

Pharmacogénétique, n.f.

«**T**ous parents, certes, mais aussi tous différents». Le concept a fait long feu mais reste d'une évidente actualité. Et si nous sommes tous différents, c'est à tous les points de vue: face à la maladie évidemment, mais aussi - pourquoi pas - face au traitement qui est appelé à y mettre un point final. Car, l'humain sait se montrer étonnamment dissemblable. Si un médicament issu des essais cliniques est prévu pour offrir une réponse «x» à une dose d'attaque qui a été scientifiquement établie, on sait à l'avance que tous les patients ne vont pas y répondre de manière identique. Certains - une majorité - le feront en étroite adéquation avec la posologie proposée: la dose est majoritairement prévue pour eux. D'autres métaboliseront trop vite et mèneront le principe actif à la trappe métabolique, réduisant l'effet attendu. À l'inverse, des patients ne vont que lentement dégrader la molécule, menant à une accumulation probable et à un effet toxique, avec des effets secondaires que l'on peut imaginer.

Quelques adresses Internet...

Wikipédia

Le premier réflexe, pour ceux qui découvre le sujet.

Consulter également la version anglaise, plus complète.

<http://tinyurl.com/5e6hfl>

Langue: français.

Posologie inadaptée

Il y a par conséquent matière à évaluer la capacité de chacun à répondre de manière efficace et bien dosée à un médicament prescrit. Tous les produits pharmaceutiques ne sont évidemment pas concernés; on pense préférentiellement à ceux dont on attend une haute efficacité, dont la

vie du patient dépend parfois; des médicaments qui doivent répondre à une posologie précise et qui, par excès ou par défaut, risquent d'induire des effets métaboliques non désirés.

Exemple: un anticoagulant. Ce type de molécule a pour objet d'assurer la fluidité du sang et d'interdire la formation de caillot dans les vaisseaux sanguins. S'il est administré à un patient qui métabolise trop lentement la substance active, ce dernier risque de rapidement l'accumuler et de se trouver en état de surdosage. **Résultat:** de possibles hémorragies internes.

Autre exemple: les hypoglycémisants, réservés aux diabétiques. Là encore, des patients qui métabolisent lentement la molécule l'accumulent, ce qui revient à en renforcer les effets. Le **résultat**, dans ce cas, tient à un risque accru d'hypoglycémie, ce qui n'est à l'évidence pas l'effet attendu.

On pourrait considérer ces manifestations individuelles comme marginales et finalement liées à n'importe quel type de traitement médicamenteux; ce serait en quelque sorte un «risque associé». Il est toutefois fondamental d'en apprécier l'importance; on estime en effet que rien qu'aux États-Unis, 100 000 décès sont chaque année imputables à la posologie inadaptée d'un traitement. Une inadéquation qui n'est pas le fait du médecin prescripteur, mais bien du patient lui-même qui, bien involontairement - parce que ses gènes en ont décidé ainsi - n'offre pas la réponse adaptée à l'injonction médicale.

La génétique en cause

Nous voilà resitués au nœud du problème: ce sont nos gènes qui sont en cause; et plus particulièrement ceux qui codent pour ces substances qui permettent la métabolisation de tout ce qui se passe dans notre organisme, médicaments compris. À ce titre, une famille de substances occupe une place préférentielle; il s'agit de protéines à effet enzymatique dont le siège d'action est le tube digestif, comme on s'en doute; on les trouve dans l'intestin, mais essentiellement dans le foie. Leur nom: les cytochromes (CY).



Les *CYP450*, notamment, forment un important groupe de molécules actives qui agissent dans la dégradation de tout ce qui passe à leur portée en prévision de leur assimilation. Ces substances sont bien entendu codées par des gènes qui leur sont spécifiques. Or, comme tous les autres, ces derniers peuvent connaître des mutations qui rendent la protéine codée éventuellement moins efficace.

C'est effectivement ce que l'on observe chez une proportion d'individus au sein de toute population, cette frange pouvant atteindre plusieurs pour cent, voire plusieurs dizaines. En règle générale, cela ne porte pas à conséquence dans la vie quotidienne.

