familiaux est une façon de mesurer le risque héréditaire, et il a été démontré qu'elle avait une certaine validité. Toutefois, à l'heure actuelle, nous ne sommes pas en mesure d'utiliser dans la pratique clinique les connaissances qui s'accumulent rapidement sur les variantes génétiques qui influencent la progression des maladies allergiques. Cela reflète simplement les interactions complexes entre différents facteurs génétiques et environnementaux nécessaires à la fois pour déclencher la maladie et déterminer la progression vers un phénotype plus sévère chez un sujet, ce qui signifie que la valeur prédictive de la variation dans un gène donné est faible, avec un risque relatif typique du génotype de 1,1 à 1,5.

Cependant, il est possible qu'à mesure que nos connaissances sur les facteurs génétiques sous-jacents à la maladie augmentent, le pouvoir prédictif des tests génétiques augmente suffisamment pour permettre leur utilisation dans la prise de décisions cliniques. Par exemple, des études de simulation fondées sur l'utilisation de 50 gènes pertinents pour le développement de la maladie ont démontré qu'une zone sous la courbe de 0,8 peut être atteinte si le risque relatif du génotype est de 1,5 et que la fréquence de l'allèle de risque est de 10 %. La question de savoir si cela est susceptible d'améliorer les diagnostics utilisant l'évaluation traditionnelle des facteurs de risque est une question distincte. Des analyses récentes de la capacité des tests génétiques à prédire le risque de diabète de type II (pour lequel on a identifié beaucoup plus de facteurs de risque génétiques par des approches pangénomiques que pour les maladies allergiques à ce stade) montrent que l'inclusion de variantes génétiques communes n'a qu'un faible effet sur la capacité à prédire l'évolution de la maladie. Cela a conduit certains à remettre en question "l'attention et l'importance disproportionnées des ressources" accordées aux études génétiques dans la prévention des maladies communes. Cependant, l'identification d'autres facteurs de risque et le développement de meilleures méthodes pour incorporer les facteurs génétiques dans les modèles de risque sont susceptibles d'augmenter considérablement la valeur des facteurs de risque génotypiques et peuvent également fournir un moyen de prédire la progression vers une maladie grave et de cibler le traitement préventif à l'avenir. L'utilité potentielle d'une telle approche pour les maladies allergiques a été mise en évidence par l'observation récente que chez les nourrissons atteints d'eczéma et de sensibilisation aux allergènes alimentaires, les mutations FLG prédisent le développement ultérieur de l'asthme infantile avec une valeur prédictive positive de 100 % [42].

2. Prédire les sous-types d'asthme

Une vision simpliste de l'asthme ou de tout autre trouble allergique qui se concentre entièrement sur la polarisation TH2 et l'activation des cellules liées à l'allergie, telles que les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles, ne tient pas compte des facteurs génétiques et environnementaux agissant localement qui sont nécessaires pour traduire le phénotype atopique dans un organe spécifique afin de créer la maladie. En outre, l'efficacité limitée des agents biologiques ciblant les récepteurs individuels des cellules T, tels que CD25, IL- 5 et TNF-a, indique que, bien que les patients individuels puissent bénéficier de ces thérapies, ils ne constituent qu'un petit sous-groupe de l'ensemble du spectre de la maladie. Ainsi, le concept de sous-phénotypes de l'asthme est en train d'émerger en raison des différentes interactions gène-environnement. Les interactions gène-environnement sont donc susceptibles d'être cruciales dans la formation de ces sous-phénotypes et nous conduisent vers une médecine stratifiée [42].

3. Prédire une maladie grave

Un domaine dans lequel la génétique pourrait jouer un rôle important dans la prédiction est celui de la gravité des maladies. La capacité à identifier les personnes les plus susceptibles d'être atteintes d'une maladie grave et persistante permettrait de cibler les traitements préventifs et serait d'une grande utilité clinique. Il est de plus en plus évident que de nombreuses maladies génétiques sont influencées par des gènes "modificateurs" qui sont distincts du locus de susceptibilité à la maladie. L'identification de ces gènes modificateurs dans les maladies allergiques telles que l'asthme est difficile en raison des interactions complexes entre l'hypersensibilité, l'environnement et le traitement. Cependant,

malgré ces difficultés, un certain nombre d'études ont identifié des gènes qui sont associés à des mesures de la gravité de l'asthme. L'identification de ces marqueurs de maladies graves pourrait, à l'avenir, permettre de cibler les ressources de soins de santé sur les sujets susceptibles d'être atteints de maladies graves et de présenter la morbidité et la mortalité les plus élevées [42].

4. Prédire la réponse aux médicaments

On peut dire que le but ultime des études génétiques des maladies allergiques est de mieux adapter les traitements individualisés à des génotypes spécifiques afin d'améliorer les résultats thérapeutiques et de minimiser les effets secondaires. Par exemple, malgré le succès relatif des traitements classiques de l'asthme tels que les bêta-agonistes inhalés et les glucocorticoïdes, la plupart provoquent des effets secondaires indésirables et un sous-ensemble d'asthmatiques sont réfractaires aux thérapies anti-asthmatiques, ce qui entraîne une morbidité importante ainsi qu'une charge financière considérable.

La variation génétique détermine la réponse aux médicaments par différents mécanismes, dont les mécanismes pharmacodynamiques qui résultent de l'activation d'une voie réceptrice et les mécanismes pharmacocinétiques qui déterminent le métabolisme des médicaments.

Une étude récente d'association pangénomique (GWAS) et des études de gènes candidats liés à la voie du récepteur adrénergique β_2 ont tenté d'identifier des variantes spécifiques associées à la réponse aux bêta-agonistes inhalés. L'allèle Arg16 dans l'ADRB2 a été associé à un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) plus important en réponse au traitement de l'asthme par les bêta-agonistes à courte durée d'action (SABA) chez les enfants asthmatiques,

tandis que la variante Gly16 a été associée à des modifications dans le débit expiratoire de pointe (DEP). En revanche, l'allèle Arg16 a été associé à une aggravation des symptômes de l'asthme avec le traitement par un bêta-agoniste à longue durée d'action (LABA) par rapport à Gly16 homozygotes. D'autres études ne montrent aucune différence entre les allèles ADRB2 et les symptômes d'asthme après un traitement par LABA. D'autres études pharmacogénétiques pourraient permettre de caractériser plus précisément le rôle de Gly16Arg après exposition aux bêta-agonistes et de déterminer si la cinétique des récepteurs ou les effets pro-inflammatoires jouent un rôle dans les effets de contraste des génotypes. Parmi les autres gènes candidats dont on a constaté qu'ils étaient associés à une altération de la réponse aux bêta-agonistes chez les enfants asthmatiques, citons ADCY et ARG1 avec modification du VEMS, et CRHR2 et SPATS2L avec réponse bronchodilatatrice. D'autres études sur les gènes candidats ont également mis en évidence des phénotypes d'asthme modifiés en réponse aux thérapies glucocorticoïdes, notamment CRHR1, STIP1, ADCY9 et ORDML3 [42,43].

II. Les troubles allergiques : une opportunité unique pour le développement de la médecine personnalisée

L'idée que les traitements pour chaque patient devraient être adaptés aux caractéristiques spécifiques de la maladie de ce patient n'est pas un concept nouveau dans la pratique de l'allergie/de l'allergologie clinique. Cette notion a eu son fondement scientifique avec la description par Noon et Freeman d'un protocole visant à immuniser les patients atteints de rhinite allergique induite par le pollen de graminées avec un extrait de celui-ci afin de réduire leur réactivité clinique à cet allergène spécifique [44,45].

En effet, un diagnostic précis est fondamental pour la sélection d'un traitement optimal dans tous les domaines de la médecine. En conséquence, l'identification du ou des allergènes et des autres facteurs qui provoquent la maladie chez les patients allergiques avant de tenter de définir la gestion et le traitement les plus appropriés pour ces patients représente l'un des meilleurs exemples de l'importance cruciale de ce principe général.

Toutefois, même la première étape, à savoir l'identification de l'allergène ou des allergènes en cause, présente des défis. Il est bien connu que, que l'on tente de détecter les IgE sériques spécifiques d'un allergène ou que l'on utilise des tests cutanés pour mesurer la réactivité à des allergènes particuliers, un résultat positif ne prouve pas que les IgE spécifiques d'un allergène identifiées sont à l'origine d'une maladie chez ce patient [46].

La nécessité de personnaliser ou de stratifier la prise en charge des patients souffrant de troubles allergiques va clairement bien au-delà de la simple identification du ou des allergènes incriminés. L'époque où il suffisait de savoir qu'un patient souffrait d'asthme, voire d'asthme atopique, pour décider du traitement optimal pour le patient asthmatique, en particulier pour les formes les plus graves de la maladie, est révolue depuis longtemps [47]. Non seulement plusieurs sous-types, phénotypes et endotypes de l'asthme ont été signalés [48-49], mais l'effort visant à définir les sous-types cliniquement importants de l'asthme est en cours, avec de grandes études en cours dans plusieurs pays. Ces travaux devraient contribuer à améliorer notre compréhension de l'importance relative des divers mécanismes allergiques chez les patients atteints de différents sous-types d'asthme et pourraient fournir des preuves supplémentaires que chez certains patients, l'asthme peut se développer essentiellement indépendamment des IgE. Les efforts doivent également être poursuivis pour mieux comprendre

l'hétérogénéité des troubles de la respiration sifflante observés au début de la vie et les facteurs déterminants le développement ultérieur de l'asthme [50-51]. Les progrès dans ce domaine seront essentiels au succès des tentatives visant à concevoir des approches personnalisées pour classer la maladie actuelle, évaluer le risque de développement ultérieur de l'asthme et prévenir ou modifier le développement ou la progression de la maladie.

III. Principes généraux de la médecine personnalisée

L'effort pour trouver des informations manifestement bénéfiques pour la santé et le traitement des maladies en exploitant des quantités de plus en plus importantes de données génomiques et d'autres données "omiques", ainsi que des données sur les caractéristiques démographiques, les expositions environnementales (c'est-à-dire ce qu'on appelle l'exposome) et les réponses à diverses interventions thérapeutiques, sera complexe, continu et de très longue durée.

Le rapport du Conseil national de la recherche intitulé "Vers une médecine de précision, la création d'un réseau de connaissances pour la recherche biomédicale et une nouvelle taxonomie des maladies "est parvenu à plusieurs conclusions et a formulé un certain nombre de recommandations concernant ce que le comité a décidé d'appeler la médecine de précision (qui devait englober la prévision et la prévention des maladies, ainsi que leur classification, leur traitement et leur suivi)[52]. Bien que ces conclusions et recommandations aient été conçues pour s'appliquer à la recherche biomédicale et aux soins cliniques en général, elles peuvent également être utilisées pour orienter les approches visant à améliorer les soins dans des sous-spécialités médicales individuelles, notamment l'allergologie/allergie clinique.

Pour illustrer ce point, considérons le schéma général envisagé pour la création d'un réseau de connaissances sur les maladies, comme le montre une figure du rapport "Vers une médecine de précision" du Conseil national de la recherche (Figure 9) [52]. Les données utilisées pour créer un tel réseau de connaissances proposé (c'est-à-dire les "informations communes") comprendraient des informations détaillées sur les caractéristiques de plusieurs sujets individuels et de leur environnement. Ces informations pourraient ensuite être exploitées en utilisant des outils bioinformatiques et informatiques sophistiqués pour identifier les combinaisons de facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent contribuer au développement, à l'exacerbation, voire à la résolution spontanée de l'asthme, de l'eczéma, des allergies alimentaires ou d'autres troubles allergiques et pour évaluer l'efficacité des interventions visant à prévenir, améliorer ou guérir ces troubles.

Il est clair que toutes les informations à entrer dans une telle base de données (les "informations communes") devraient être collectées en accord avec les règles de confidentialité et les autres politiques et lois qui s'appliquent dans les juridictions où vivent les sujets.

L'exploration sophistiquée de ces informations contribuera au développement du réseau de connaissances qui peut éclairer la classification des maladies et, à son tour, orienter le traitement ciblé et d'autres formes de prise en charge individualisée des patients. Ce qui est envisagé est un système dynamique pour produire et réviser/mettre à jour en permanence la classification des maladies et pour le développement de nouveaux diagnostics et traitements cliniques tout en soutenant la science fondamentale.

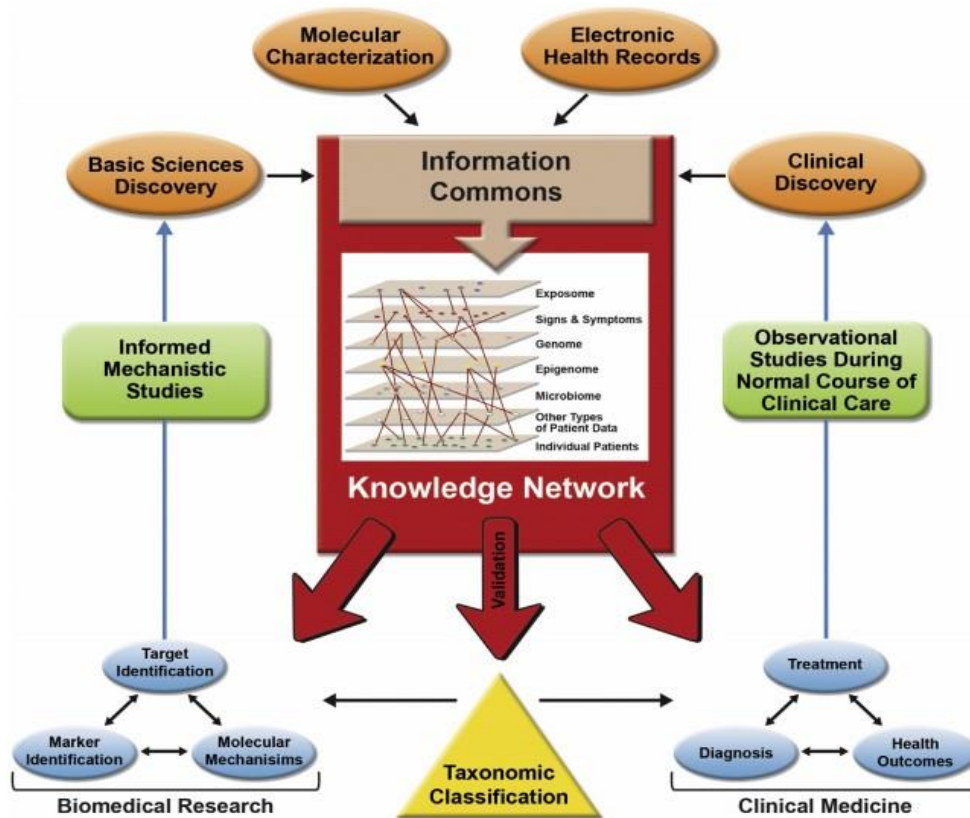


Figure 9 : Création d'un réseau de connaissances biomédicales pour la découverte de base et l'amélioration de la santé [13].

Les informations communes proposées contiennent des informations actuelles sur la santé et les maladies de chaque patient, qui sont continuellement mises à jour par de nouvelles données générées dans le cadre normal des soins de santé. Les résultats validés issus du réseau de connaissances, tels que ceux qui définissent de nouvelles maladies ou sous-types de maladies cliniquement pertinentes (par exemple, qui ont des implications sur le pronostic du patient, la surveillance de la maladie ou la thérapie), seraient intégrés dans une nouvelle taxonomie afin d'améliorer le diagnostic, le traitement et la surveillance des maladies.

1. L'épigénétique et les endotypes des maladies allergiques

La programmation épigénétique au début de la vie est cruciale pour le développement des endotypes des maladies allergiques. Une meilleure connaissance des endotypes de développement relatifs à l'apparition et à la progression de la maladie est nécessaire pour mettre en place des stratégies de prévention précoce et de modification de la maladie. Les infections respiratoires, le microbiome et la nutrition sont des facteurs déterminants de la régulation immunitaire complexe et de la fonction barrière. Les mécanismes épigénétiques relient la régulation génétique aux influences environnementales et aux trajectoires de développement. La programmation du développement induite par l'environnement intra-utérin (fumée de cigarette, nutrition et stress) affecte le fœtus et sa lignée germinale, avec des effets épigénétiques intergénérationnels. La programmation du développement peut être transmise d'une génération à l'autre (effets transgénérationnels) et ne peut plus être attribuée à une exposition directe à l'environnement [53].

2. Le concept d'endotypes, de phénotypes, de biomarqueurs et de médecine personnalisée

Les trois mots clés endotype, phénotype et biomarqueur seront l'un des principaux sujets de recherche sur la manière de construire les éléments constitutifs de la MP.

Le mot "**endotype**" permet de découvrir les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les caractéristiques observables des maladies, connues sous le nom de "**phénotype**". L'attribution de mécanismes et de biomarqueurs uniques pour chaque endotype est cruciale pour la validité de l'endotype. Jusqu'à présent,

seuls quelques endotypes valides ont été identifiés dans les maladies allergiques, tous ayant des implications thérapeutiques.

Pour approfondir la définition d'un endotype, il faut reconnaître qu'une voie pathogène majeure telle que la réponse immunitaire de type 2 est très complexe, comprenant plusieurs déterminants avec des interactions dynamiques non linéaires (Figure 10) et hétérogène, puisque tous les déterminants ne sont pas présents chez tous les patients ou, chez un patient donné, à tous les moments. Nous devons donc adopter le concept d'un "endotype complexe" constitué de plusieurs sous-endotypes par opposition à un endotype qui englobe un seul mécanisme moléculaire [53].

