

**UNIVERSITE PARIS V- RENE DESCARTES
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

Année 2003

N°

THESE

pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

par

Muriel BOUQUIER

le 27 février 2003

Titre :

**PLACE DE LA PHARMACOGENOMIQUE DANS LES
STRATEGIES DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT
DES MEDICAMENTS : ENJEUX SCIENTIFIQUES,
INDUSTRIELS ET ETHIQUES**

JURY

Pr Dominique BEGUE, Président
Pr Christian HERVE, Membre du jury
Dr Grégoire MOUTEL, Membre du jury

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier en premier lieu le Professeur Madame Bégué qui a accepté que je traite ce sujet qui me tient à cœur. Un grand merci également pour son aide et ses judicieux conseils lors de mon cursus universitaire et de mes choix professionnels.

Je remercie tout particulièrement le Professeur Christian Hervé grâce à qui ma maîtrise en « *Ethique, déontologie et responsabilité médicales* » à Necker, puis ma participation aux travaux du laboratoire d'éthique médicale m'ont permis d'élargir mes connaissances et ma réflexion sur des questions fondamentales liées aux progrès de la recherche biomédicale. Un grand merci également de m'avoir donné la chance de participer aux échanges franco-québécois dans le cadre de la recherche en éthique biomédicale. Cette expérience à Montréal a été d'une richesse inestimable tant sur le plan de l'apprentissage que sur le plan humain.

Merci infiniment à Grégoire Moutel qui a dirigé cette thèse et m'a aidée tout au long de mon cursus universitaire par ses précieux conseils. Merci pour son amitié et son soutien.

Un grand merci à Nathalie Duchange avec qui j'ai eu la chance de pouvoir discuter et échanger sur ce sujet. Son aide m'a été très précieuse.

Merci à Julie Boussuge et à Sandrine de Montgolfier pour leur écoute et leurs conseils toujours très constructifs.

Merci à ma famille et à mes amis qui m'ont beaucoup aidée et accompagnée tout au long de ce travail.

Place de la pharmacogénomique dans les stratégies de recherche et de développement des médicaments : enjeux scientifiques, industriels et éthiques

Résumé :

La pharmacogénomique est l'étude des relations entre des variations génétiques et la réponse ou la tolérance médicamenteuse. La pharmacogénomique a émergé avec les technologies de la génomique moléculaire et comprend l'étude des polymorphismes qui engendrent une variabilité dans la réponse aux traitements en terme d'efficacité et de survenue d'effets indésirables. Au niveau industriel, les laboratoires pharmaceutiques, avec l'application de la pharmacogénomique, pourront découvrir, développer et commercialiser de nouveaux médicaments en allant vers une médecine personnalisée. Comme toute innovation, la pharmacogénomique est porteuse d'espoirs mais aussi de questionnements d'ordres éthique, juridique et social. Dans le contexte actuel de la révision des lois de bioéthique il est fondamental de confronter l'encadrement législatif existant aux enjeux soulevés par les pratiques.

DISCIPLINE :

Pharmacogénomique/Pharmacogénétique

MOTS-CLES :

Génétique, pharmacogénomique, polymorphismes génétiques, médecine personnalisée, industries du médicament, recherche et développement, éthique, confidentialité, banque d'ADN, loi Huriot-Sérusclat, lois de bioéthique, information génétique.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Muriel Bouquier
18 rue du Temple
75004 Paris

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	6
II. PLACE DE LA PHARMACOGENOMIQUE DANS LES STRATEGIES DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS : ENJEUX SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELS	7
II.1. DE LA PHARMACOGENETIQUE A LA PHARMACOGENOMIQUE : DEFINITIONS	7
II.2. HISTORIQUE DE LA PHARMACOGENETIQUE ET DE LA PHARMACOGENOMIQUE	9
II.3. PLACE DE LA PHARMACOGENOMIQUE DANS LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.....	12
<i>II.3.1. Les polymorphismes génétiques : définition et description.....</i>	<i>12</i>
<i>II.3.2. Pharmacocinétique et polymorphismes</i>	<i>16</i>
<i>II.3.3 Pharmacodynamie et cibles médicamenteuses</i>	<i>19</i>
II.3.3.1. Les récepteurs	20
II.3.3.2. Les enzymes.....	21
II.3.3.3. Les transporteurs d'agents thérapeutiques	21
II.4. LES PERSPECTIVES D'APPLICATIONS DE LA PHARMACOGENOMIQUE : VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE ?	23
<i>II.4.1. La maîtrise de la toxicité des traitements et la diminution de la morbi-mortalité</i>	<i>23</i>
<i>II.4.2. L'adaptation des traitements en fonction des niveaux de résistance.....</i>	<i>25</i>
<i>II.4.3. L'utilisation de la pharmacogénomique pour combattre les complications secondaires à la chirurgie</i>	<i>25</i>
<i>II.4.4. La pharmacogénomique pourrait changer la pratique de la médecine</i>	<i>26</i>
<i>II.4.5. Innovation pour la santé des patients</i>	<i>28</i>
<i>II.4.6. Les incertitudes scientifiques</i>	<i>29</i>
II.4.6.1. Nécessité du développement de la bio-informatique	29
II.4.6.2. Les défis actuels avant que la médecine personnalisée ne devienne une réalité	30
II.5. LE ROLE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE DANS LE PASSAGE DE LA RECHERCHE A LA CLINIQUE	33
<i>II.5.1. Rappel des phases de recherche et développement d'un médicament.....</i>	<i>33</i>
II.5.1.1. La recherche.....	33
II.5.1.2. Le développement.....	33
<i>II.5.2. L'application clinique de la pharmacogénomique au cycle de recherche et développement (R&D) dans l'industrie pharmaceutique.....</i>	<i>36</i>
II.5.2.1. Le ciblage des essais cliniques.....	37
II.5.2.2. Le marché des tests biologiques liés à la pharmacogénomique.....	40
II.5.2.3. Découvertes cliniques et banques d'ADN	40
<i>II.5.3. La pharmacogénétique permet une relance des innovations.....</i>	<i>41</i>
II.5.3.1. Un retour sur investissement pour l'industrie pharmaceutique	41
II.5.3.2. Amélioration du délai et de la performance des essais et de la mise sur le marché des médicaments	41
II.5.3.3. Intérêt et place de la pharmacoéconomie.....	42
II.5.3.4. Les différentes stratégies industrielles de développement de la pharmacogénomique.....	43