Mais lorsqu'il s'agit de métaboliser une substance au potentiel d'action important - comme un médicament - on se trouve dans un registre de risque bien différent. Et on peut décliner l'effet réel en tenant compte très simplement des lois génétiques de Mendel; soit que l'individu a les deux copies attendues du gène «normal» (encore appelé «sauvage») et il répond exactement à l'effet du produit, tel qu'il a été déterminé par les études cliniques qui ont précédé sa mise sur le marché; soit il dispose d'un ou de deux allèles mutants; dans ce cas, il devient ce qu'on appelle un «métabolisateur lent»; en d'autres termes, si une dégradation hépatique du médicament est notée, elle est singulièrement moins efficace que celle qui était attendue. **Résultat:** le produit actif s'accumule dans le sang et peut mener à des effets de surdosage avec apparition d'effets secondaires inattendus et parfois particulièrement graves, sinon létaux.

Dernier cas de figure: l'activité du cytochrome est renforcée et la métabolisation du médicament est plus rapide que prévu. **Résultat:** dans ce cas de métabolisation rapide, le médicament apparaît peu, sinon pas efficace. Soit on renforce ensuite la posologie, soit on change résolument de registre dans le choix de la molécule active retenue.

Les bénéficiaires

Dans de telles situations, on comprend très intuitivement qu'il apparaît important d'identifier le plus tôt possible, chez le patient à traiter, quelle va être la réponse offerte à la molécule administrée. Le principal bénéficiaire dans cette perspective est le patient lui-même bien entendu. Dans un cas, on évite de lui prescrire un médicament éventuellement coûteux (pour lui et la société) qui n'aura que peu ou pas d'effets; dans l'autre, on évite l'apparition de manifestations métaboliques secondaires parfois graves, dommageables sinon létales.



Il peut toutefois arriver que certains médicaments n'aient au contraire pas d'effet alors que le patient le métabolise lentement. Il s'agit de ceux que l'on qualifie de pro-drogues. En pratique, ce qui est administré au patient, c'est un précurseur inactif du produit destiné à avoir un effet. Ce dernier n'est libéré qu'à l'occasion de la dégradation du précédent, par le cytochrome, précisément. Si ce dernier fonctionne mal, la molécule active n'est donc pas libérée dans l'organisme et l'effet thérapeutique n'est pas observé. C'est notamment le cas de la codéine prescrite en cas de douleur intense dont le produit de dégradation n'est autre que la morphine dont on connaît la redoutable efficacité.

Un second bénéficiaire de l'étude pharmacogénétique appliquée aux patients est la sécurité sociale elle-même. Il est en effet inutile d'administrer pendant des jours, des semaines durant des médicaments onéreux s'ils demeurent inactifs malgré le fait qu'on en accroisse, en aveugle, la posologie. À l'inverse, devoir lutter contre des effets secondaires inattendus et éventuellement graves d'un produit a également un coût, principalement si les dégâts observés sont importants et nécessitent une hospitalisation.

C'est sur l'économie opérée en matière de soins de santé que spéculent, pour justifier leur activité, les sociétés qui se sont lancées dans le domaine novateur de la pharmacogénétique. Il s'agit bien entendu de structures à caractère commercial qui doivent investir dans un équipement coûteux et des compétences particulièrement pointues en matière de génétique. Elles partent sur l'idée d'une «opération blanche» en matière de soins de santé: ce que la sécurité sociale fait comme économie en évitant la prescription inappropriée de médicaments, peut être - partiellement au moins - réinvesti dans les étu-

**L'impact sur
les thérapies
et sur l'industrie
pharmaceutique**

Un document
de 2003, publié
sur le site
du Sénat français
[http://www.senat.fr/
rap/099-020/
099-020.html](http://www.senat.fr/rap/099-020/099-020.html)
Langue: français.

La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée

Un article publié en 2004 par *Les Annales de Biologie Clinique*, partant du constat qu'en France, l'incidence des hospitalisations dues à des accidents médicamenteux est estimée à 3,2 % par an, pour un coût global annuel d'environ 320 millions d'euros. <http://tinyurl.com/6jkdix>
Langue: français.

des de pharmacogénétique. Coût final de cette démarche pour la société: zéro. Au mieux, cela peut même représenter une économie à terme, lorsqu'on aura clairement précisé les cibles potentielles et que l'on aura rationalisé les analyses à effectuer.

Mais il existe encore un autre bénéficiaire: le monde pharmaceutique lui-même. Il va de soi que toute firme de ce secteur entend savoir à l'avance et à l'occasion d'études cliniques, si un nouveau médicament va répondre efficacement et chez quelle proportion des patients ciblés il va le faire. C'est la raison pour laquelle, aujourd'hui, ce sont les firmes pharmaceutiques qui sont les principales clientes de ces sociétés spécialisées en pharmacogénétique.