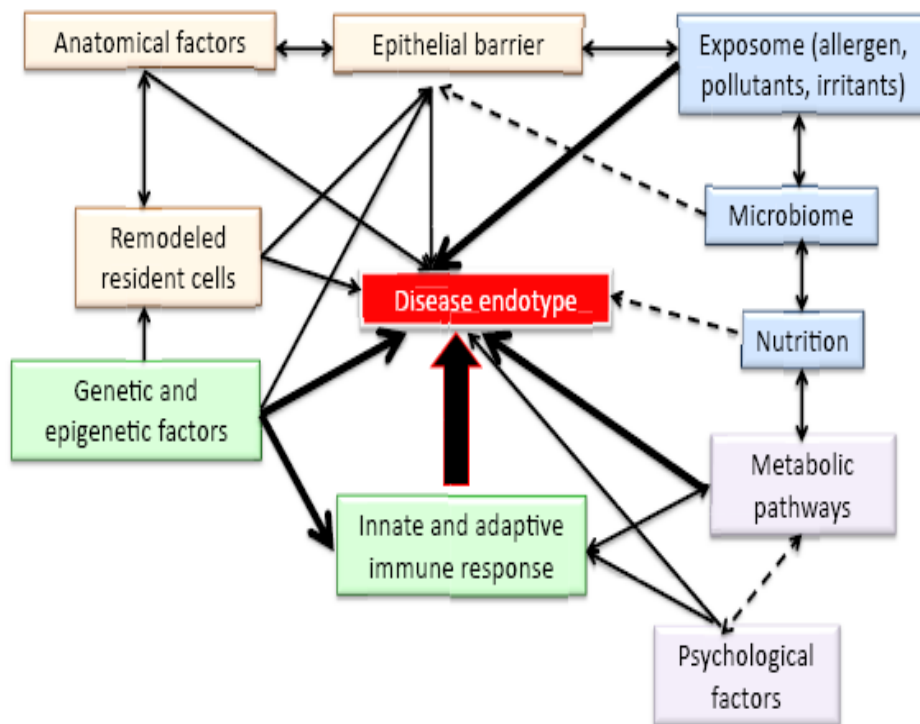


Figure 10 : Facteurs affectant l'endotype d'une maladie dans les maladies allergiques [53].

Pour une MP dans les maladies allergiques des approches basées sur une compréhension intégrée des mécanismes biologiques de chaque patient y compris l'interaction entre la réponse immunitaire et l'exposome, les infections et le microbiome, la génétique, l'épigénétique, les facteurs psychosociaux, la nutrition, les facteurs anatomiques et les voies métaboliques sont nécessaires.

IV. Vers une médecine personnalisée dans le domaine de l'allergie [54]

Fournir les meilleurs soins personnalisés possibles aux patients souffrant de maladies allergiques et aider les personnes à risque à éviter ces troubles sera un effort continu à long terme. Toutefois, il est possible de réfléchir dès maintenant aux approches générales permettant d'atteindre ces objectifs et d'envisager quelques grands principes pour la pratique de la MP dans le domaine de l'allergie (tableau 1).

Tableau 1 : Principes de la médecine personnalisée pour les troubles allergiques [54]

<p>Caractériser la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Identifier la maladie et, le cas échéant, le sous-type de trouble allergique ;▪ Définir précisément les protéines allergènes incriminées.
<p>Établir le profil du patient :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Caractériser le génotype et le phénotype du patient (et dans certains cas les microbiomes) ;▪ Évaluer la probabilité que le patient réponde à des agents pharmacologiques ou biologiques, à une immunothérapie spécifique ou à d'autres formes de traitement.
<p>Choisir une gestion optimale : En fonction</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Du sous-type de maladie du sujet,▪ Des allergènes incriminés,▪ Des caractéristiques génétiques et phénotypiques,▪ Et d'une évaluation fondée sur des preuves de la probabilité qu'il réponde aux

différentes options de traitement/gestion.
<p>Surveiller la maladie et la réponse à la thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectuer une surveillance biométrique appropriée pendant le traitement (par exemple, avec des agents pharmacologiques ou biologiques ou avec l'AIT) pour évaluer, par exemple, les effets favorables ou défavorables de l'intervention et la durée des effets favorables.
<p>Développer des algorithmes thérapeutique pour sélectionner l'approche de gestion la plus optimale pour le patient : Sur la base des caractéristiques du patient et de ses résultats d'examens, et de l'évaluation factuelle de l'utilité clinique des options de traitement et du type de système de soins de santé dans lequel ce patient reçoit ses soins.</p>

Chacun des sujets énumérés dans le tableau a sa propre série de défis. Par exemple, on s'intéresse actuellement beaucoup à la définition des sous-types d'asthme. Il reste à déterminer s'il sera possible de définir des sous-types de patients souffrant de dermatite atopique, de rhinite allergique ou d'allergies alimentaires qui pourraient bénéficier de plans de prise en charge plus personnalisés. Dans le domaine du profilage des patients, l'idéal serait de pouvoir utiliser un nombre limité de tests raisonnablement peu coûteux pour prédire à diverses formes de traitement plutôt que de s'appuyer sur des analyses complètes de l'ensemble du génome, du métabolome et du microbiome du sujet, par exemple. Le même point peut être soulevé en ce qui concerne le type de test qui pourrait être nécessaire pour une surveillance efficace de la maladie et une évaluation des réponses au traitement.

Le tableau 2 donne quelques exemples de la manière dont les différentes composantes de la médecine 4P (discuter au chapitre 1) pourraient être appliquées pour améliorer la prévention et le traitement de certains troubles allergiques.

Tableau 2 : Quelques exemples de mise en œuvre de la médecine 4P chez des patients souffrant de certains troubles allergiques [54].

<u>Maladie</u>	Asthme
Prévision	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Améliorer la capacité à prévoir le risque d'asthme chez les personnes souffrant de troubles respiratoires au début de leur vie ; ▪ Améliorer les tests biométriques pour identifier les sous-types d'asthme cliniquement significatifs ; ▪ Mettre au point de meilleures approches pour définir les interactions gène-environnement les plus critiques pour favoriser le développement de la maladie ; ▪ Développer des algorithmes pour utiliser ces données dans la pratique clinique.
Prévention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifier les facteurs environnementaux potentiellement modifiables (par exemple, qui influencent les fonctions des muqueuses des voies aériennes, la composition des microbiomes, l'exposition aux infections virales des voies respiratoires) ; ▪ concevoir des approches pour les modifier afin de prévenir le développement, la progression ou l'exacerbation de la maladie.
Personnalisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélectionner des thérapies ciblées les plus appropriées en fonction des caractéristiques biométriques individuelles ; ▪ Préciser ceux qui sont susceptibles de bénéficier de l'AIT; ▪ Identifier les allergènes à utiliser pour l'AIT et les approches les plus efficaces en fonction des données biométriques individuelles ; ▪ Enumérer les tests de surveillance les plus appropriés à utiliser chez chaque sujet pour évaluer la réponse au traitement et pour détecter les éventuels effets indésirables.
Participation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélectionner (par exemple, sur la base des données biométriques du sujet, de son environnement, de ses préférences personnelles, et analyse des risques et des avantages des différentes options) d'une pharmacothérapie standard ou ciblée, d'un traitement par agents biologiques et/ou d'une AIT ; ▪ Mettre au point des méthodes améliorées pour conseiller efficacement aux sujets et aux tuteurs d'adopter des pratiques de vie saines (par exemple, l'exercice physique, une bonne alimentation et la possession d'un animal de compagnie) une fois qu'il a été démontré que ceux-ci ont un effet bénéfique sur la prévention, la progression/exacerbation de la maladie.

<u>Maladie</u>	Allergie alimentaire
Prévision	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de provocation orale (standard) ; ▪ Evaluation biométrique améliorée (par exemple, avec des tests d'activation des basophiles, l'analyse des populations de cellules T et B, et la caractérisation des répertoires d'anticorps) pour identifier les personnes les plus à risque d'une réaction grave.
Prévention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Introduction précoce de l'arachide (et peut-être d'autres allergènes alimentaires) dans le régime alimentaire de populations définies de sujets à risque ; ▪ développer des approches pour favoriser l'établissement/le maintien de microbiomes sains qui réduisent le risque de développement de maladies
Personnalisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tests biométriques pour évaluer quels sujets bénéficieraient d'une introduction alimentaire précoce de divers aliments allergènes et/ou d'une modification de leurs microbiomes ; ▪ Sélection d'allergènes spécifiques à utiliser pour l'AIT chez les personnes souffrant d'allergies alimentaires multiples et sélection d'une AIT séquentielle ou simultanée à ces allergènes ; ▪ tests de surveillance des maladies (par exemple, des populations de lymphocytes T et B et de basophiles et des niveaux d'autres types de biomarqueurs) pour évaluer l'ampleur et la durée de la réactivité à l'AIT.
Participation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélection (par exemple, sur la base d'une analyse risques-avantages et des préférences personnelles du sujet) de l'AIT par rapport à l'éviction des allergènes et à l'auto-injecteur d'épinéphrine (ou les deux) ; ▪ Amélioration des méthodes pour conseiller efficacement aux sujets et aux tuteurs d'adopter diverses mesures (par exemple, meilleur respect des plans de traitement, augmentation de l'exercice, alimentation adéquate et possession d'un animal de compagnie) une fois qu'il a été démontré que celles-ci ont des avantages pour le traitement de la maladie ou pour la prévention du développement ou de la progression de la maladie/exacerbation ; ▪ l'engagement des patients, de leurs familles et des groupes de défense dans les efforts visant à améliorer les options de prévention, de traitement et de gestion des maladies, ainsi que dans les efforts visant à améliorer la compréhension du public et les politiques publiques relatives aux allergies alimentaires.

<u>Maladie</u>	Anaphylaxie induite par le venin
Prévision	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développer des tests pour identifier les personnes ayant des IgE spécifiques au venin qui sont les plus exposées au risque d'anaphylaxie provoquée par le venin.
Prévention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indiquer une AIT pour prévenir les épisodes futurs ; ▪ développer des approches efficaces de "AIT préventive" pour les personnes à risque (par exemple, les apiculteurs)
Personnalisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identifier des protéines d'allergènes spécifiques ; ▪ sélectionner les allergènes optimaux à utiliser pour l'AIT ; ▪ modifier l'AIT standard en fonction des données biométriques individuelles pour améliorer l'efficacité et la durée de l'AIT.
Participation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proposer le choix de l'AIT préventive vs thérapeutique et utilisation de l'auto-injecteur d'épinéphrine (ou les deux) ; ▪ Améliorer l'efficacité des approches visant à convaincre les patients et leurs familles de l'importance de respecter les plans de gestion.

V. Certains troubles allergiques

1. La médecine personnalisée au niveau des voies respiratoires inférieures : Asthme

L'hétérogénéité de l'asthme par rapport aux caractéristiques des patients (phénotype), aux mécanismes pathogènes sous-jacents (endotype) et aux résultats cliniquement significatifs, y compris la réponse au traitement, a été établie sans aucun doute. Une meilleure gestion de l'asthme nécessite une meilleure compréhension de l'hétérogénéité de la maladie et de ses mécanismes par rapport à des résultats cliniquement significatifs [55,56].

Des voies métaboliques, inflammatoires, immunologiques et de remodelage étendues et hétérogènes liées à la maladie ont été décrites, et un modèle stable est défini comme un endotype de la maladie. Un endotype bien défini doit relier le principal mécanisme pathogène à un phénotype clinique de l'asthme grâce à des biomarqueurs. L'endotypage dans un cadre clinique présente plusieurs avantages, tels que la prise en compte rigoureuse des critères d'admission aux essais épidémiologiques, génétiques ou thérapeutiques.

1.1. Définir les endotypes de l'asthme

En général, on considère qu'une réponse immunitaire de type 2 est à la base de l'asthme atopique. Une inflammation éosinophile des voies aériennes et une augmentation des niveaux de cytokines de type 2 (par exemple, crachats induits, liquide de lavage bronchoalvéolaire et échantillons de biopsie bronchique) sont caractéristiques de ces patients [57-58].

1.1.1. L'endotype de la réponse immunitaire de type 2

L'endotype de la réponse immunitaire de type 2 a été lié à la réponse aux corticostéroïdes inhalés et aux évolutions de la maladie, telles que les exacerbations [59,60]. Plusieurs sous-endotypes peuvent exister au sein de l'endotype complexe de type 2, tels que les endotypes IL-5- HIGH, IL-13-HIGH ou IgE-HIGH. [61,62] La maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine est également un sous-type particulier de l'endotype complexe de type 2, où la voie métabolique hyperactive façonne la réponse immunitaire de type 2 [63]. Dans cette optique, les endotypes de la réponse immunitaire de type 2 sont définis par des sous-groupes de patients qui ont une réponse bénéfique au traitement ciblant les voies pathogènes IL-5, IL-13 ou IgE (Figure 11).

Les réponses immunitaires innées et acquises contribuent toutes deux aux endotypes de la réponse immunitaire de type 2 (Figure 11). Les cellules inflammatoires TH1/TH17 et les mécanismes non allergiques, tels que les facteurs environnementaux, le stress psychosocial, l'activation des voies métaboliques, les cellules résidentes dans le phénotype remodelé ou le dysfonctionnement de la barrière épithéliale, modulent encore le profil de l'inflammation de type 2. En outre, l'inflammation de type 2 se caractérise par une plasticité cellulaire élevée qui permet aux cellules de s'adapter à un milieu inflammatoire spécifique. Les cytokines de la réponse immunitaire innée, telles que l'IL-33 et la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP), modulent le phénotype déclenché par les mastocytes, tandis que les cytokines de type 2 favorisent un phénotype particulier impliquant les cellules musculaires lisses et les cellules épithéliales et endothéliales chez les patients asthmatiques. Ces dernières influencent également la perméabilité de l'épithélium pour les allergènes et de l'endothélium pour le recrutement des cellules inflammatoires dans les tissus enflammés et la production de mucus [64].

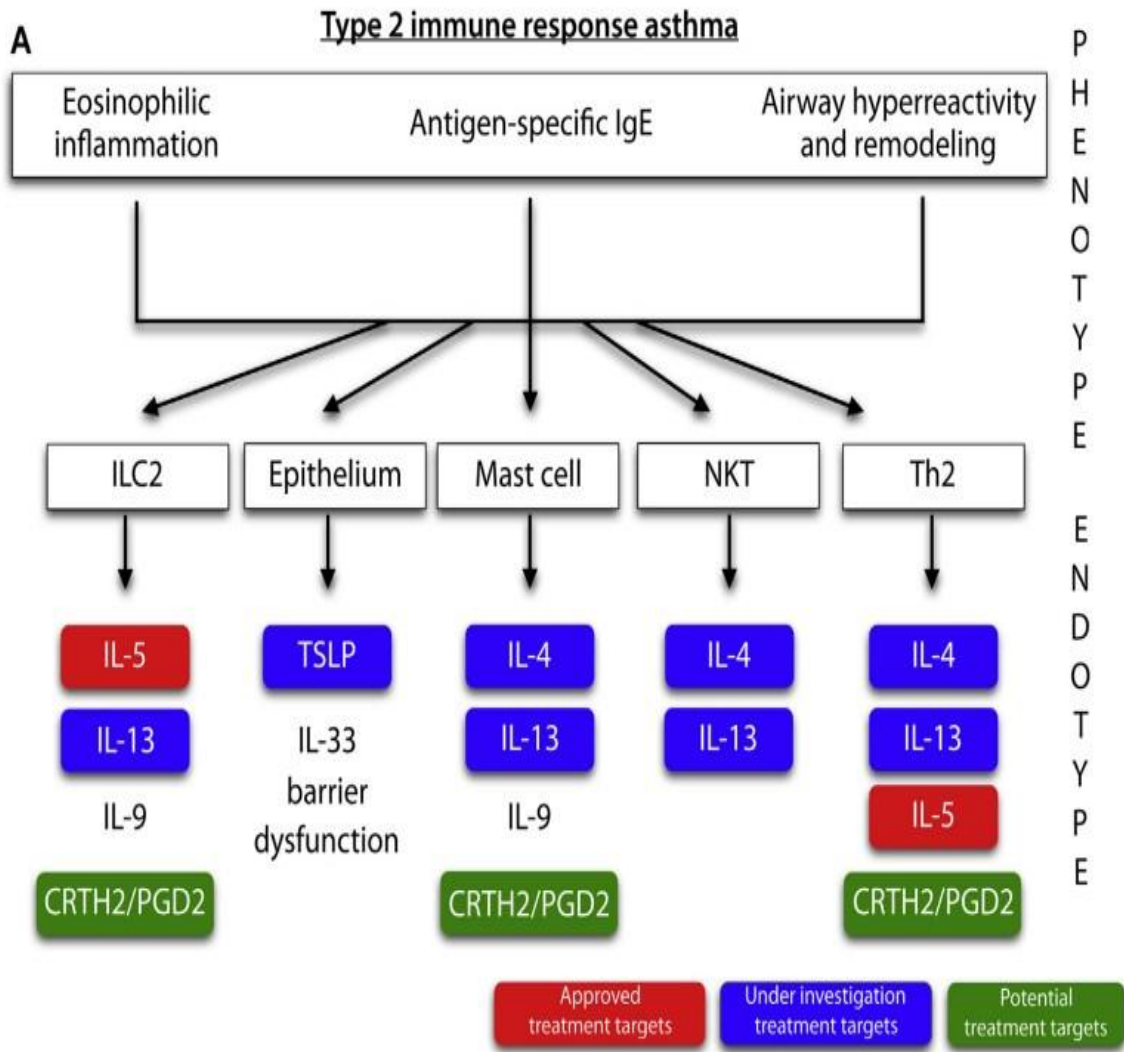


Figure 11 : Aperçu de la réponse immunitaire de type 2 chez les patients asthmatiques [64].

Trois principaux phénotypes d'asthme lié à la réponse immunitaire de type 2 sont décrits : l'inflammation éosinophile ; la sensibilisation allergique, représentée par la présence d'IgE spécifiques à l'antigène ; l'hyperréactivité et le remodelage des voies aériennes. Les réponses immunitaires innées et acquises contribuent toutes deux aux endotypes de la réponse immunitaire de type 2.

La prise en charge de l'asthme par endotype cible la plupart des voies moléculaires impliquées dans la réponse immunitaire de type 2 : vert, cibles de traitement approuvées pour l'asthme ; bleu, en cours d'investigation ; rouge, cibles de traitement potentielles.

