

Pharmacogénétique : quels enjeux individuels et collectifs en Europe ?

Applications cliniques

Philippe Beaune, laboratoire de biochimie de l'hôpital européen G. Pompidou

Les réponses aux médicaments sont fortement variables

- Les médecins et pharmaciens ont depuis longtemps constaté qu'un médicament efficace pour un patient ne l'est pas nécessairement pour un autre.
- Dans certains cas, un médicament peut même avoir une forte toxicité, voire provoquer un décès

Cette variation de la réponse aux médicaments chez l'individu peut avoir des causes multiples

- Des facteurs pathophysiologiques,
- Des facteurs environnementaux
- Des facteurs génétiques

Les bases scientifiques de l'implication de la génétique dans la variabilité de la réponse aux médicaments sont aujourd'hui bien établies

- Une variation génétique (polymorphisme génétique) peut donc influencer le devenir du médicament dans l'organisme
 - Son métabolisme
 - Son absorption
 - Son élimination
- La pharmacogénétique a pour objectif d'identifier de nouveaux marqueurs permettant de prévoir la réponse à un médicament chez un patient qui serait chez lui inefficace ou qui s'avèrerait toxique pour lui
- Ex : un anticoagulant pour être actif doit être dégradé dans l'organisme par une molécule appelée enzyme. 1% de la population va fabriquer pour des raisons génétiques une enzyme inactive, c'est-à-dire qui ne pourra pas dégrader correctement l'anticoagulant. Si un représentant de cette population de patients prend un anticoagulant, il risque des saignements.

Les essais phénotypiques et génotypes sont maintenant disponibles à des coûts raisonnables et permettent d'adapter certains traitements aux patients



La pharmacogénétique est un outil prédictif :

- dose
 - stratégie thérapeutique
 - toxicité
- et débouche sur une médecine et des traitements personnalisés

Quel est l'avenir de la pharmacogénétique ?

- Aujourd'hui on étudie les polymorphismes génétiques pour les médicaments qui ont une fenêtre thérapeutique étroite (ceux pour lesquels la dose engendrant une efficacité est proche de celle engendrant une toxicité)
- Ce n'est pas encore une pratique de routine.
- Certains domaines semblent prometteurs (ex : thérapie de certains cancers) mais son développement nécessite encore des études de validation pour que son utilisation clinique puisse diffuser largement en pratique clinique courante



Impact de la pharmacologie dans le développement du médicament **Dr Eric Abadie, Directeur de l'évaluation thérapeutique de l'AMM**

- ➔ Aujourd'hui, peu d'études de cas pharmacogénétiques sont communiqués pendant le développement de médicaments
- ➔ Difficultés de concevoir des tests pharmacogénétiques pendant les différentes phases de développement comme cela serait souhaité pour l'AMM
- ➔ Question principale : sommes nous prêts à investir dans la pharmacogénétique ?
 - Temps,
 - Argent,
 - Ressources...



Perspectives et enjeux

Le point de vue de l'industrie du médicament et du diagnostic

Prof. Klaus Lindpainter

Conceptuellement rien de neuf dans la pharmacogénétique

- Concept aussi vieux que l'existence de la médecine => fournir à chaque patient le meilleur soin (le plus efficace et le moins dangereux possible)
-

Mais une « boîte à outils » qui s'est développée (outils plus puissants) depuis les années 80 et qui est maintenant utilisable dans le domaine clinique

Exemple d'approche personnalisée d'un patient : traitement du cancer du sein par Herceptin

- Le cancer du sein en quelques chiffres
 - 700 000 nouveaux cas aux Etats-Unis et en Europe
 - 200 000 morts
 - 1 femme sur 10 concernée une fois dans sa vie par le cancer du sein
- Genentech a développé Herceptin spécifiquement pour traiter des patientes avec un type particulier de cancer du sein en visant l'hyper-expression d'une protéine appelée Her 2. Les patientes présentant des niveaux élevés Her2 qui reçoivent Herceptin ont amélioré leur espérance de vie comparée aux patientes qui reçoivent la chimiothérapie standard

Le développement de la pharmacologie ne va pas sans soulever de nombreuses questions éthiques et commerciales

- Les parts de marché pour ces médicaments sont de plus en plus petites. Est-ce réaliste d'y aller ? L'augmentation du coût de production de médicament et de son prix d'achat est-il en rapport avec l'amélioration de la santé chez un groupe de patients ?

La pharmacogénétique n'est pas une panacée : il n'est pas toujours possible de trouver un biomarqueur (ou « marqueur biologique »), mais il est toujours nécessaire d'effectuer des recherches.



Les enjeux individuels et collectifs : aspects éthique, juridique et sociaux **Prof. Göran Hermeren**

Si la pharmacogénétique peut conduire à un bénéfice médical réel pour les patients, elle n'est pas sans soulever de nombreuses questions éthiques, juridiques et sociales qui restent à débattre.

- Qui doit être responsable des standards de qualité des tests diagnostics ?
- Comment fournir des informations appropriées et compréhensibles avant et après les essais ?
- Comment rassembler et traiter l'information sans qu'elle soit reliée au malade ?
- Comment être certain que les individus donnent bien un consentement libre et informé ?
- Qui va financer l'éducation et la formation des généralistes ?
- Quelle agence ou autorité doit vérifier
 - La qualité des essais de pharmacogénétique
 - Le niveau de compétence des laboratoires analysant les échantillons
 - L'information fourni dans le marketing
 - L'application des lois et directives nationales relatives à la protection de données aux informations obtenues lors des essais de pharmacogénétique ?
- Quelle agence ou autorité doit inciter l'industrie à développer des essais de pharmacogénétique pour les maladies rares ?
- Ne risque t-on pas d'accentuer les différences dans l'accès aux médicaments, voire engendrer une certaine discrimination ?