Une voie d'avenir

La génétique n'explique toutefois pas tout. Disposer d'un gène, même muté, ne signifie pas encore pour autant qu'il va s'exprimer, ni de quelle façon il va le faire. Le moyen de le savoir est de rechercher le produit de transcription de ce gène, c'est-à-dire l'ARN messager. Non seulement on va rechercher sa présence, mais on va la quantifier. C'est tout l'objet de la pharmacogénomique.

Dans un cas, par conséquent, on étudie une séquence d'ADN - celle du gène - et dans l'autre, on recherche l'ARN synthétisé au départ du précédent. L'ARN, faut-il le rappeler, est cette petite molécule transitoire qui assure la copie

du gène dans le noyau cellulaire et qui permet ensuite que le message soit transformé en une chaîne peptidique utile à la vie cellulaire. Plus on identifie de copies d'ARN dans une cellule, plus cela signifie que le gène est transcrit et donc qu'il est actif. Si on en revient à l'exemple du cytochrome, identifier de nombreuses copies de l'ARN correspondant signifie que l'organisme opère un gros effort de métabolisation. Il reste ensuite à analyser la situation en fonction du contexte métabolique suspecté.

Ces voies de la pharmacogénétique et - génomique sont évidemment toutes neuves et relèvent encore à l'heure actuelle de la R&D. Il n'empêche qu'elles représentent une voie d'avenir pour l'approche efficace de certaines pathologies dont le traitement tient au recours à des substances dont on attend rapidement une action rigoureusement spécifique.

Incontestablement, cette démarche participe à ce qu'on appelle la médecine personnalisée. Médecine de riches ? Peut-être si on se réfère à un niveau planétaire qui intègre les pays émergents où le principal problème tient simplement à l'absence de médicament.

Dans nos pays nantis, cette démarche de personnalisation constitue néanmoins un réel progrès qui devrait, à terme, être générateur d'économie; les médicaments, de plus en plus ciblés et souvent de plus en plus chers, méritent d'avoir une posologie d'emblée précisée pour chaque nouvel utilisateur potentiel. Est-ce pour demain ? L'avenir ne tardera pas à nous l'apprendre !

Questions / Réponses

Bon ! C'est bien beau tout ça, mais ce n'est possible que s'il y a des sociétés spécialisées pour le faire ?

Incontestablement, et c'est heureux pour le sérieux de la démarche. On ne peut effectuer ce genre d'étude sur un coin de table. La pharmacogénétique nécessite l'acquisition d'équipements particulièrement onéreux - leur coût se chiffre en centaines de milliers d'euros - dont le fonctionnement lui-même repose sur des éléments à usage souvent unique qui ont eux aussi un prix élevé. Et puis il faut des scientifiques compétents pour gérer le tout. C'est la concentration des demandes dans des sociétés de ce genre qui va permettre d'en rationaliser les coûts. Cette réalité est très classique...

Et bien entendu, c'est encore aux États-Unis qu'on les trouve, ces sociétés-là !

S'il y en a en effet là-bas, il y en a aussi chez nous et une des plus performantes du genre est belge et même wallonne ! Elle est implantée à Gosselies sur le plateau de l'aéropole, tout à côté de l'aéroport. Cette petite société dynamique est du reste bien connue des lecteurs d'*Athena* (n° 235, pp. 165-167 et 239, pp. 315-316) qui ont eu l'occasion de la découvrir dans les pages du magazine. Pour mémoire, elle s'appelle *DNA Vision*. Son site Internet permet à ceux qui le désirent d'en savoir un peu plus sur son activité. (Voir encadré de la page suivante).

Et comment se fait-il, à propos, que l'étude de pharmacogénétique ne suffit pas et qu'il faut aussi étudier l'ARN ? Ce sont bien nos gènes qui définissent ce que nous sommes, non ?

C'est incontestablement vrai. Mais ce n'est pas parce qu'un gène est présent qu'il s'exprime forcément. Je vous rappelle au passage que toutes nos cellules possèdent dans leur noyau tout le matériel héréditaire qui nous concerne. Or, toutes n'utilisent de ce dernier que ce qui leur est directement nécessaire.

Dans un registre identique, les besoins cellulaires ou, en général, métaboliques, ne sont pas les mêmes pour un homme et pour une femme, pour un enfant et pour un adulte, pour une personne jeune ou vieille, en bonne santé ou affaiblie par une maladie et un traitement. Bref, la réponse subit une modulation permanente, à durée éventuellement limitée, qui doit être prise en compte dans le genre d'étude évoquée. La réponse à un médicament n'est par exemple pas forcément la même chez un individu avant et après une cure de chimiothérapie. Il est donc important d'en prendre connaissance dans un registre thérapeutique.