1.1.2. L'endotype de la réponse immunitaire non de type 2

Les mécanismes contribuant à la réponse immunitaire non de type 2 chez les patients asthmatiques sont moins clairs (Figure12). Deux mécanismes majeurs conduisant à l'inflammation neutrophile sont postulés :(1), la réponse immunitaire innée dérégulée, y compris les anomalies intrinsèques aux neutrophiles, et (2), l'activation de la voie dépendante de l'IL-17. De plus, la réponse immunitaire de type 1 pourraient contribuer à la gravité de l'asthme : des taux élevés d'IFN-g dans les crachats de patients asthmatiques ont été associés à un asthme grave. Plusieurs facteurs, tels que les facteurs métaboliques ou épigénétiques, ou l'activation de l'unité trophique épithélio-mésenchymateuse ont été identifiés comme modulateurs. L'endotypage de l'asthme à réponse immunitaire non de type 2 est en retard par rapport à celui de l'asthme à réponse immunitaire de type 2, et jusqu'à présent, aucune intervention fondée sur l'endotype ne s'est avérée efficace [64].

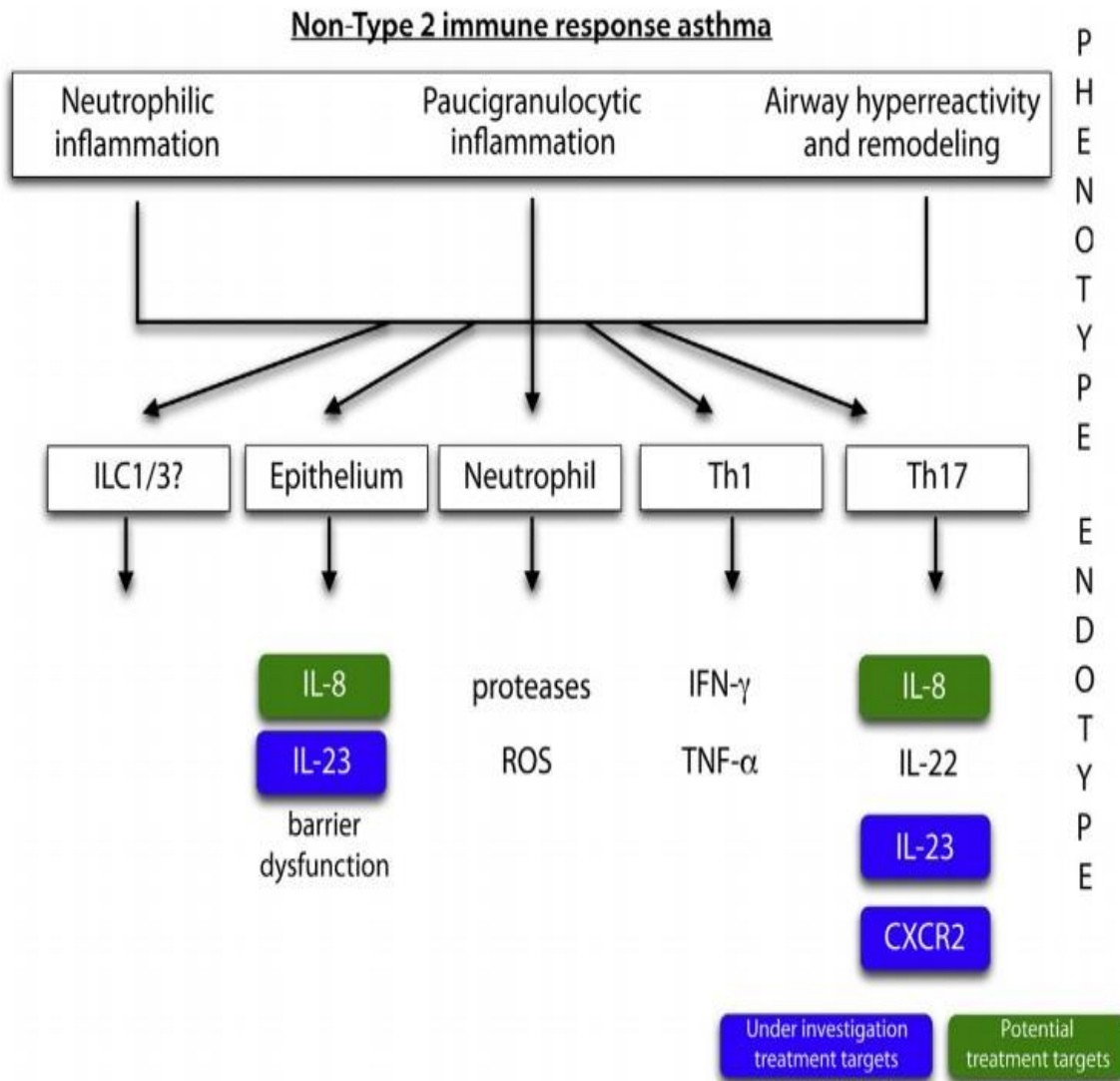


Figure 12 : Aperçu de la réponse immunitaire non de type 2 chez les patients asthmatiques [64].

Trois principaux phénotypes d'asthme à réponse immunitaire non type 2 peuvent être décrits sur la base du schéma d'inflammation et de la présence d'une hyperréactivité et d'un remodelage des voies aériennes. Certaines des voies moléculaires décrites sont en cours d'étude (en bleu) pour une approche basée sur les endotypes. Les cibles potentielles de traitement sont indiquées en rouge.

1.2. Définir les phénotypes de l'asthme

Face à l'hétérogénéité de la présentation clinique de l'asthme et des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, des études non biaisées visant à regrouper les patients en phénotypes cliniques et para-cliniques ont été menées. Elles sont fondées sur des modèles mathématiques regroupant les patients en fonction de leur similitude et les séparant selon leur disparité et un ensemble déterminé de variables. Une étude menée par Moore et al. sur la cohorte du Severe Asthma Research Program (SARP) a pu, sur un ensemble de 34 variables numériques, qualitatives et composites, séparer des patients asthmatiques non-fumeurs sévères et non sévères en 5 clusters (Figure 13) [65]:

1. Un cluster de jeunes patients atopiques ou avec un asthme de début précoce avec fonction respiratoire préservée ;
2. Un cluster de patients plus âgés atopiques ou avec un asthme de début précoce avec fonction respiratoire préservée ;
3. Un cluster de patientes âgées de la cinquantaine, présentant une obésité et un asthme de début tardif ;
4. Un cluster de patients asthmatiques sévères, atopiques ou avec asthme de début précoce et ;
5. Un cluster de patientes asthmatiques sévères peu atopiques, avec asthme de début tardif.

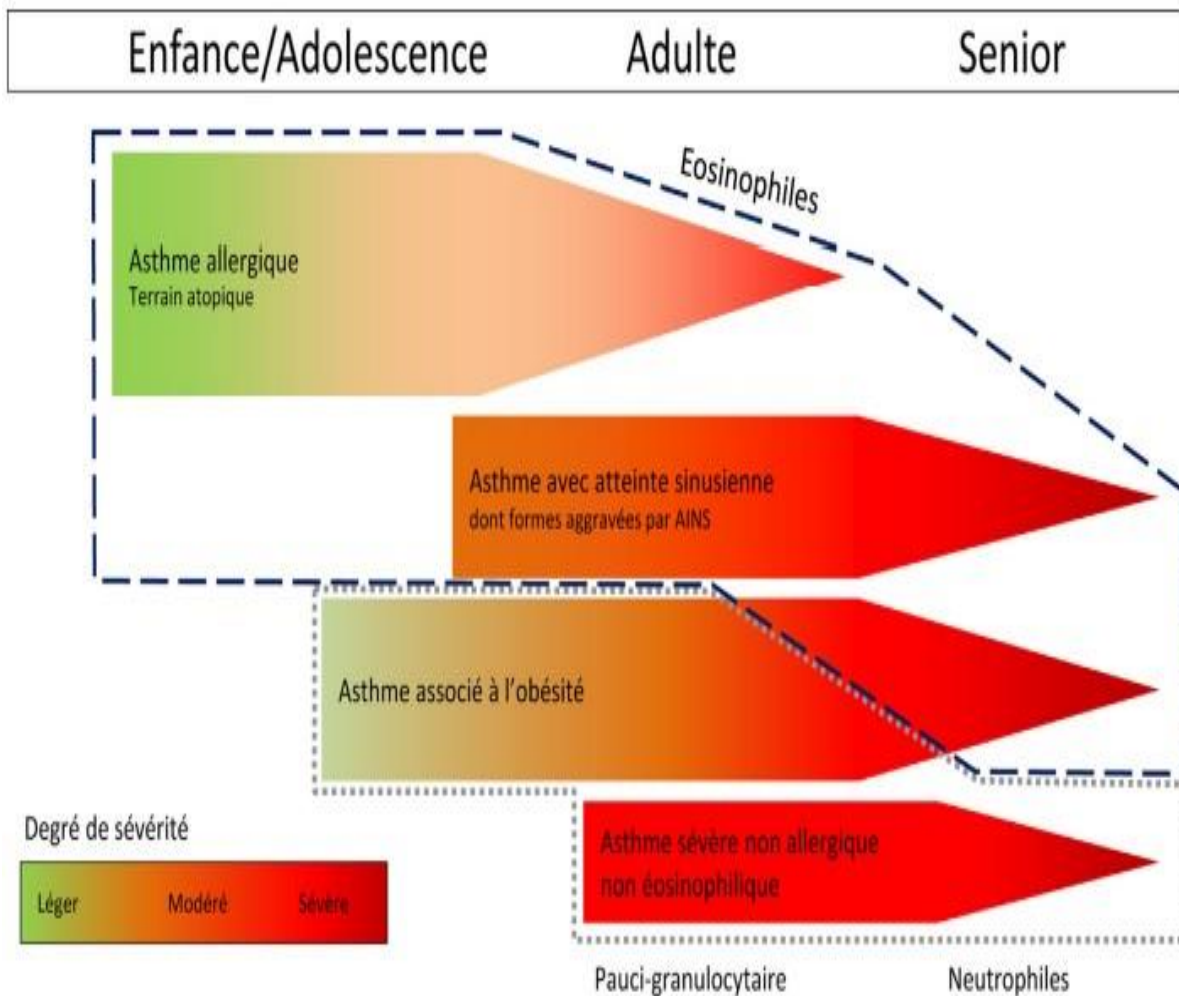


Figure 13 : Phénotypes dans l'asthme [65].

Les principaux phénotypes cliniques d'asthme reposent sur des critères cliniques simples tels que l'âge de début des symptômes, le morphotype (IMC), le terrain atopique et les atteintes associées (ORL). Selon les phénotypes, l'inflammation bronchique et le degré de sévérité de l'asthme diffèrent.

1.3. Biomarqueurs de l'asthme

Les biomarqueurs de l'asthme actuellement identifiés sont utilisés pour prédire la réponse au traitement chez les patients souffrant d'une inflammation liée à la réponse immunitaire de type 2 (tableau 3). Il convient de noter que la plupart des biomarqueurs de l'asthme sont actuellement utilisés dans le cadre de la recherche et doivent encore être validés et qualifiés. Un biomarqueur valide est défini comme "un biomarqueur mesuré dans un système de test analytique avec des caractéristiques de performance bien établies et pour lequel il existe un cadre scientifique établi ou un ensemble de preuves qui élucident la signification physiologique, toxicologique, pharmacologique ou clinique des résultats du test". La validation est le processus d'évaluation du biomarqueur et de ses caractéristiques de performance et la détermination de la gamme de conditions dans lesquelles le biomarqueur produira des données reproductibles et précises. La qualification est le processus de preuve qui consiste à relier un biomarqueur à des processus biologiques et à des paramètres cliniques [64].

Tableau 3 : Biomarqueurs de l'asthme guidant les approches de traitement Personnalisé [64].

Biomarqueur	Traitement censé produire une réponse	Associations
Sang		
Éosinophiles	Anti-IL-5 Anti-IgE Anti-IL-4/IL13 Corticostéroïdes Antagonistes du CRTH2	Exacerbations Baisse de la fonction pulmonaire Obstruction chronique des voies aériennes
IgE spécifiques	Anti-IgE AIT	Exacerbations Hyperréactivité des voies aériennes (AIT)
Periostine DPP-4	Anti-IL-13	Exacerbations Baisse de la fonction pulmonaire
Crachats induits		
Eosinophiles	Anti-IL-5 Corticostéroïdes inhalés	Exacerbations
IL-13	Anti-IL-13	Non-connu
Air expiré		
FeNO	Anti-IL-5 Anti-IgE Anti-IL-13 Corticostéroïdes inhalés	Exacerbations
Composés Organiques Volatils	Corticostéroïdes inhalés	Non-connu

Il existe un chevauchement important entre les biomarqueurs utilisés pour prédire la réponse à différentes stratégies axées sur les endotypes. En outre, peu de biomarqueurs sont facilement disponibles, la plupart sont soumis à des fluctuations importantes et aucun n'est validé et qualifié.

1.3.1. Certains biomarqueurs

1.3.1.1. L'éosinophilie

L'éosinophilie sanguine est un biomarqueur bien démontré de l'inflammation liée à la réponse immunitaire de type 2 chez les patients asthmatiques et a été liée à la réponse aux corticostéroïdes et, plus récemment, au traitement ciblé anti-IL-4/IL-13 et anti-IL-5. Sa corrélation avec les crachats ou l'éosinophilie bronchique ne peut pas toujours être démontrée ; ainsi, les éosinophiles du sang et des voies aériennes ne peuvent pas être utilisés de manière interchangeable car ils pourraient refléter différents sous-endotypes de type 2. Les taux d'éosinophiles dans les expectorations ont également été utiles pour prédire la réponse aux stéroïdes inhalés et aux traitements anti-IL-13 et anti-IL-5[66,67].

1.3.1.2. La périostine

Le gène de la périostine a été identifié comme un gène inductible à l'IL-13 dans les brossages bronchiques de patients asthmatiques. L'expression de la périostine dans le tissu bronchique s'est révélée être un biomarqueur de l'inflammation éosinophile des voies respiratoires, tandis que les taux sériques de périostine ont été liés à la réponse au traitement anti-IL-13 chez les patients atteints d'asthme léger à modéré [68,69].

1.3.1.3. La dipeptidyl peptidase 4 sérique

La dipeptidyl peptidase 4 sérique permet de prédire les réponses au traitement anti-IL-13. Dans une autre étude, les niveaux d'IL13 dans les crachats ont été utilisés pour identifier les répondeurs au traitement anti-IL-13.

1.3.1.4. Autres

Dans une analyse post hoc, un biomarqueur composite combinant les éosinophiles sanguins, la périostine et une fraction d'oxyde nitrique expiré (FeNO) a identifié des répondeurs à l'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE. Des données récentes suggèrent que les éosinophiles sanguins seuls pourraient être un biomarqueur utile pour prédire les réponses à l'omalizumab [70,71]. Les biomarqueurs mesurés dans l'air expiré sont particulièrement intéressants en raison de leur caractère non invasif. Chez les patients asthmatiques naïfs de stéroïdes, les valeurs de FeNO sont bien corrélées avec l'inflammation éosinophile des voies respiratoires. L'analyse de l'air expiré à l'aide de l'eNose (composés organiques volatils dans l'air expiré) permet d'identifier les patients asthmatiques et peut être utilisée pour prédire leur réponse aux stéroïdes avec une plus grande précision que le nombre d'éosinophiles dans les expectorations ou les valeurs de FeNO [72,73].

Il existe plusieurs biomarqueurs prédisant une mauvaise réponse aux stéroïdes chez les patients asthmatiques, tels que le statut de phosphorylation des monocytes sanguins p38 et MSK1, l'expression de la vanine 1 et la méthylation de la CpG, la présence de cellules doublement productrices de TH2/TH17 dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et l'expansion des voies aériennes de bactéries gram-négatives spécifiques. Un endophénotype sensible aux corticostéroïdes a été récemment décrit [74,75].

1.4. Traitement de l'asthme par endotype

Les premiers essais cliniques sur les thérapies anticytokines chez les patients asthmatiques n'ont pas été probants en raison de l'inclusion de patients non sélectionnés. Par exemple, la thérapie anti-IL-5 chez des patients non sélectionnés (absence d'évaluation de l'éosinophilie du sang ou des crachats) n'a pas montré d'effets significatifs sur les exacerbations de l'asthme ou l'amélioration de la fonction pulmonaire. Une récente approche personnalisée sélectionnant les patients pour un traitement anti-IL-5 ciblé en fonction de leur taux d'éosinophiles dans le sang ou les expectorations s'est avérée plus gratifiante (tableau 4) [64].

Tableau 4 : Traitement fondé sur l'endotype dans l'asthme lié à la réponse immunitaire de type 2 [64].

Biomarqueur prédictif	Médicaments	Cible	Effets
Éosinophiles sanguins Périostine FeNO	Omalizumab I	IgE	Réduit les exacerbations Améliore les symptômes et la qualité de vie
Eosinophiles sanguins / crachats FeNO	Mepolizumab	IL-5	Réduit le nombre d'éosinophiles, d'exacerbations et de corticostéroïdes oraux Améliore le VEMS
Eosinophiles sanguins	Reslizumab	IL-5	Réduit le nombre d'éosinophiles, d'exacerbations Améliore le VEMS
Eosinophiles sanguins	Benralizumab	IL-5Ra	Réduit le nombre d'éosinophiles et de basophiles, les exacerbations Améliore le VEMS
Eosinophiles sanguins	Dupilumab	IL-4Ra	Réduit les exacerbations Améliore le VEMS Améliore les symptômes et la qualité de vie
Periostine DPP-4	Tralokinumab	IL-13	Réduit le nombre d'éosinophiles et les exacerbations Améliore le VEMS
Periostine	Lebrikizumab	IL-13	Réduit les exacerbations Améliore le VEMS

Les voies IgE, IL-5, et IL-4/IL-13 peuvent être ciblées avec des anticorps monoclonaux. Il existe un lien remarquable entre les biomarqueurs dits prédictifs et une grande hétérogénéité dans la réponse clinique.

Plusieurs étapes doivent être prises en compte lorsqu'on envisage une thérapie adaptée aux patients asthmatiques (Figure 14). Avant d'évaluer le phénotype et l'endotype d'un patient, il convient de s'assurer du diagnostic exact de l'asthme. Les comorbidités doivent être évaluées et traitées correctement. Une étape cruciale consiste à démêler quel(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) est (sont) à l'origine de la maladie, ce qui permet de déterminer l'endotype du patient. La traduction des biomarqueurs en tests diagnostiques spécifiques à la voie est essentielle et devrait guider la conception des futurs grands essais cliniques intégrant à la fois des critères longitudinaux et des critères adaptés aux mécanismes [64].

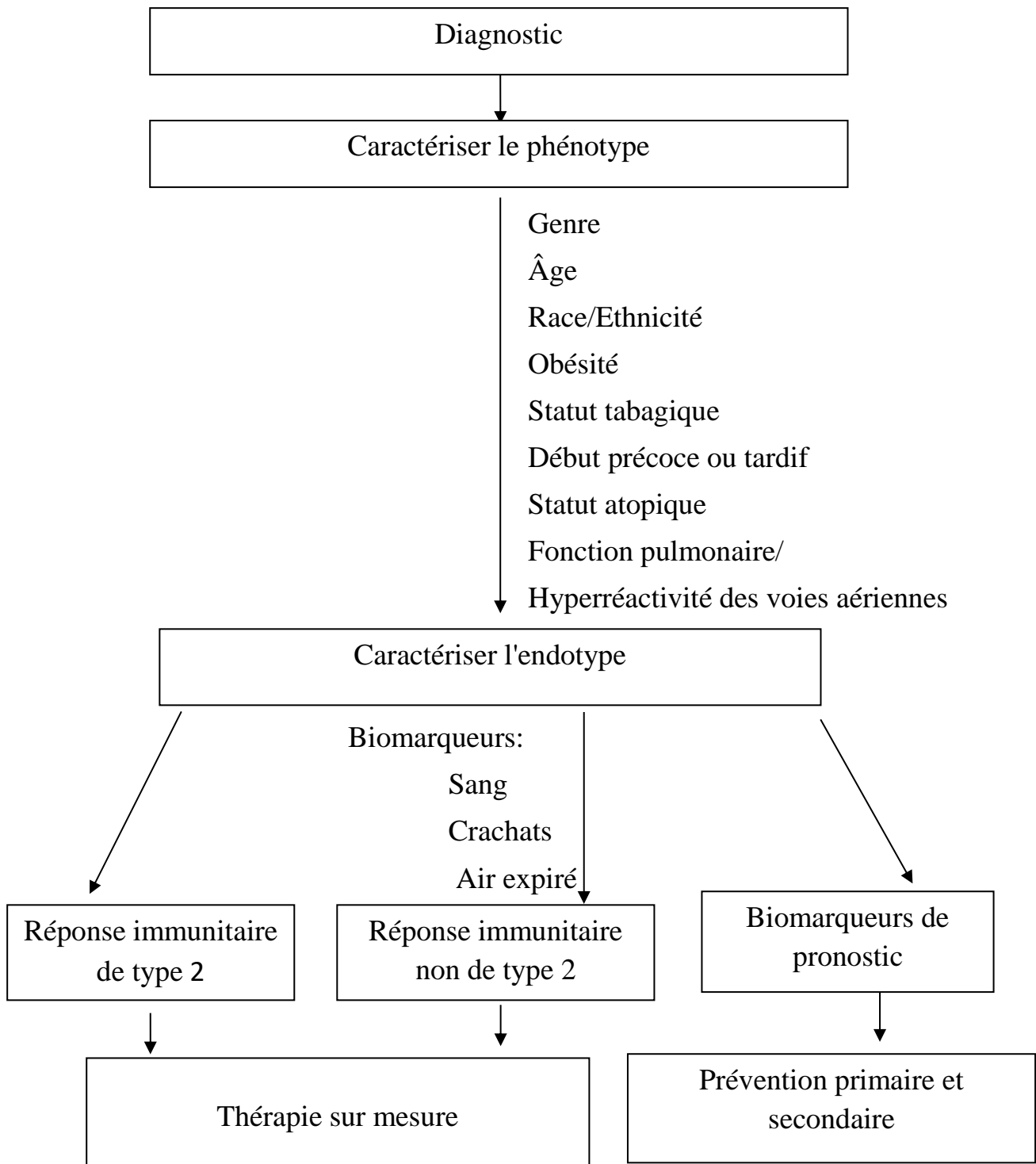


Figure 14 : Approche suggérée de la médecine personnalisée chez les patients asthmatiques [64].

Tout d'abord, il convient de vérifier le diagnostic exact de l'asthme et de traiter correctement les comorbidités. Dans un deuxième temps, le phénotype est établi sur la base des propriétés visibles. Une caractérisation plus poussée de l'endotype du patient est cruciale pour garantir une réponse optimale au traitement et la prédiction des risques, en particulier pour les personnes atteintes d'une maladie grave et non contrôlée. La validation de biomarqueurs de pronostic liés à la gravité de la maladie et à la prédiction des risques (y compris le risque de développer de l'asthme) ouvre de nouvelles voies pour la prévention primaire et secondaire de l'asthme.

De nombreux traitements ciblés sont à divers stades de développement clinique pour les patients atteints d'une inflammation liée à la réponse immunitaire de type 2 : anticorps anti-IL-4/IL-13, anti-IL-4, anti-IL-5 et anti-IgE, ainsi que des antagonistes du CRTH2 (Figure 11 et Tableau 4). À l'heure actuelle, les biomarqueurs ne sont pas suffisamment spécifiques pour sélectionner le sous-endotype de l'asthme à réponse immunitaire de type 2 répondant spécifiquement à un traitement ciblé (tableau 3). Par exemple, les éosinophiles sanguins ont prédit la réponse aux anticorps anti-IL-4/IL-13, anti-IL-5 et anti-IgE, ainsi qu'aux antagonistes du CRTH2, et le clinicien sera confronté à une énigme sur la meilleure façon de traiter les patients souffrant d'asthme sévère avec un taux élevé d'éosinophiles sanguins.

On dispose de peu de données sur l'efficacité à long terme d'un traitement ciblé chez les patients asthmatiques. Par exemple, le nombre d'éosinophiles dans les expectorations et la fréquence des exacerbations ont augmenté dès trois mois après l'arrêt du traitement par le mepolizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-5. Les interventions ciblées actuelles dans l'asthme ne semblent pas influencer l'évolution naturelle de la maladie ni induire une rémission à long terme [64].

Une autre limite du traitement ciblé chez les patients asthmatiques est la variation inter et intra-individuelle de la réponse, appelée effet dissocié, qui pourrait être due au fond (épi) génétique, à la voie immuno-inflammatoire prédominante et à la contribution des tissus remodelés. L'efficacité du médicament sur le site cible s'ajoute à la variabilité observée de la réponse [64].

En résumé, les récentes avancées thérapeutiques ont permis de mettre en lumière certaines des contributions du phénotype et de l'endotype à la pathogenèse de l'asthme et aux réponses à des thérapies spécifiques. Toutefois, davantage d'informations sont nécessaires pour mieux cibler des voies spécifiques qui permettront d'optimiser les réponses thérapeutiques du patient tout en évitant les effets indésirables.

1.5. L'asthme sévère à l'ère de la médecine personnalisée et prise en charge globale d'un asthme difficile

Deux phénotypes d'asthme sévère sont décrits, les asthmes dont l'inflammation a des caractéristiques de type Th2 (ou Th2 high) et ceux n'en ayant pas (Th2 low) (figure 15). Les marqueurs habituellement retenus comme associés à l'inflammation de type 2 sont : l'éosinophilie systémique ($> 0,3$ G/L), l'élévation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) (FeNO > 30 ppb), l'éosinophilie de l'expectoration (> 2 %), la présence d'IgE totales élevées et/ou de marqueur d'atopie (tests cutanés positifs aux pneumallergènes et/ou présence d'IgE spécifiques) [76].

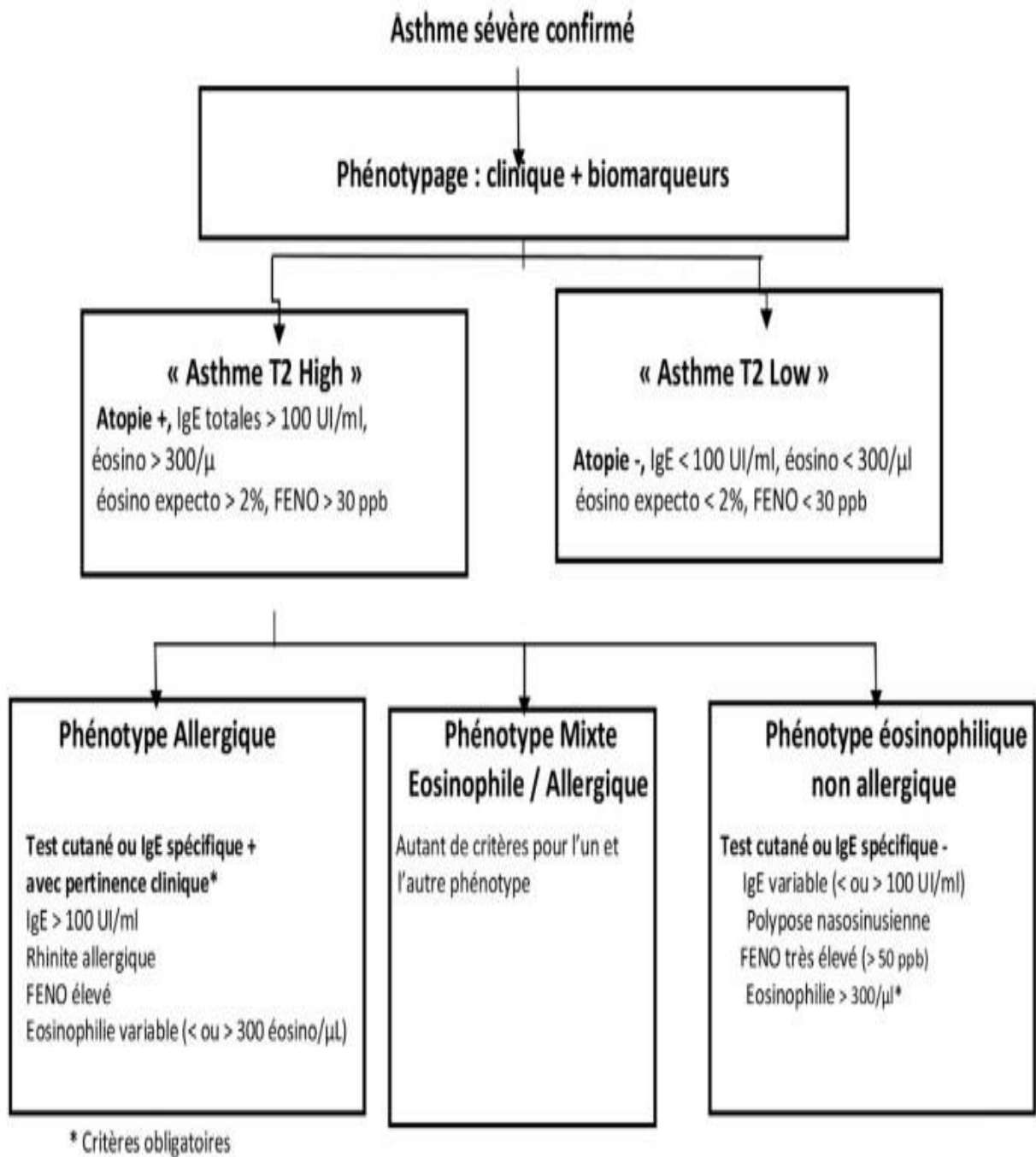


Figure 15 : Le phénotypage de l'asthme sévère [76].

La prise en charge de l'asthme sévère repose dans un premier temps sur la confirmation du diagnostic et sur la recherche soigneuse, le traitement de l'ensemble des comorbidités associées à l'aggravation de la maladie et l'optimisation des traitements inhalés (observance et technique de prise). Dans un second temps, le choix des stratégies thérapeutiques à mettre en place repose sur le phénotypage et l'endotypage de chaque patient et sera déterminé au cas par cas (figure 16). [65]

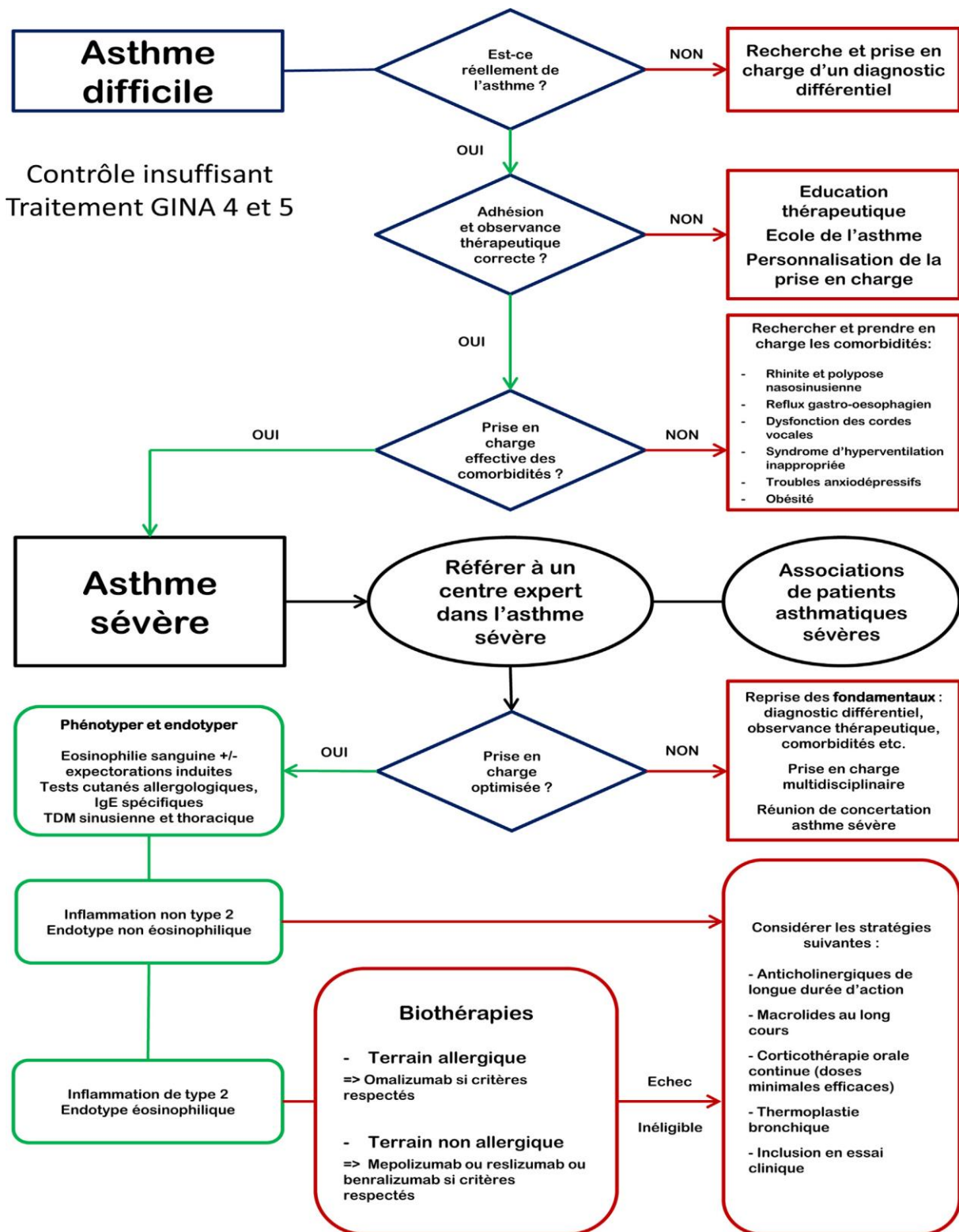


Figure 16 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère [65].

2. La médecine personnalisée au niveau des voies respiratoires supérieures : Rhinites

La définition actuelle de la rhinite repose sur la combinaison des antécédents, de l'examen clinique et des tests de diagnostic des allergies, ce qui permet de distinguer trois grands sous-groupes : la rhinite allergique, la rhinite infectieuse et la rhinite non allergique et non infectieuse [77,78]. Les phénotypes de rhinite ont été décrits en fonction de la gravité et de la durée des symptômes, des principaux symptômes présents, du schéma de sensibilisation, de la présence de comorbidités et du niveau de contrôle après le traitement. Les phénotypes de rhinite ont été à l'origine des algorithmes de traitement de la rhinite basés sur des preuves. La MP implique un traitement axé sur l'endotype plutôt que sur le phénotype, associé à la prédiction d'une thérapie réussie, à la prévention de la maladie et à la participation du patient [79].

2.1. Les endotypes de rhinite

La première étape de la mise en œuvre de la MP chez les patients atteints de rhinite consistera à caractériser l'endotype comme guide pour une approche thérapeutique adaptée. Il convient de souligner que les patients atteints de rhinite peuvent présenter un endotype complexe et que la compréhension actuelle des processus cellulaires et moléculaires à l'origine d'un certain phénotype nécessite des études plus approfondies. En outre, comme décrit pour l'asthme, il existe plusieurs modulateurs de l'expression de l'endotype, tels que l'environnement, le microbiome, le mode de vie et l'anatomie nasale.

Les endotypes de rhinite suivants sont proposés (Figure 17).