Comme je vois les choses, dans quelques années on aura ces renseignements sur une carte magnétique ou un dossier informatique, non ?

Je ne peux malheureusement pas vous dire de quoi l'avenir sera fait en la matière. C'est effectivement possible. Pour les personnes dont on aura établi qu'elles métabolisent trop ou trop peu, il va de soi que l'information devra figurer en bonne place dans un dossier médical.

Compte-tenu du coût de l'exploration à effectuer, on ne va toutefois pas commencer à rechercher systématiquement et chez tous les individus la susceptibilité différentielle à tous les types de médicaments pour le noter dans leur dossier médical. D'autant plus, comme je viens de vous le rappeler, que certaines dispositions peuvent changer avec l'âge et l'état de santé. Pour le moment, réservons donc ces méthodes à ceux qui doivent en bénéficier. Ce n'est déjà pas si mal !

Permettez-moi, pour finir, de vous poser à mon tour une question: connaissez-vous la théranostique? Non? Je vous explique...

On sait l'activité biomédicale prompt à générer des néologismes. En voici un de plus: «théranostique», contraction de thérapie et diagnostique. Pourquoi en parler ici ? Parce qu'il s'agit d'une orientation complémentaire à la pharmacogénétique.

DNAVision : innovation et gestion

Née il y a quelques années, cette société émergente (ou *spin off*) de l'Université libre de Bruxelles (Ulb), établie à Gosselies, s'est offerte une place remarquable dans son domaine d'élection puisque quatre des cinq plus importants groupes pharmaceutiques figurent aujourd'hui dans la liste de ses clients. Tant la société elle-même que son dirigeant, Jean-Pol Detiffe, ont d'ailleurs trusté en 2007 distinctions et nominations en matière d'innovation et de gestion d'entreprise.

La société vient aussi très récemment de diversifier son activité. En marge du créneau «pharma» qui reste déterminant dans son activité, elle vient de s'ouvrir au domaine agroalimentaire. Le dénominateur commun ? Les équipements utilisés et l'expertise acquise. Pour le reste, tout est différent. Un des domaines d'application ? La recherche de viande de porc dans des barquettes de viande hachée déclarée «pur bœuf». Cette recherche n'est pas effectuée uniquement pour justifier du caractère kasher ou hallal de la viande, mais on aura compris qu'à leurs cours respectifs, les viandes des deux origines n'ont pas le même prix. C'est donc bien de détection de fraudes qu'il s'agit dans ce cas !

Plutôt que d'établir des signes d'une bonne adéquation entre un traitement médicamenteux et le patient qui le reçoit en recherchant des signes génétiques, la théranostique s'appuie sur des éléments cliniques. Les signes recherchés ne tiennent pas à des prédispositions, par conséquent, mais à des manifestations organiques perceptibles, vérifiables.

Si les moyens mis en œuvre diffèrent, l'objectif est toutefois le même que pour la pharmacogénétique: vérifier qu'un traitement est bien adapté au patient qui le reçoit, sans qu'il y ait de signes évidents de non-conformité, perceptibles à l'examen médical.

Outre le fait qu'une thérapie est idéalement faite pour traiter utilement un patient et non pour générer chez lui des anomalies de fonctionnement, tout traitement «à la carte» est généralement coûteux et s'inscrit dans le moyen sinon le long terme. Une non-adéquation signifie, par conséquent, un coût pour la société. L'économie visée est bien la même que celle qu'annonce la pharmacogénétique. Et c'est peut-être à ce niveau que les deux approches, par essence complémentaires, risquent d'entrer en concurrence: pour assurer leur développement, elles tablent sur l'économie à réaliser pour la société en général et les soins de santé en particulier. Pour l'heure toutefois, c'est surtout la recherche clinique - celle qui concerne des médicaments en cours de validation - qui est concernée; c'est donc, en toute première intention aussi, l'affaire des sociétés pharmaceutiques.

Jean-Michel DEBRY
j.m.debry@skynet.be

Pharmacogénétique:
pharmacothérapie
d'après le génotype
du patient ?

Un site belge citant
quelques exemples
de polymorphisme
génétique au niveau
du métabolisme.
[http://www.cbip.be/
Folia/2003/
F30F08B.cfm](http://www.cbip.be/Folia/2003/F30F08B.cfm)
Langue: français.