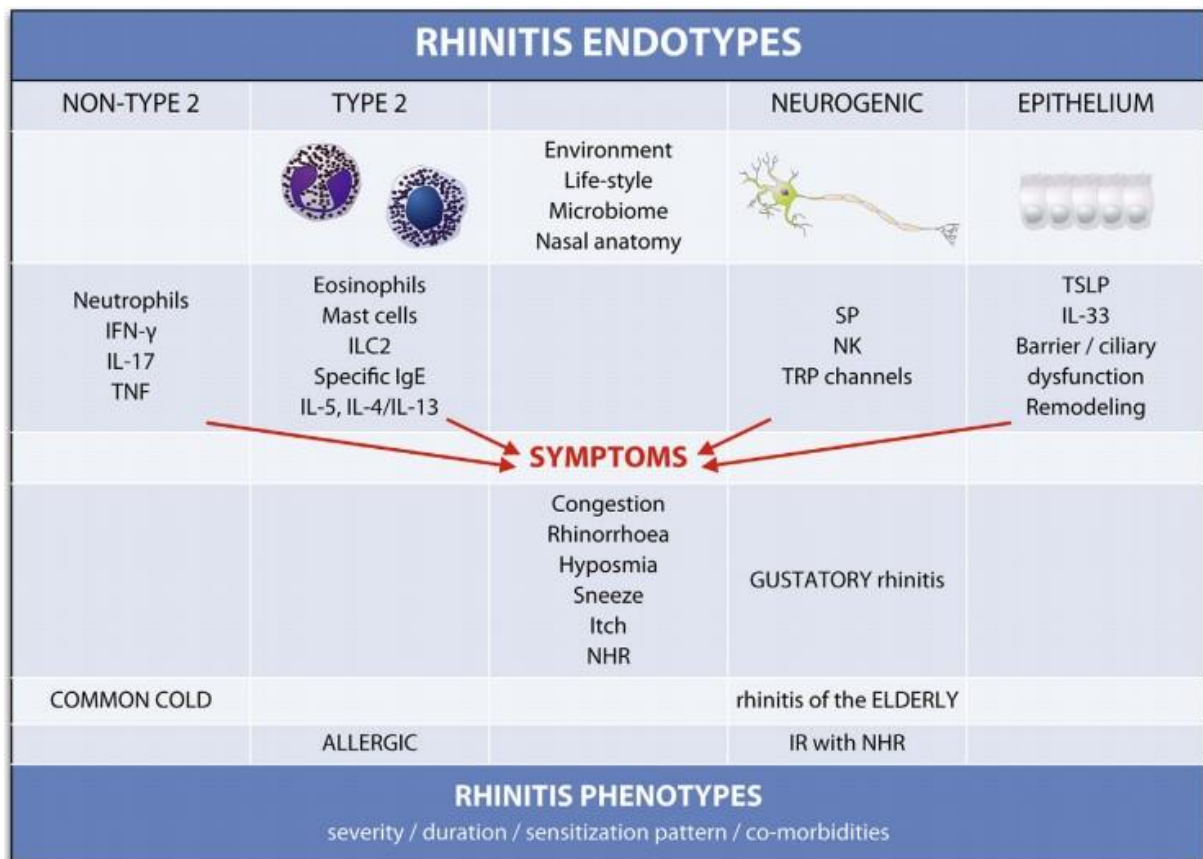


Figure 17 : Aperçu des phénotypes et des endotypes de la rhinite [64].

Comme pour l'asthme, on peut décrire pour la rhinite un endotype de réponse immunitaire de type 2 et un endotype de réponse immunitaire non de type 2. Les endotypes de dysfonctionnement de la barrière neurogène et épithéliale sont particulièrement pertinents pour la rhinite.

2.1.1. Rhinite à réponse immunitaire de type 2

Les IgE spécifiques liées aux mastocytes sont pontées par les molécules d'allergènes absorbées, ce qui entraîne des symptômes aigus et un afflux dans la muqueuse nasale des éosinophiles, des basophiles et des lymphocytes T et B. Cela s'accompagne souvent d'une réponse immunitaire systémique dominée par les cytokines de type 2 produites par les lymphocytes T CD4+, les cellules

lymphoïdes innées de type 2 et les basophiles, qui est associée à l'éosinophilie sanguine et nasale. L'endotype de la réponse immunitaire de type 2 est généralement attribué à la RA ; cependant, les substances professionnelles/environnementales de faible poids moléculaire entraînant la libération de TSLP, IL-33 et IL-25 dérivées de l'épithélium, peuvent déclencher ou aggraver une réponse immunitaire de type 2 (figure 18) [64].

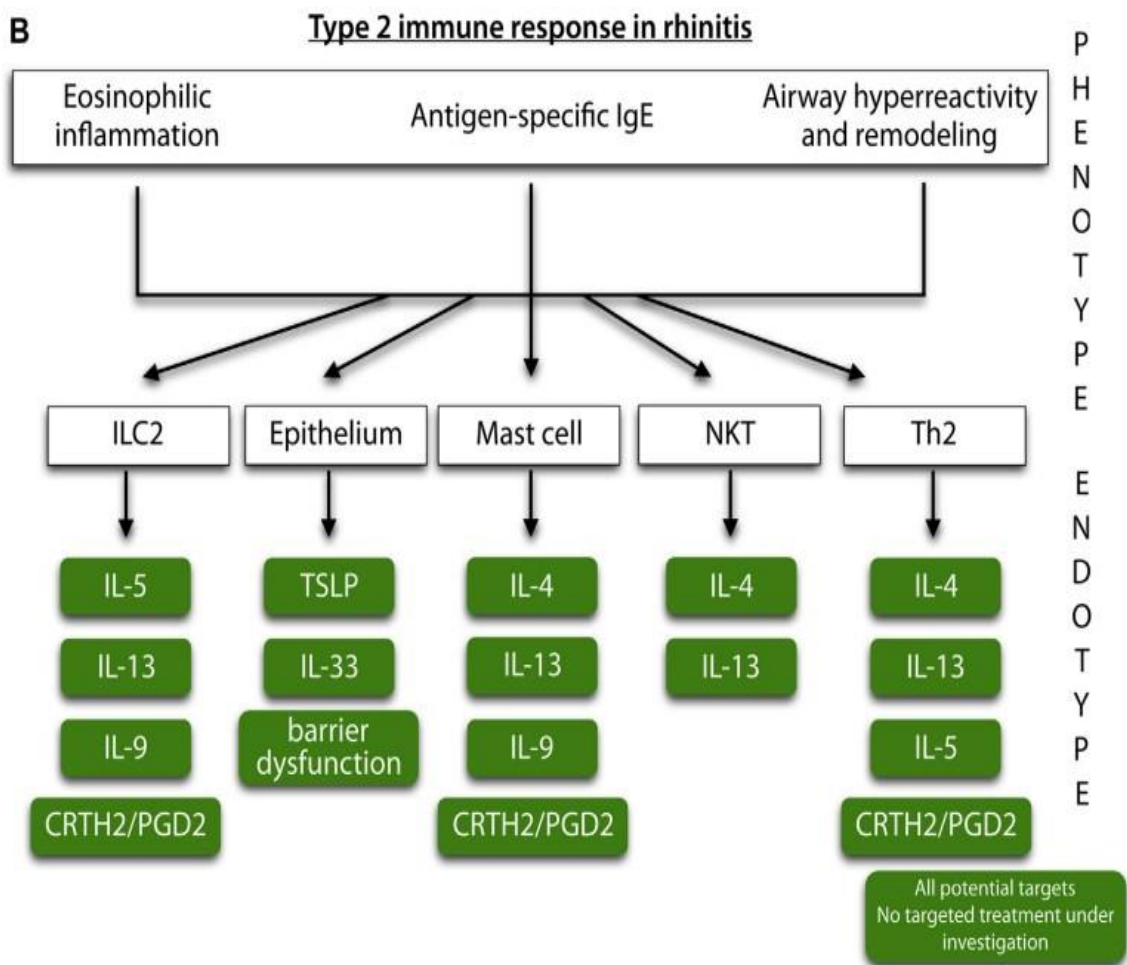


Figure 18 : Aperçu de la réponse immunitaire de type 2 chez les patients atteints de rhinite [64].

Trois principaux phénotypes de rhinite sont décrits, similaires à ceux de l'asthme, à l'exception du remodelage. Différents acteurs cellulaires et moléculaires contribuent aux réponses immunitaires de type 2 chez les patients atteints de rhinite. Contrairement à l'asthme, aucune de ces voies moléculaires n'est à l'étude pour un traitement ciblé.

2.1.2. Rhinite à réponse immunitaire de type 1

Une réponse immunitaire innée et adaptative de type 1/IL-17 entraîne un afflux de neutrophiles et de cellules T CD4+ productrices d'IFN-g, généralement à l'origine d'une rhinite infectieuse [64].

2.1.3. Rhinite neurogène

Cet endotype particulier est caractérisé par une surexpression relative des canaux potentiels des récepteurs transitoires sur le nerf trijumeau et des concentrations élevées de substance P et de neurokinines et est lié à la rhinite gustative, à la rhinite des personnes âgées et à la rhinite idiopathique avec hyperréactivité nasale [64].

2.1.4. Dysfonctionnement épithélial

Le dysfonctionnement épithélial peut être primaire ou secondaire à une inflammation induite par la réponse immunitaire de type 2 ou de type 1. Il peut être divisé en deux grandes catégories : la voie ciliaire dysfonctionnelle (primaire ou secondaire) et la voie barrière dysfonctionnelle, avec une expression réduite de la zonula occludens 1 et de l'occludin-1 facilitant la migration sous-épithéliale des molécules immunostimulantes exogènes [64].

2.1.5. Autres

Plusieurs autres phénotypes de rhinite, tels que la rhinite liée aux médicaments, la rhinite sénile et la rhinite hormonale, sont mal caractérisés par le manque de données sur les biomarqueurs et les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués [64].

2.1.6. Biomarqueurs de la rhinite

En pratique clinique, des efforts peuvent être faits pour endotyper les patients atteints de rhinite en mesurant les taux d'IgE totaux et spécifiques aux allergènes ainsi que les taux d'éosinophiles sanguins, nasaux et neutrophiles. Plusieurs autres biomarqueurs sont utilisés dans le cadre de la recherche, tels que l'IL-5 sérique, les IgE totales et spécifiques aux allergènes dans le nez, la neurotoxine dérivée de l'éosinophile, la protéine cationique éosinophile, la peroxydase éosinophile, l'IL-5, la substance P, les niveaux de neurokinine 1, d'IL-33 et de TSLP et la coloration des échantillons de biopsie muqueuse pour le TRPV-1, la zonula occludens 1 ou l'occludine. Ces biomarqueurs devraient idéalement être complétés par des mesures de la fonction nasale, telles que la mesure du débit nasal (pour confirmer l'obstruction nasale) et la provocation par l'air froid et sec (pour déterminer l'hyperréactivité nasale), la mesure de l'oxyde nitrique nasal (pour mesurer l'inflammation nasale), la provocation par les allergènes nasaux (pour confirmer la pertinence clinique des allergènes) et l'évaluation des performances olfactives (chez les patients mentionnant une capacité olfactive réduite)[64].

2.1.7. Traitement de la rhinite par endotype

Le meilleur exemple de traitement de la rhinite par endotype est l'utilisation d'une immunothérapie spécifique aux allergènes chez les patients chez qui un endotype de réponse immunitaire de type 2 induit par un allergène entraîne une relation exposition-symptôme cliniquement pertinente. Un autre exemple de traitement fondé sur l'endotype est l'intervention très réussie avec la capsaïcine pour l'endotype neurogène [80,81].

La MP représente l'avenir des soins de la rhinite chez les patients dont les symptômes ne sont pas entièrement contrôlés malgré un traitement fondé sur des preuves. Les étapes essentielles vers une MP chez les patients atteints de rhinite sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5 : Étapes essentielles pour l'application de la médecine personnalisée chez les patients atteints de rhinite [64].

Évaluation précise de la perception qu'a le patient de la gravité de la maladie et de l'effet de la maladie sur sa qualité de vie, ainsi que de l'environnement social et général du patient.
Dissection nette de la pathophysiologie nasale en composantes muqueuses et structurelles.
Évaluation rigoureuse des composants inflammatoires (par exemple, inflammation éosinophile ou neutrophile, IgE, cytokines et médiateurs neuronaux) et des effets fonctionnels (hyperréactivité nasale, odeur et perméabilité).
Évaluation correcte du risque de progression de la maladie.
Une information adéquate du patient sur la stratégie de traitement (monothérapie ou thérapie combinée), comprenant des informations sur les objectifs du traitement, les avantages et les effets indésirables attendus et les effets du traitement à long terme, ainsi qu'une évaluation de la préférence du patient pour un plan thérapeutique particulier.

Les réponses immunitaires de type 2 et non de type 2 sont des voies pathogènes courantes et des endotypes de maladies pour l'asthme, la rhinite et la DA. Le dysfonctionnement épithélial est particulièrement pertinent pour décrire les endotypes de la maladie chez les patients atteints de rhinite et de DA, alors que la voie neurogène est la plus importante pour la rhinite.

3. La médecine personnalisée au niveau de la peau : Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une maladie présentant une physiopathologie très complexe (Figure 19) et des phénotypes hétérogènes, qui sont illustrés par différentes caractéristiques, telles que l'âge d'apparition de la maladie, la réponse variable aux allergènes, le spectre de gravité, le potentiel d'auto-réactivité des IgE et les comorbidités (asthme, rhinite, allergie alimentaire et infections) [64].

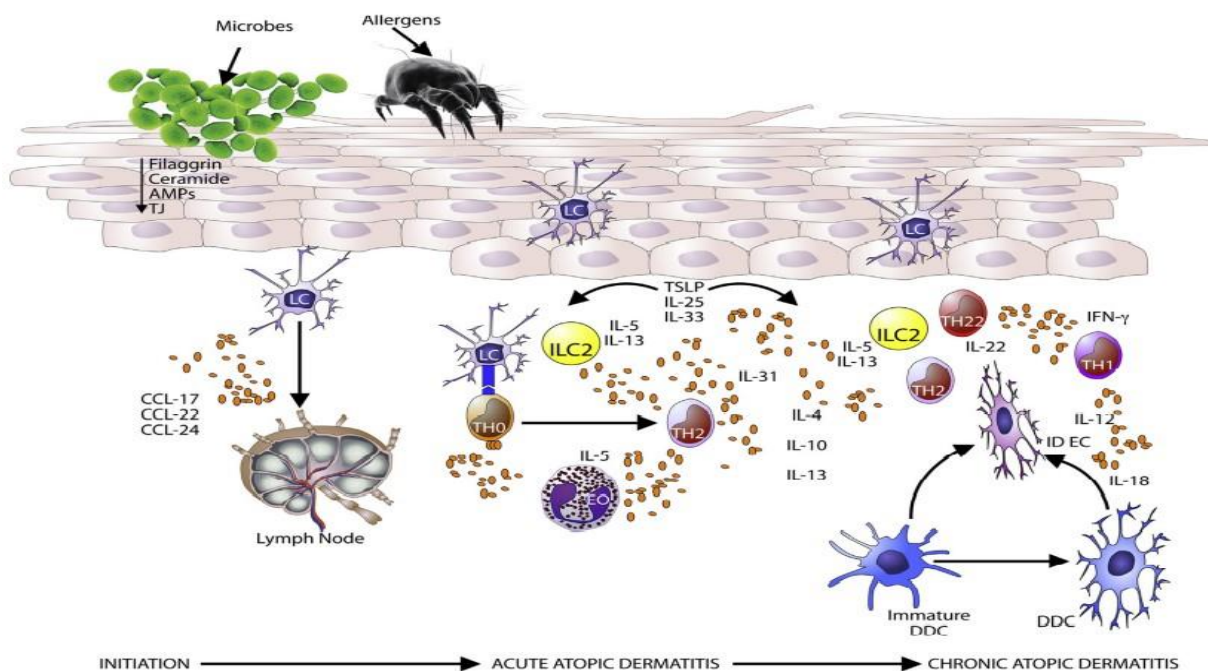


Figure 19 : Pathogénèse de la dermatite atopique [64].

La complexité du phénotype clinique chez les patients atteints de la DA est soulignée par des profils complexes de différentes voies physiopathologiques reliant la réponse immunitaire innée et adaptative au dysfonctionnement de la barrière épithéliale et à la sensibilisation allergique.

Dans le domaine de la DA, contrairement à l'asthme, nous n'en sommes qu'au début du développement de la MP et de la tentative de parvenir à une taxonomie moléculaire basée sur les biomarqueurs. Nous nous attendons à ce que la complexité du phénotype clinique soit soulignée par des profils encore plus complexes de voies physiopathologiques éventuellement différentes dont nous pourrions tirer des enseignements et élaborer une stratégie pour la découverte, la validation et la qualification des biomarqueurs [64].

La MP est d'une grande importance pour la gestion de la DA, dont on sait qu'elle a une histoire naturelle variée allant de la rémission complète aux poussées récurrentes, en passant par des formes très graves et persistantes associées de manière variable à des comorbidités, comme l'asthme et la RA. Il est clair que la découverte et la validation de biomarqueurs ayant une valeur pronostique et prédictive idéale pour la DA représente un besoin important non satisfait dans ce domaine [64].

3.1. Phénotypes /Endotypes et dermatite atopique

Les endotypes suivants de la DA sont proposés (Figure 20 et tableau 6) :

(1) La réponse immunitaire de type 2, qui couvre tout le spectre de la maladie, de l'inflammation de fond dans la peau non lésionnelle aux poussées aiguës de la maladie, jusqu'à la maladie chronique, avec un pic pendant les poussées aiguës ;

(2) La réponse immunitaire non de type 2, qui combine l'inflammation et le dysfonctionnement épithélial dus aux TH1, TH17 et TH22.

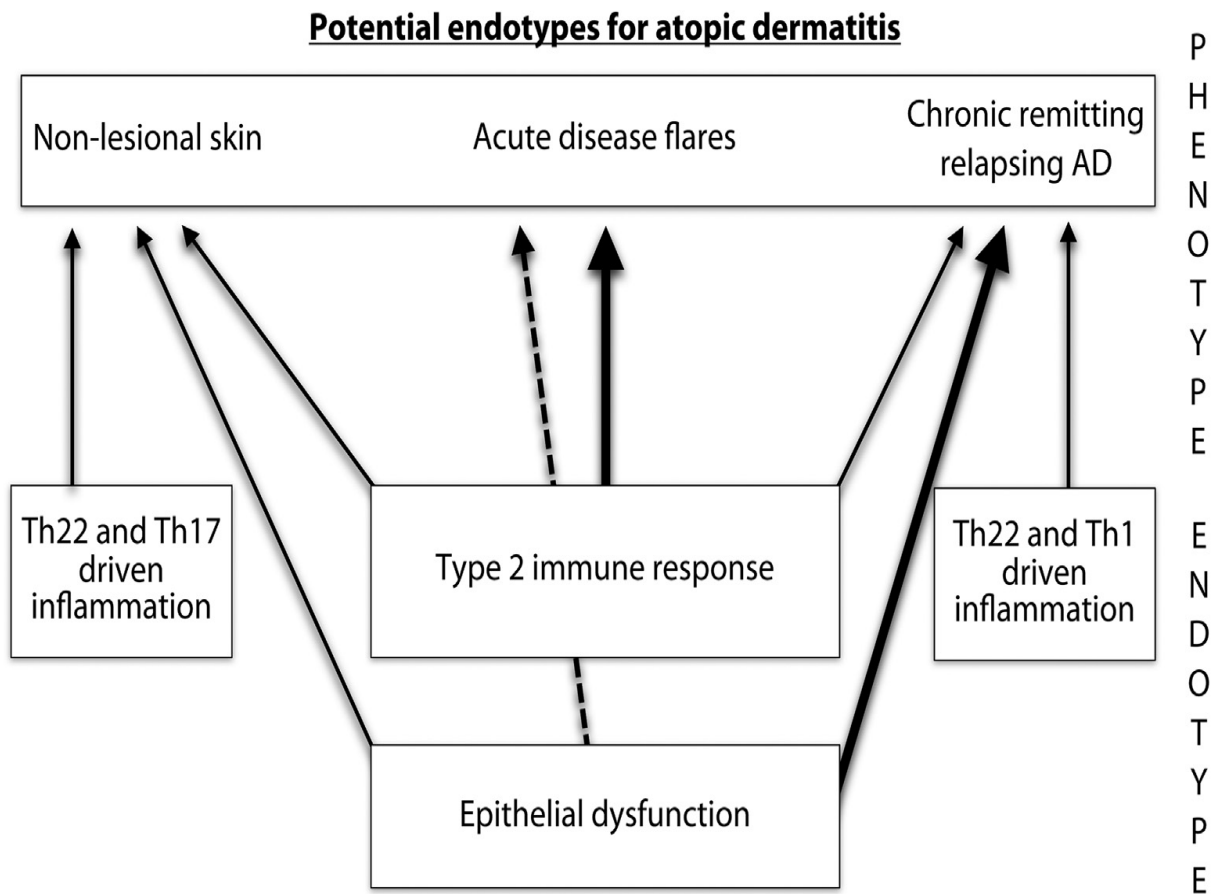


Figure 20 : Endotypes proposés pour la dermatite atopique [64].

Trois principaux phénotypes de la DA sont décrits : la peau non lésionnelle, les poussées aiguës de la maladie et la DA chronique rémittente et récurrente. Une réponse immunitaire de type 2 est présente dans les trois phénotypes, avec un pic dans les poussées aiguës de la maladie. Les inflammations liées aux TH22 et TH17 renforcent la réponse immunitaire de type 2 dans la réponse immunitaire dérégulée présente dans la peau non lésionnelle, tandis que les inflammations liées aux TH22 et TH1 sont importantes chez les patients atteints

de la forme chronique de la DA. Le dysfonctionnement épithélial est un mécanisme clé associé à la réponse immunitaire dérégulée de la peau non lésionnelle et des patients atteints de la forme chronique de la DA et facilite les poussées aiguës de la maladie.

Tableau 6 : Endotypes proposés pour l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique [64].

Asthme	Rhinite allergique	Dermatite atopique
Réponse immunitaire de type 2	Réponse immunitaire de type 2	Réponse immunitaire de type 2
Réponse immunitaire non de type 2	Réponse immunitaire non de type 2	Réponse immunitaire non de type 2
	Dysfonctionnement épithélial	Dysfonctionnement épithélial
	Neurogène	

3.2. Biomarqueurs et dermatite atopique

L'approche actuelle dans la prise en charge de la DA est toujours "taille unique", basée sur l'utilisation d'émollients et d'anti-inflammatoires chez tous les patients, bien que la maladie offre un certain nombre de possibilités de prise en charge plus personnalisée. Jusqu'à présent, il n'y a pas de preuve évidente d'une thérapie ciblée pour tout type de traitement anti-inflammatoire approuvé chez les patients atteints de la DA. Toutefois, avec l'émergence de produits biologiques

ciblant des cytokines et des voies bien définies, comme les anti-IL-4/IL-13 ou anti-IL-31, la nécessité de disposer de biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique doit être reconsidérée [64].

Les biomarqueurs pourraient être utiles dans la prise en charge de la maladie à apparition précoce à différents moments de l'histoire naturelle de la DA (Figure 21). Certains biomarqueurs, tels que le CCL17, se sont révélés être une mesure cohérente de la gravité de la DA lors de multiples essais cliniques. En outre, la déficience en filaggrine comme candidat potentiel pour le pronostic et l'indoleamine 2,3-dioxygénase comme marqueur prédictif des infections virales de la peau conduisant à l'eczéma herpétique ont été démontrées. Il est également fréquent de constater des sensibilisations multiples aux IgE spécifiques à un allergène, en particulier chez les patients atteints d'une maladie modérée à grave, mais leur pertinence clinique est souvent mise en doute pour les stratégies d'éviction. Il est très probable que de multiples biomarqueurs seront nécessaires comme profil de signature dans la DA pour prédire la gravité, les comorbidités et la réponse au traitement [64].

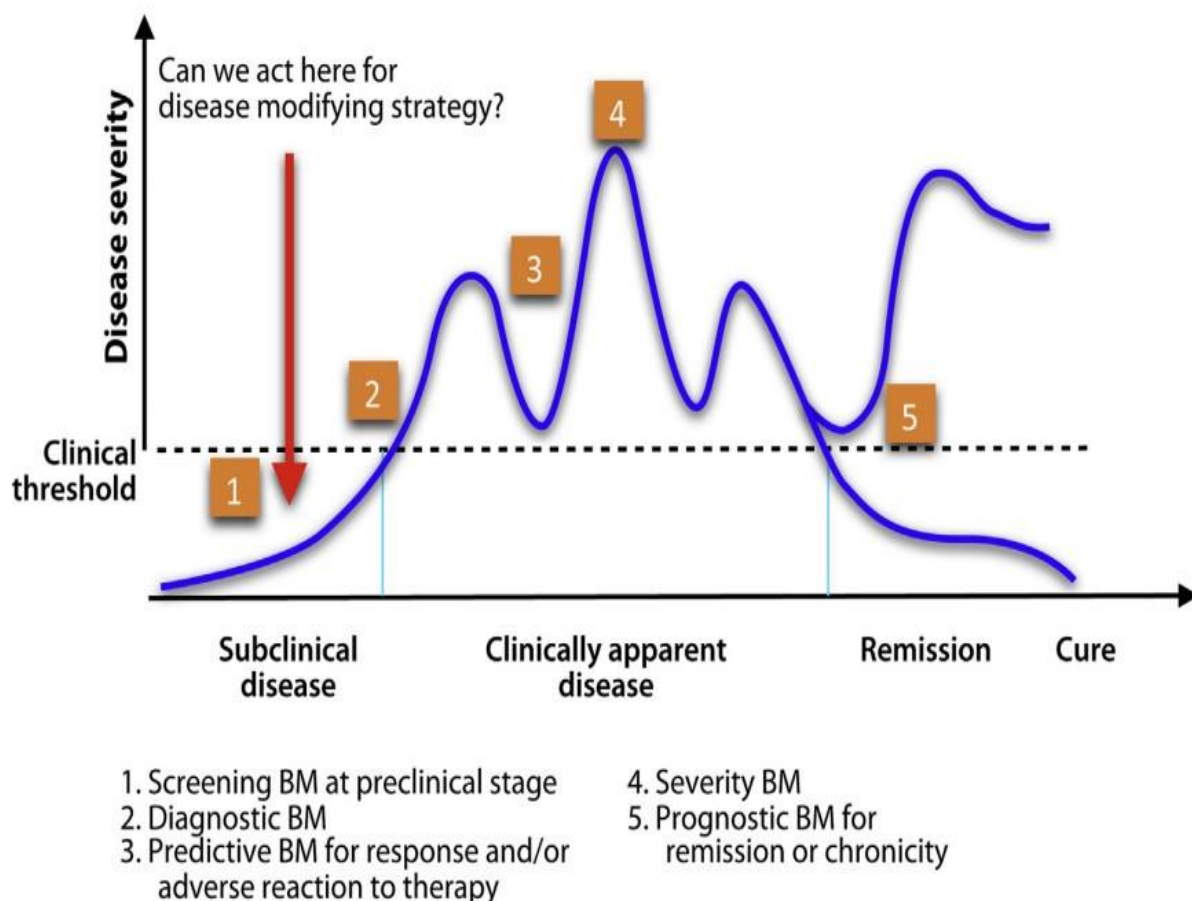


Figure 21 : Le concept de biomarqueurs longitudinaux (BM) dans la gestion de la dermatite atopique à différents moments de l'histoire naturelle de la maladie [64].

Les biomarqueurs au stade précoce (stades 1 et 2) permettent le dépistage au stade préclinique et la prévention primaire de la maladie ainsi qu'un diagnostic précoce. Au cours de l'évolution clinique de la maladie, les biomarqueurs peuvent prédire les réponses, les effets indésirables ou les deux au traitement et peuvent guider des interventions ciblées, axées sur l'endotype, avec un profil de sécurité amélioré. Les biomarqueurs de pronostic sont liés à la gravité de la maladie, aux poussées de la maladie ou à l'apparition d'une rémission.

Deux études récentes de preuve de concept ont montré que 6 à 8 mois de thérapie de la barrière cutanée prévient le développement de la DA pendant cette période chez une partie importante (30 à 50 %) des nourrissons nés de parents ayant des antécédents d'atopie. Cela suggère une possibilité d'intervention précoce avec un effet positif sur l'émergence de la DA et éventuellement sur la "marche atopique", représentant ainsi une stratégie de modification de la maladie [64]. La sélection de ces patients à haut risque a été basée uniquement sur les antécédents familiaux. Le résultat pourrait être considérablement amélioré si nous utilisions des biomarqueurs validés pour sélectionner les nourrissons (le bon patient) à haut risque évalués non seulement en fonction des antécédents familiaux mais aussi de la signature des biomarqueurs. De plus, on s'attend à ce que l'amélioration précoce (le bon moment) de la dysfonction de la barrière pourrait être considérablement améliorée si nous disposons de nouveaux émoullients appropriés (le bon médicament), y compris des ingrédients capables de soutenir la fonction de la barrière, donnés dans la quantité de fréquence optimale (la bonne dose). Ces nouveaux produits et ingrédients innovants pourraient être basés sur la disponibilité de biomarqueurs permettant de démêler l'origine pathophysiologique individuelle du dysfonctionnement de la barrière dans un sous-groupe de patients donné [64].

3.3. Traitements systémiques de la dermatite atopique

La DA de l'adulte est en train de vivre une révolution thérapeutique comparable à ce que l'on a observé dans le domaine du psoriasis depuis plus d'une décennie. Différentes classes thérapeutiques sont au cœur de cette recherche clinique en ébullition [82].

Le traitement de la DA repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes et d'émollients. Dans les formes résistant à un traitement topique bien conduit, la photothérapie ou des thérapeutiques systémiques sont utilisées. Alors que les possibilités thérapeutiques se limitaient jusqu'à présent à la ciclosporine, au méthotrexate, à l'azathioprine ou au mycophénolate mofétil, la mise à disposition récente du dupilumab et l'arrivée imminente de nouveaux traitements, biologiques ou inhibiteurs de Janus Kinases représentent une véritable révolution dans l'arsenal thérapeutique de la DA (Tableaux 7 ,8) [82].

Tableau 7 : Traitements systémiques actuels de la dermatite atopique [82].

<u>Les immunosuppresseurs</u>	
Ciclosporine	<ul style="list-style-type: none"> ➤ AMM dans le traitement de la DA sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique. ➤ Traitement efficace et bien toléré de la DA de l'adulte sous réserve du respect de ses contre-indications et d'une surveillance tensionnelle et rénale régulière. ➤ Son efficacité, sa rapidité d'action et l'absence de contraception nécessaire en font souvent le traitement systémique de première intention chez les sujets jeunes, les femmes en particulier. ➤ Chez l'enfant, la CSP peut être utilisée (hors AMM) en cas d'échec des autres moyens thérapeutiques et après avis collégial hospitalier, sous stricte surveillance et pour des durées courtes.
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Il n'a pas l'AMM dans cette indication. il est néanmoins régulièrement utilisée au cours de la DA de l'adulte nécessitant le recours à un traitement systémique. ➤ Chez l'enfant et l'adolescent, plusieurs études rétrospectives vont dans le sens d'une efficacité et d'une bonne tolérance de la MTX.

<p>Azathioprine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Il n'a pas l'AMM dans la DA. Alors que l'AZA était utilisée dans la DA depuis 2 à 3 décennies sur la foi de quelques études rétrospectives, son efficacité n'a été démontré par une étude randomisée qu'en 2002. ➤ Chez l'enfant quelques séries ou études rétrospectives montrent une efficacité et une tolérance comparables.
<p>Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ils n'ont pas d'AMM dans la DA où leur utilisation ne repose que sur les résultats de quelques études ouvertes prospectives portant sur un petit nombre de patients et une étude rétrospective. ➤ Chez l'enfant quelques études rétrospectives confirment l'efficacité et la bonne tolérance de la MPM.
<p><u>Antihistaminiques anti-H1</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Efficacité très modérée, parfois prescrits sur des périodes courtes en cas de prurit sévère en attendant l'efficacité du traitement local. ➤ Il ne faut pas attendre d'eux d'effet préventif sur la survenue de poussées : leur prescription au long cours n'a donc aucun intérêt pour la DA elle-même. 	
<p><u>Corticostéroïdes systémiques</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pas de place dans la prise en charge de l'eczéma atopique chronique de l'adulte du fait de leurs effets secondaires, en particulier en cas de prise au long cours. ➤ Leur utilisation peut être en cures courtes pour des poussées de DA difficile à contrôler, mais leur utilisation répétée n'est pas acceptable et doit être considérée comme un signal d'alerte justifiant la mise en route d'un traitement systémique spécifique. 	

Dupilumab

- Anticorps monoclonal humain (IgG4) dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4. La sous-unité alpha est partagée entre le récepteur de l'IL-4 et le récepteur de l'IL-13. Le dupilumab a donc une action inhibitrice sur 2 cytokines clés de l'inflammation de la DA.
- Il a obtenu l'accord de la FAD en mars 2017 et une AMM européenne en septembre 2017 pour la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
- Il est commercialisé en France depuis mars 2019 dans cette indication, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
- Son AMM européenne a été élargie en août 2019 aux adolescents de 12 ans et plus.
- Le dupilumab (dupixent), peut être utilisée en association aux dermocorticoïdes ou au tacrolimus topique.

Tableau 8 : Futurs traitements systémiques de la dermatite atopique [82].

Inhibiteurs de JAK			
La famille de kinases JAK comprend JAK1, JAK2, JAK3 et la TYK2. Dans la DA, les cytokines Th2, IL-4, IL-5, et IL-13, mais aussi la TSLP, IL-31, activent la voie JAK-STAT. Des modèles expérimentaux suggèrent que l'inhibition de cette voie pourrait avoir un effet dans la DA. Différents inhibiteurs de JAK ont donc été évalués dans cette indication.			
Baricitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Abrocitinib
Inhibiteur sélectif puissant de JAK1/2, moins puissant pour JAK3 ou TYK2.	Inhibiteur de kinases JAK1 et 3.	Inhibiteur sélectif de JAK1.	Inhibiteur spécifique de JAK1.
Plusieurs essais de phase 3 dans la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans sont en cours.			Plusieurs essais de phase 3 dans la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans sont en cours.
Biothérapies			
Anticorps monoclonaux anti-IL-13 : Itralokinumab Et lebrikizumab	Anticorps monoclonal anti-IL-31 : Némolizumab	Anticorps monoclonal anti-IL-12-IL-23 : Ustékinumab	Anticorps monoclonal humain IgG2 : Tézépélumab
Des études de phase 3 dans la DA de l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans sont en cours.			
Inhibiteurs systémiques de la phosphodiesterase 4 (PDE4)			
➤ La PDE4 est une enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui conduit à la production de cytokines			

<p>inflammatoires.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'aprémilast est un inhibiteur de la PDE4 commercialisé en France pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte et du rhumatisme psoriasique. ➤ Il n'y a pas à l'heure actuelle de projet de développement de l'aprémilast dans cette indication (la DA modérée à sévère de l'adulte).
<p>Les antagonistes du récepteur H4 de l'histamine</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Des molécules qui peuvent avoir un intérêt dans les pathologies dermatologiques inflammatoires, en particulier la DA. ➤ Des études de phase 2 sont actuellement en cours.

VI. Immunothérapie allergénique (IT A) : un prototype de la médecine personnalisée

L'ITA a une justification immunologique unique, puisque l'approche est adaptée au spectre spécifique des IgE d'un individu et modifie l'évolution naturelle de la maladie car elle a une efficacité persistante après la fin du traitement. Dans cette perspective, l'ITA doit être considérée actuellement comme un prototype de la MP [83].

L'approche de l'ITA est "précise" et adaptée au spectre spécifique des IgE de l'individu. Comme l'ITA ne modifie que la réponse immunitaire contre l'allergène pour lequel il est administré, un diagnostic étiologique précis est nécessaire. Il faut exclure toute liaison non spécifique à des profilines ou à des déterminants glucidiques (CCD) à réaction croisée, et établir le schéma des molécules d'allergènes, reflétant les allergènes mineurs et majeurs. Par conséquent, la sélection d'un produit de l'ITA est nécessairement une approche précise [83].

L'ITA est un paradigme actuel (tableau 9) et futur (tableau 10) de la MP

[84]. Elle implique une évaluation diagnostique précise du patient, ainsi que la stratification et l'application d'un produit thérapeutique ciblé (Figure 22).

Tableau 9 : Médecine personnalisée actuelle dans l'immunothérapie allergénique [83].

1. Un diagnostic précis avec l'historique, les tests cutanés et les IgE spécifiques.
2. Indications prouvées : Rhinite et conjonctivite allergiques, asthme, allergie aux venins.
3. Stratification des patients : ceux qui ont besoin de l'ITA pour le contrôle des symptômes et la modification de l'histoire naturelle de l'allergie.
4. Produit innovant : allergène standardisé, basé sur des preuves médicales et avec une autorisation de mise sur le marché.
5. Placer les souhaits et les objectifs du patient (et du soignant) au centre est un élément essentiel.

Tableau 10 : Future médecine personnalisée dans l'immunothérapie allergénique [83].

1. Diagnostic de précision grâce aux technologies de la santé numérique, au diagnostic allergologique moléculaire (component resolved diagnostic, CRD), à la génomique et à d'autres possibilités futures.
2. Possibilité de traiter la rhinite allergique, l'asthme, les maladies allergiques comorbides, l'allergie aux venins, l'allergie alimentaire et d'autres maladies (par exemple la dermatite atopique) par l'ITA.
3. Stratification des patients à l'aide de l'évaluation de la santé numérique et des biomarqueurs.
4. Produits innovants : allergènes recombinants et nouvelles formes d'ITA.
5. Autorisation de mise sur le marché des produits d'ITA.
6. Un nouveau rôle pour l'immunothérapie préventive destinée aux personnes à haut risque.
7. Placer le patient au centre : une ligne directrice informée plutôt qu'une ligne directrice dirigée.

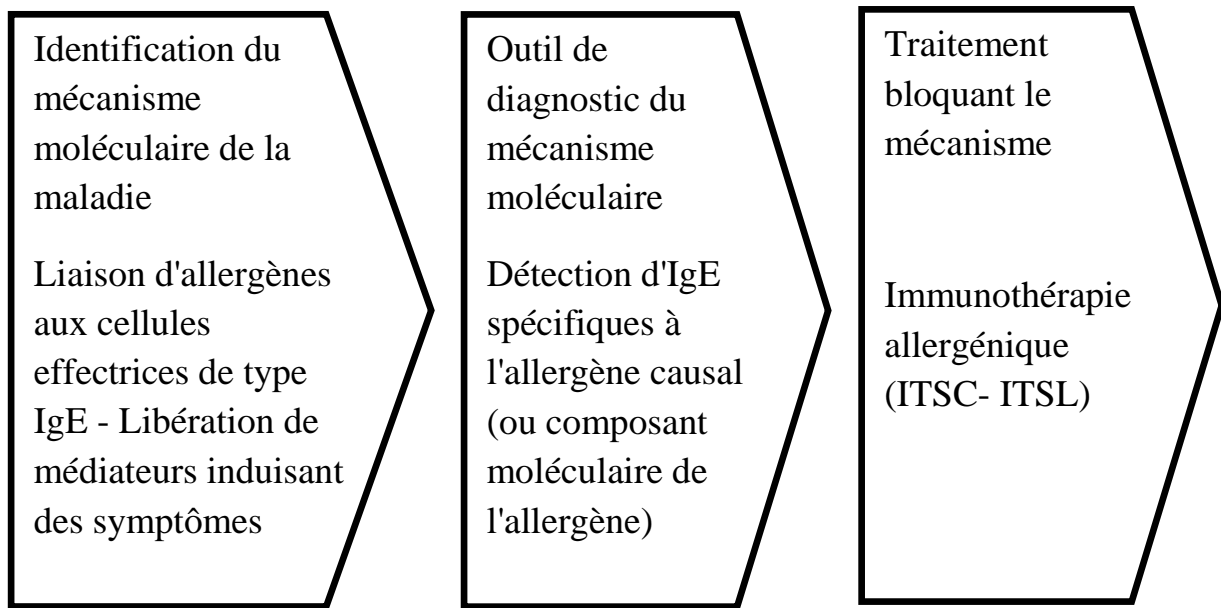


Figure 22 : Les trois étapes de la médecine personnalisée appliquées à l'immunothérapie allergénique [80].

Le diagnostic allergologique moléculaire est une approche employée pour cartographier au niveau moléculaire la sensibilisation d'un patient donné. Elle utilise des molécules allergéniques purifiées ou recombinantes (composants allergéniques) au lieu d'extraits. Depuis son introduction, le diagnostic allergologique moléculaire est entré dans la pratique courante, avec la disponibilité dans le commerce de plus de 130 molécules allergéniques pour le dosage des IgE spécifiques [84].

L'utilisation du diagnostic allergologique moléculaire permet d'améliorer la précision du diagnostic et du pronostic en jouant sur trois éléments essentiels [84] :

(1) la différenciation entre allergie véritable et réaction croisée chez les patients polysensibilisés, améliorant ainsi l'identification des allergènes inducteurs;

(2) l'évaluation, dans certains cas d'allergie alimentaire, du risque de réaction systémique sévère ou bien modérée et locale, réduisant ainsi l'anxiété inutile des patients et les tests de réintroduction ;

(3) l'identification des patients et des allergènes pouvant être spécifiquement ciblés par l'immunothérapie spécifique.

Des systèmes de mesure unitaires ou multiplex sont disponibles pour le diagnostic allergologique moléculaire. La biopuce à allergènes Immuno-Solid Phase Allergen Chip (ISAC) est le système le plus exhaustif disponible à l'heure actuelle, permettant de quantifier les IgE spécifiques dirigées contre plus de 100 molécules allergéniques dans un test unique [84].

1. Biomarqueurs et immunothérapie allergénique

Les informations précises et les biomarqueurs fournis par la médecine des systèmes et la médecine de réseau permettront de découvrir des biomarqueurs d'immunothérapie allergénique.

Dans l'ITA, cinq types de biomarqueurs sont nécessaires [83] :

1. Identification et validation de biomarqueurs évaluant la probabilité de réponse à l'ITA avant qu'elle ne soit initiée ;

2. Identification et validation des biomarqueurs évaluant la sécurité de l'ITA avant son lancement ;

3. Identification et validation de biomarqueurs confirmant l'efficacité de l'ITA (à court et à long terme) ;

4. Identification et validation des biomarqueurs qui prédisent les effets à long terme de l'ITA avant qu'elle ne soit arrêtée ;

5. Identification et validation de biomarqueurs prédisant la réapparition des symptômes lorsque l'ITA est arrêté.

2. Le défi : la stratification du patient nécessitant une immunothérapie allergénique

L'ITA peut être initiée dans deux situations différentes qui nécessitent des considérations différentes et pour combler différentes lacunes en recherche/thérapeutique [83] :

- Identification du patient le plus susceptible de bénéficier d'une intervention précoce (stratégie de prévention). La prévention des maladies allergiques par l'identification des enfants qui ont développé une sensibilisation asymptomatique et le début précoce de l'immunothérapie est un sujet d'actualité mais les premiers résultats sont loin d'être concluants ;

- Le patient atteint d'une maladie grave non contrôlée (stratégie de traitement). Le centre d'intérêt de la MP est bien sûr le patient individuel. L'altération de la qualité de vie due à la rhinite allergique est plus importante que celle causée par l'asthme. L'impact négatif des maladies allergiques ne se limite pas au seul patient : les activités de toute la famille, notamment sociales, récréatives et sportives, peuvent être régies par la nécessité d'éviter d'aller à l'extérieur, par exemple.

Les réponses immunologiques et cliniques des patients allergiques atteints de maladies graves et de sensibilisations multiples doivent être mieux comprises en termes de mécanismes, de trajectoires des maladies et de réponse à l'ITA. L'importance des comorbidités et de la polysensibilisation mérite d'être étudiée davantage pour améliorer notre compréhension de cette biodynamique complexe. Il est probable qu'un système de classification sera élaboré, combinant des facteurs de risque (les antécédents familiaux et la manifestation précoce.....), ainsi que des preuves de sensibilisation par un test cutané d'IgE spécifiques ou d'autres biomarqueurs, ce qui pourrait permettre d'identifier la population pour laquelle une telle approche pourrait être bénéfique.

VII. Défis et perspectives

Plus facile à dire qu'à faire ! Par exemple, l'identification de sous-types d'asthme basée sur des combinaisons de critères génétiques, d'expression génétique, phénotypique et clinique n'est en réalité que la première étape pour établir la pertinence et l'utilité clinique de ces nouvelles entités proposées. Il y a de nombreuses questions pertinentes à poser [85, 86, 87,88]:

Quels sont les critères à utiliser ?

Quelles organisations officielles pour décider si un nouveau sous-type d'asthme proposé doit désormais être généralement accepté à des fins diagnostic et thérapeutiques et donc être officiellement inclus dans une nouvelle taxonomie de l'asthme et des maladies allergiques ?

Quels critères devraient être utilisés pour décider si un traitement ciblé particulier nouvellement introduit est cliniquement utile et devrait donc devenir la norme de soins ? ; Par exemple, les produits biologiques dirigés vers des

cytokines particulières ou leurs récepteurs, qui sont souvent utilisés en conjonction avec des biomarqueurs qui sont censés identifier les patients atteints d'un sous-type de maladie.

Quelles sont les preuves suffisantes pour conclure qu'une nouvelle approche ciblée de la prévention ou du traitement des maladies allergiques est rentable ? Quelle agence ou quels groupes seront chargés de prendre de telles décisions ?

Enfin, à quel moment et sur la base de quelles preuves les payeurs (qu'il s'agisse de compagnies d'assurance privées ou de systèmes nationaux de soins de santé) doivent-ils décider qu'un traitement ciblé pour un sous-type de maladie allergique nouvellement reconnu mérite d'être couvert par une assurance maladie?

Ce sont des questions clés auxquelles il faut répondre avant que les connaissances permettant d'identifier de nouveaux sous-types de maladies, de définir de nouveaux tests pour détecter ces sous-types de maladies et de caractériser les variations génétiquement déterminantes des réponses individuelles aux thérapies. Autrement dit comment la pharmacogénomique puisse être traduite efficacement dans la pratique clinique ?

Bien que les interventions thérapeutiques puissent rapidement produire des bénéfices chez les personnes atteintes d'une maladie, il va falloir de nombreuses années pour démontrer l'efficacité des tentatives visant à prévenir ou à retarder le développement ou à modifier les manifestations de la maladie chez les sujets prédisposés.



Troisième Partie:
Où en sommes-nous en 2020 ?



Les maladies allergiques représentent un problème mondial, avec près d'un milliard de cas, entraînant une morbidité et une mortalité importantes et représentant une part considérable des dépenses de santé.

La médecine personnalisée est en train de devenir une discipline médicale primordiale qui exigera une meilleure compréhension des biomarqueurs, des phénotypes, des endotypes, des génotypes, des régiotypes et des thérapies des maladies.

I. Regiotypes : un nouveau concept dans la médecine personnalisée

Les facteurs déclenchant l'apparition des allergies et des maladies varient considérablement d'une région du monde à l'autre. Le type prédominant d'allergènes est déterminé par la source d'allergènes d'une région - par exemple, une forte prévalence de l'allergie au bouleau et au pollen de bouleau dans les pays nordiques, à l'herbe à poux en Amérique du Nord et en Europe de l'Est, et à l'olive et au cyprès dans les régions méditerranéennes, au Moyen-Orient, dans le sud de l'Amérique du Nord et au Japon. Un bon exemple de l'apparition de maladies hétérogènes est la rhinosinusite chronique avec polypose nasale (CRSwNP) : dans les populations chinoises, les polypes apparaissent avec une tendance à la prédominance des neutrophiles, alors que les polypes dans les populations occidentales sont pour la plupart éosinophiles [89].

Les biomarqueurs font partie du concept de régiotype. Par exemple, la périostine sérique n'a pas permis de distinguer les asthmatiques des non-asthmatiques dans une population chinoise, alors qu'au Japon et dans les populations blanches, elle est considérée comme un bon biomarqueur de

l'asthme de type 2. Les niveaux de périostine sérique étaient plus élevés chez les Chinois que chez les non-asthmatiques du groupe occidental, et dépendaient également du sexe chez les participants chinois. Cela suggère que l'ethnicité doit être prise en compte dans l'interprétation des taux de périostine chez les patients asthmatiques, et le sexe est une considération supplémentaire chez les patients chinois. En outre, les mutations du filaggrine semblent jouer un rôle moins pathogène chez les patients d'origine africaine que chez les individus d'origine européenne ou asiatique. Chez les enfants afro-américains des quartiers défavorisés, les CXCL1, IL-5, IL-8 et IL-17 ont été positivement associés à un asthme difficile à contrôler, tandis que les IL-4 et IL-13 ont été positivement associées à un asthme facile à contrôler [89].

II. Récepteurs du goût amer dans l'allergie et la médecine personnalisée

Suite à une inflammation chronique dans l'asthme, des modifications structurelles des voies respiratoires se produisent, notamment une fibrose sous-épithéliale, une augmentation de la masse du muscle lisse, un élargissement des glandes, une néovascularisation et des altérations épithéliales. L'augmentation de la masse du muscle lisse des voies respiratoires est une caractéristique marquante du remodelage dans l'asthme.

Les récepteurs du goût amer (T2R (Taste Receptor type 2)) sont exprimés sur les cellules des muscles lisses des voies respiratoires. Six sous-types (T2R10, 14, 31, 5, 4 et 19) ont été retrouvés à des niveaux supérieurs au récepteur β 2-adrénergique (β 2AR). Contrairement à la broncho-dilatation médiée par β 2AR, la fonction du T2R n'est pas altérée dans l'asthme et présente

peu de tachyphylaxie. Lorsqu'il est stimulé par les acyl homosérine lactone (AHL) bactériens, le T2R des muscles lisses des voies respiratoires peut agir pour ouvrir les voies respiratoires et, avec le T2R des cils, maintenir la perméabilité et favoriser l'élimination des bactéries pathogènes et des débris dans les poumons pendant l'infection [89].

Les agonistes de la T2R (par exemple, la chloroquine et la quinine) favorisent la relaxation et la broncho-dilatation du muscles lisse des voies respiratoires et inhibent sa croissance induite par les mitogènes en modulant la structure et la fonction des mitochondries, ce qui entraîne la mort des cellules du muscle lisse des voies respiratoires. La protéine mitochondriale BCL2/Bnip3 joue un rôle central dans l'autophagie induite par l'agoniste T2R. Les T2R ont récemment été identifiées comme des acteurs importants de l'immunité innée nasale et contribuent à la rhinosinusite chronique (CRS). Les T2R38, T2R4 et T2R16 sont exprimées de manière omniprésente dans les cellules ciliées de l'épithélium nasal. L'isoforme T2R38 (isoforme 38 de la famille 2) régule la défense sino-nasale contre les organismes Gram-négatifs par la détection des molécules du quorum sensing, molécules de communication entre bactéries ou auto-inducteurs (AI), sécrétées par les agents pathogènes. Cette activation déclenche la production d'oxyde nitrique (NO), une puissante molécule de défense antimicrobienne, de manière dépendante du calcium, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence des battements ciliaires et une accélération de la clairance mucociliaire nasale. Le NO se diffuse également dans le mucus et cible directement les bactéries et les virus. Les polymorphismes dans T2R38 qui confèrent une diminution de la fonctionnalité des récepteurs entraînent une susceptibilité accrue aux infections à Gram négatif et peuvent prédire les

résultats chirurgicaux des patients atteints de CRS sans polypes nasaux et la formation de biofilm [89].

La capacité du T2R38 à moduler la voie antimicrobienne du NO fait de lui une cible thérapeutique intéressante pour favoriser les réponses immunitaires endogènes chez les patients souffrant d'infections des voies respiratoires supérieures. Cependant, on prévoit que les patients présentant des polymorphismes homozygotes AVI (c'est-à-dire des individus exprimant AVI/AVI), qui rendent le T2R38 non fonctionnel, seraient moins sensibles aux traitements par les agonistes du T2R38. Il reste donc important d'identifier d'autres T2R qui activent des mécanismes similaires [89].

T2R4 et T2R16 utilisent la même voie de signalisation du NO, indépendamment de T2R38, et peuvent donc être des cibles supplémentaires pour de nouvelles interventions thérapeutiques.

Les kératinocytes expriment T2R1 et T2R38, qui jouent un rôle dans la différenciation des kératinocytes en induisant l'expression de la kératine 10, de l'involucrine et de la transglutaminase, comme le prouve la stimulation des kératinocytes avec leur agoniste, l'amarogentine. L'amarogentine a inhibé la substance P en induisant la production de TNF- α nouvellement synthétisé dans les mastocytes, mais leur dégranulation et la libération de l'histamine stockée n'ont pas été affectées. Dans les kératinocytes, l'amarogentine a réduit l'histamine et l'IL-8 induite par le TNF- α et l'expression de la MMP-1 dans une mesure similaire à celle obtenue par l'azélastine, antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine. Dans une étude de preuve de concept, l'extrait de *Gentiana lutea* (contenant de l'amarogentine) a augmenté de manière significative la teneur en lipides des zones cutanées traitées. L'amélioration de la synthèse des lipides dans


les kératinocytes humains est essentielle pour construire une barrière épidermique intacte, et donc cette approche thérapeutique pourrait être utilisée pour améliorer les troubles cutanés comme la DA qui sont caractérisés par une barrière épidermique altérée [89].

Le lien entre les T2R et la MP est une question importante. Les T2R sont une nouvelle cible pour le traitement de l'asthme, de la rhinosinusite chronique et de la dermatite atopique, indépendamment du profil inflammatoire (type 2 ou non type 2) et pourraient être l'exemple parfait d'une conception intelligente de médicaments partant de l'endotype, du thératype et s'étendant jusqu'au programme de développement de médicaments. Ils sont également liés aux résultats de la maladie (contrôle de l'asthme, gravité du rhinosinusite chronique) et présentent une grande hétérogénéité, qui affecte leur fonction. Par exemple, les variations génétiques ont été associées à un contrôle plus faible de l'asthme et à une meilleure réponse des bronchodilatateurs. Le polymorphisme génétique du T2R38 prédispose à l'infection des voies aériennes supérieures par une diminution de la production de NO par les cellules épithéliales en réponse aux produits bactériens. Des études sur l'expression des allèles chez les patients atteints de rhinosinusite chronique montrent que le T2R38 n'est pas le seul déterminant génétique de la gravité de la maladie. Plusieurs autres loci, tels que ceux de TAS2R14 et TAS2R49, montrent une différence de fréquence allélique de plus de 10 % entre les patients atteints de rhinosinusite chronique et les témoins. La peau humaine exprime les T2R, et les quantités relatives diffèrent nettement entre les individus en fonction de l'exposition au soleil, du sexe et de l'âge [89].


III. Traits individuels traitables et prise en charge de l'asthme

Une nouvelle approche taxonomique et de prise en charge, appelée "traits traitables", a été proposée pour les maladies des voies respiratoires, y compris l'asthme grave, et l'éosinophilie est incluse comme trait traitable, indiquant une réponse potentielle à une intervention avec des corticostéroïdes [89].

Les traits traitables peuvent être établis à l'aide de registres de l'asthme. Les patients souffrant d'asthme sévère expriment davantage de traits traitables que les patients souffrant d'asthme non sévère associé à un risque d'exacerbation, ce qui démontre l'utilité clinique de l'évaluation des traits traitables. En Australasie, la sensibilisation allergique, les maladies des voies aériennes supérieures, la limitation du débit d'air, l'inflammation éosinophile et les exacerbations fréquentes, évaluées à l'aide d'un registre de l'asthme sévère, étaient courantes dans l'asthme sévère. Parmi les traits qui prédisent le plus fortement le risque d'exacerbation de l'asthme, on trouve la tendance aux exacerbations, la dépression, la polypharmacie des inhalateurs, le dysfonctionnement des cordes vocales et l'apnée obstructive du sommeil. Le concept de traits traitables se développe parallèlement aux endotypes et phénotypes et trouvera probablement une place dans la médecine personnalisée [89].



*Conclusion
et perspectives d'avenir*



La médecine personnalisée revêt une grande importance pour la prise en charge de l'asthme, de la rhinite et de la dermatite atopique (DA), qu'il s'agisse d'une meilleure sélection des répondeurs au traitement, de la conception de meilleurs essais cliniques, de la prédiction des risques ou des stratégies de modification de la maladie.

Pour l'asthme, plusieurs étapes ont été accomplies pour établir le profil de l'asthme lié à la réponse immunitaire de type 2, ainsi que les stratégies liées à l'endotype. Toutefois, il faut davantage d'informations pour mieux cibler des voies spécifiques chez les patients, ce qui permettra d'optimiser les réponses thérapeutiques tout en évitant les effets indésirables. La prise en charge de l'asthme, de la rhinite et de la DA non liés à la réponse immunitaire de type 2 par l'endotype est clairement un besoin non satisfait dans ce domaine.

En outre, la plupart des biomarqueurs sont actuellement utilisés dans le cadre de la recherche et doivent encore être validés et qualifiés. Les biomarqueurs de l'asthme, de la rhinite et de la DA se compliquent d'une remarquable hétérogénéité par rapport aux biomarqueurs spécifiques du cancer. Cette complexité englobe différents modes d'apparition et de présentation clinique et des variations marquées dans le taux de rémission ou de progression de la maladie, ce qui accroît encore la difficulté considérable de déterminer le résultat clinique approprié et de délimiter les biomarqueurs d'efficacité.

Une stratégie de validation et de qualification des biomarqueurs doit être créée. Une interaction ouverte entre les comités de pilotage des grands essais et des études de cohortes importantes doit être encouragée pour le libre échange d'idées et des échantillons.

Une meilleure connaissance de la pathogenèse de l'asthme, de la rhinite et de la DA, ainsi que des biomarqueurs liés à ces pathologies et dont les résultats sont cliniquement pertinents, permettront de mieux évaluer les effets des nouvelles interventions. Il est évident qu'il existe une convergence de vues entre le monde scientifique, les autorités réglementaires et l'industrie sur la nécessité de développer et d'appliquer une médecine personnalisée aux patients souffrant d'asthme, de rhinite et de DA. Il s'agit d'une voie que d'autres domaines de santé ont empruntée, et il existe des expériences, des processus et des mécanismes d'infrastructure sur lesquels nous pouvons nous appuyer.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre: La médecine personnalisée et les maladies allergiques.

Auteur: Boudiab Fouzia

Mots clés: Médecine personnalisée, asthme, rhinite allergique, dermatite atopique, immunothérapie allergénique.

La médecine personnalisée ou médecine des « 4P » est une approche de la maladie et des soins centrée sur le patient, basée sur ses caractéristiques biologiques, génétiques et épigénétiques individuelles. Elle concerne toutes les étapes de la procédure médicale, du diagnostic moléculaire à l'aide de biomarqueurs aux modalités thérapeutiques ciblées.

La médecine personnalisée présente un grand intérêt dans la prise en charge de l'asthme, de la rhinite et de la dermatite atopique, dans le cadre d'une meilleure sélection des répondeurs au traitement, de la prédiction des risques et de de la mise au point de stratégies de modification de la maladie. Des progrès ont été réalisés dans l'établissement du profil de l'asthme lié à la réponse immunitaire de type 2. L'approche fondée sur l'endotype pour l'asthme, la rhinite et la dermatite atopique non liés à la réponse immunitaire de type 2 est en retard. La validation et la qualification des biomarqueurs sont nécessaires pour faciliter leur traduction en tests de diagnostic spécifiques. Une meilleure connaissance de la pathogenèse de la maladie ainsi que la définition de biomarqueurs validés et qualifiés sont des approches clés de la médecine personnalisée.

L'approche de l'immunothérapie allergénique est adaptée au spectre spécifique des IgE d'un individu et modifie l'évolution naturelle de la maladie. Dans cette perspective, l'ITA doit être considérée actuellement comme un prototype de la médecine personnalisée actuelle et future.

La médecine personnalisée est en train de devenir une discipline médicale primordiale qui exigera une meilleure compréhension des biomarqueurs, des phénotypes, des endotypes, des génotypes et des régiotypes des maladies.

ABSTRACT

Title: Personalized medicine and allergic diseases.

Author: Boudiab Fouzia

Keywords: Personalized medicine, asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, allergen immunotherapy.

Personalized medicine or P4 medicine is a patient-centred approach to disease and care, based on its individual biological, genetic and epigenetic characteristics. It concerns all stages of the medical procedure, from molecular diagnosis using biomarkers to targeted therapeutic modalities.

Personalized medicine is of broad relevance for the management of asthma, rhinitis, and atopic dermatitis in the context of a better selection of treatment responders, risk prediction, and design of disease-modifying strategies. Progress has been made in profiling the type 2 immune response-driven asthma. The endotype driven approach for non-type 2 immune response asthma, rhinitis, and atopic dermatitis is lagging behind. Validation and qualification of biomarkers are needed to facilitate their translation into specific diagnostic tests. Improved knowledge of disease pathogenesis together with defining validated and qualified biomarkers are key approaches to personalized medicine.

The approach of allergen immunotherapy is tailored to the specific IgE spectrum of an individual and modifies the natural course of the disease. In this perspective AIT has to be presently considered a prototype of current and future personalized medicine.

Personalized medicine is becoming an overarching medical discipline that will require a better understanding of biomarkers, phenotypes, endotypes, genotypes and regiotypes of diseases.

ملخص

العنوان: الطب الشخصي وأمراض الحساسية.

الكاتب: بودياب فوزية

الكلمات الأساسية: الطب الشخصي ، الربو ، التهاب الأنف التحسسي ، التهاب الجلد التأتبي، العلاج المناعي للحساسية.

يعتبر الطب الشخصي، أو الطب 4P، نهجًا يركز على المريض في التعامل مع المرض والرعاية، بناءً على خصائصه البيولوجية والوراثية والجينية الفردية. ويتعلق الأمر بجميع مراحل الإجراء الطبي، من التشخيص الجزيئي باستخدام المؤشرات الحيوية إلى الأساليب العلاجية المستهدفة. يعد الطب الشخصي ذا أهمية كبيرة في التعامل مع الربو والتهاب الأنف والتهاب الجلد التأتبي، وذلك في سياق اختيار أفضل المستجيبين للعلاج، التنبؤ بالمخاطر وتصميم استراتيجيات تعديل المرض. وقد تم إحراز تقدم في تحديد سمات الربو الناتج عن الاستجابة المناعية من النوع 2. وتبعا للمقاربات القائمة على النمط الداخلي للربو والتهاب الأنف والتهاب الجلد التأتبي غير المرتبطين بالاستجابة المناعية من النوع 2 متأخرة. التحقق من صحة وتأهيل المؤشرات الحيوية ضروريان لتسهيل ترجمتها إلى اختبارات تشخيصية محددة. وتعد المعرفة المحسنة بمسببات المرض جنبًا إلى جنب مع تحديد المؤشرات الحيوية المؤهلة والمثبتة من النهج الأساسية للطب الشخصي. تم تصميم مقارنة العلاج المناعي للحساسية وفقًا لطيف IgE الخاص بكل فرد مع تعديل المسار الطبيعي للمرض. من هذا المنظور، يجب اعتبار العلاج المناعي للحساسية اليوم كنموذج أولي للطب الشخصي الحالي والمستقبلي.

أصبح الطب الشخصي تخصصًا طبيًا شاملاً، وسيطلب فهمًا أفضل للمؤشرات الحيوية والأنماط الظاهرية والداخلية والجينية والنطاقية للأمراض.



Bibliographie



- [1]. Pasleau F. — Les fondements de la médecine factuelle. Rev Med Liège, 2015, 70, 225-231.
- [2]. Scheen AJ. — Editorial. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires. Rev Med Liège, 2015, 70, 221-224.
- [3]. President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) « Priorities for Personalized Medicine » Septembre 2008. http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf
- [4]. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine : strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. Nature Review Drug Discovery, 2007, 6 : 287-293
- [5]. Médecin oncologue à l'Institut Curie, responsable de l'essai Shiva, audition publique du 27 mars 2013.
- [6]. Jérusalem G, Collignon J, Josse C, et al. — Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. Rev Med Liège, 2015, 70, 269-276.
- [7]. Ziegelstein, R.C., Personomics and Precision Medicine. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2017. 128: p. 160-168.
- [8]. Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. Clin Pharmacol Ther 2007;81 (3):311-5.
- [9]. Kalow W. Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs. Philadelphie:Saunders;1962.

- [10]. JT, J., New Era of personalized medicine : a 10 years anniversary. *Oncologist*, 2009. 14: p. 557-558.
- [11]. Ginsburg, G.S. and H.F. Willard, Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Research*, 2009. 154(6): p. 277-287.
- [12]. Campone, M., Chapitre 23 - Traitements du futur dans la prise en charge du cancer : vers un traitement individualisé du cancer du sein, in *Cancer du Sein*, J.-M. Classe, M. Campone, and C. Lefebvre-Lacœuille, Editors. 2016, Elsevier Masson. p. 183-187.
- [13]. Gonçalves, A., et al. Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. *Bulletin du Cancer*, 2013. 100(12): p. 1295-1310.
- [14]. Marquet, P., et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? *Thérapie*, 2015. 70(1): p. 1-10.
- [15]. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé. Edition 2020
<https://fr.calameo.com/read/00204928446a3c3ad79b5?page=1&view=book>
- [16]. Hood L, Flores M. — A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New Biotechnol*, 2012, 29, 613-624
- [17]. Olivier Bouché, Pierre Laurent-Puig (Eds.) ; Médecine personnalisée en cancérologie digestive : Vers un traitement à la carte. 2013, Springer.

- [18]. Ginsburg, G.S. and H.F. Willard, Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Research*, 2009. 154(6): p. 277-287.
- [19]. Becquemont, L., R. Bordet, and D. Cellier, La médecine personnalisée : comment passer du concept à l'intégration dans un plan de développement clinique en vue d'une AMM ? *Thérapie*, 2012. 67(4): p. 339-348
- [20]. Scheen AJ. — Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, 55, 216-219.
- [21]. Shah RR, Shah DR. — Personalized medicine : is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74, 698-721.
- [22]. Scheen AJ. — Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, 61, 471-482.
- [23]. Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, et al. — Pharmacogénomique et médecine personnalisée : vers un screening systématique de la population? *Rev Med Liège*, 2015, 70, 251-256.
- [24]. Spear B, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical applications of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 2005, vol.7, 5 : 201-204
- [25]. Snyderman R. — Personalized health care: from theory to practice. *Biotechnol J*, 2012, 7, 973-979.
- [26]. Physicians' Desk Reference, 54th Edition, Thompson Corporation, Toronto, 2000.
- [27]. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, reactions in hospitalized patients: a meta 1998. 279(15): p. 1200

- [28]. Wang, X., Gene mutation-based and specific therapies in precision medicine. *J Cell Mol Med*, 2016. 20(4): p. 577-80
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126403/>
- [29]. Patrick COUVREUR. Séance dédiée / 3 octobre 2018 « Médecine personnalisée : pour qui et pour quel avenir ? »
https://www.acadpharm.org/dos_public/CR_mEdecine_personnalisEe_2018.10.03_VF.pdf.
- [30]. Ginsburg, G.S. and H.F. Willard, Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Research*, 2009. 154(6): p. 277-287.
- [31]. Kewal K. Jain. MD, FRACS, FFPM, Textbook of Personalized Medicine, Second Edition, Jain Pharmabiotech, Basel, Switzerland, 2015, Humana Press.
- [32]. Wikipedia. Projet Génome Humain. Site Internet: http://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_g%C3%A9nome_humain
- [33]. Individualized drug dosing based on metabolic profiling with the Ampli-Chip CYP450 test. Roche Diagnostics Corporation. Site Internet: www.amplichip.us
- [34]. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et coll. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344 (11):783-92.

- [35]. US Food and Drug Administration. Communiqué de presse: FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. Site Internet: www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html
- [36]. Scordo MG, Pengo V, Spina E et coll. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72 (6):702-10.
- [37]. Kewal K. Jain. MD, FRACS, FFPM, Textbook of Personalized Medicine, Second Edition, Jain Pharmabiotech, Basel, Switzerland, 2015, Humana Press.
- [38]. Afssaps : Cahier d'acteur : Les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps. [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0) consulté le 01/03/2020
- [39]. ARIIS. Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. 2010. <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-version-complete-130-slides.pdf>
- [40]. ICH E15 « definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomic, pharmacogenetic, genomic data and sample coding categories” 2007. Disponible sur : <http://www.ich.org/search.html?id=192&q=e15>

- [41]. Hélène Lecompte. Médecine personnalisée: Pourquoi, pour qui, comment? [Rapport de recherche] CHU de Nantes. 2014. HAL Id: halshs-01713970 <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01713970> Submitted on 21 Feb 2018
- [42]. Holloway, J. W., Yang, I. A., & Holgate, S. T. (2010). Genetics of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S81–S94.
- [43]. Miller, S. M., & Ortega, V. E. (2013). Pharmacogenetics and the Development of Personalized Approaches for Combination Therapy in Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(5), 443–452.
- [44]. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 177:1572-3.
- [45]. Freeman J, Noon L. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;178:814-7
- [46]. Hamilton RG. Allergic sensitization is a key risk factor for but not synonymous with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:360-1
- [47]. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- [48]. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.

- [49]. Simpson JL, Phipps S, Baines KJ, Oreo KM, Gunawardhana L, Gibson PG. Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma. *Eur Respir J* 2014;43:1067-76.
- [50]. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- [51]. Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136: m829-36
- [52]. Desmond-Helmann S, Sawyers CL, Cox DR, Fraser-Liggett C, Galli SJ, Goldstein DB, et al. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease [Prepublication]. National Research Council of the National Academies. Washington (DC): The National Academies Press; 2011.
- [53]. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:29.
- [54]. Toward precision medicine and health: Opportunities and challenges in allergic diseases. (*J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1289-300.)
- [55]. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
- [56]. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57-65

- [57]. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:899-905.
- [58]. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Overbergh L, Dupont LJ, Ceuppens JL, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006
- [59]. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
- [60]. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
- [61]. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- [62]. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis C. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:29
- [63]. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirinexacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.e1.

- [64]. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
- [65]. D. Hassoun, A. Moui, L. Colas, F.X. Blanc, A. Magnan .Actualités physiopathologiques et thérapeutiques dans l’asthme sévère. / La Revue de médecine interne 40 (2019) 508–516
- [66]. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- [67]. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med* 2013;369:1276.
- [68]. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647-54.e10.
- [69]. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365:1088-98.
- [70]. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.

- [71]. Busse W, Spector S, Rosen K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:485-6.e11.
- [72]. van der Schee MP, Palmay R, Cowan JO, Taylor DR. Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1217-25.
- [73]. Fens N, van der Sluijs KF, van de Pol MA, Dijkhuis A, Smids BS, van der Zee JS, et al. Electronic nose identifies bronchoalveolar lavage fluid eosinophils in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1086-8.
- [74]. Xiao C, Biagini Myers JM, Ji H, Metz K, Martin LJ, Lindsey M, et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:923-31.e3.
- [75]. Lipworth BJ. Biomarkers to predict inhaled corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:515.
- [76]. Guilleminault L, Didier A. L'asthme sévère à l'ère des biothérapies. *Presse Med.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.03.001>
- [77]. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(suppl 8):8-160.
- [78]. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.

- [79]. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand *Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy today? Allergy* 2013;68:1-7
- [80]. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358-68.
- [81]. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M,. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136: 556-68.
- [82]. Les traitements systémiques de la dermatite atopique. J.-P. Lacour. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2019) 146, 12S76-12S84
- [83]. GW Canonica, C. Bachert, P. Hellings, D. Ryan, E. Valovirta , M. Wickman⁷ , O. De Beaumont and J. Bousquet⁹. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. Canonica et al. *World Allergy Organization Journal* (2015)
- [84]. Canonica, G. W., Ansotegui, I. J., Pawankar, R., Schmid-Grendelmeier, P., van Hage, M., Baena-Cagnani, C. E., ... Valenta, R. (2015). Document de consensus WAO–ARIA–GA2LEN sur le diagnostic allergologique moléculaire. *Revue Française d'Allergologie*, 55(2), 83–99.
- [85]. Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients: has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1317-24.
- [86]. Potaczek DP, Garn H, Unger S, Renz H. Antisense molecules: a new class of drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1334-46.

- [87]. Tanno LK, Calderon MA, Goldberg BJ, Akdis CA, Papadopoulos NG, Demoly P. Categorization of allergic disorders in the new World Health Organization international classification of diseases. *Clin Transl Allergy* 2014;4:42.
- [88]. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. *JAMA* 2015; 314:999-1000
- [89]. Ioana Agache, Cezmi A. Akdis. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493-1503. <https://doi.org/10.1172/JCI124611>. Precisionmedicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergicdiseases.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة: 2020
رقم: 323

الطب الشخصي وأمراض الحساسية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة فوزية بوياب
المزودة في 11 مارس 1994 بشفشاون

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الطب الشخصي - الربو - التهاب الأنف التحسسي - التهاب الجلد التأتبي - العلاج المناعي للحساسية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد شفيق المهرأوي

مشرف

أستاذ في طب الأطفال

السيدة نعيمة حفيظي

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد عز الدين أبراهيمي

أستاذ في علم البيولوجيا الجزيئية / التكنولوجيا الحيوية