III. ENJEUX LEGAUX, ETHIQUES ET SOCIAUX DE LA PHARMACOGENOMIQUE	44
III.1. ETAT DES LIEUX.....	44
III.2. LES ASPECTS LEGAUX.....	45
<i>III.2.1. La recherche clinique.....</i>	<i>45</i>
III.2.1.1. La protection des personnes dans la recherche : La loi Huriet.....	46
III.2.1.2. L'évolution de la loi Huriet : la Directive européenne 2001	48
<i>III.2.2. Les banques biologiques.....</i>	<i>49</i>
III.2.2.1. Les lois de bioéthique.....	49
III.2.2.2. Stockage des échantillons biologiques	51
III.2.2.3. Les tests génétiques	54
<i>III.2.3. Les données informatiques</i>	<i>54</i>
III.3. QUESTIONS FONDAMENTALES SOULEVEES PAR LES PRATIQUES	56
<i>III.3.1. Enjeux éthiques et médico-légaux au niveau de la recherche en pharmacogénomique</i>	<i>56</i>
III.3.1.1. Le recrutement et la sélection des sujets en recherche : légitimité du génotypage comme critère de sélection ?	56
III.3.1.2. La recherche en pharmacogénomique sur les familles et les populations.....	56
III.3.1.3. Questions éthiques au niveau de la confidentialité des données liées aux échantillons biologiques des participants	59
III.3.1.4. Accès aux bases de données des génotypes et phénotypes	62
III.3.1.5. L'évaluation de la balance bénéfice/risque	63
III.3.1.6. Confrontation du Droit et des enjeux soulevés dans la pratique	64
<u>Les flous de la Loi Huriet.....</u>	<u>64</u>
<u>Les professionnels et la recherche biomédicale</u>	<u>66</u>
<u>Au niveau des banques d'ADN : confrontation des données théoriques à la réalité des pratiques</u>	<u>66</u>
III.3.1.7. Information et consentement	67
<u>La validation des résultats de tests de susceptibilité.....</u>	<u>67</u>
<u>Les risques de faux positifs</u>	<u>68</u>
<u>La procédure de consentement</u>	<u>68</u>
<u>Importance de l'information donnée au patient : un réseau de compétences.....</u>	<u>69</u>
<u>Le retour de résultats</u>	<u>70</u>
<u>Perception de l'information par les patients.....</u>	<u>71</u>
<u>La loi du 4 mars 2002.....</u>	<u>73</u>
<i>III.3.2. Enjeux éthiques lors de l'application de la pharmacogénomique en pratique clinique courante</i>	<i>73</i>
III.3.2.1. Conséquences en cas d'identification de gènes de susceptibilité	73
III.3.2.2. Intérêts des tests de susceptibilité en l'absence de traitement ou de moyen de prévention de la maladie annoncée.....	74
III.3.2.3. Programmes d'éducation et de formation des professionnels de santé et du public dans le domaine de la pharmacogénomique: pour une meilleure prise de conscience des enjeux.....	74
<i>III.3.3. La pharmacogénomique : porte d'entrée vers la brevetabilité du vivant</i>	<i>78</i>
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	85

I. INTRODUCTION

Le projet de déchiffrement du génome humain, «The Human Genome Project », lancé au début des années 1990, est pratiquement achevé avec la publication de la séquence initiale du génome humain en février 2001. Il marque un tournant dans l'histoire de la recherche biologique avec de nombreuses applications dans la découverte de médicaments¹.

En effet, de nombreux espoirs sont basés sur l'avancée du séquençage du génome humain, avec la mise au point de cartes des marqueurs génétiques des variations individuelles sous la forme de polymorphismes simples de nucléotides (PSNs). Nous connaissons à l'heure actuelle le nombre de gènes humains, estimé à 35 000, reste à savoir comment ces gènes sont régulés et connaître les protéines qui en dérivent. De plus, la détermination de la séquence préliminaire du génome humain a facilité l'identification de plus de 30 nouveaux gènes liés à diverses pathologies.

Malgré la complexité de la situation, la mise au point de nouvelles technologies et de nouveaux outils destinés à élucider les secrets du génome a contribué à ouvrir une nouvelle ère dans la médecine génomique. La pharmacologie a joué un rôle essentiel dans la mise au point de nouveaux médicaments. Son association à la génomique a donné naissance à une nouvelle branche, la pharmacogénomique. Cette dernière utilise les découvertes de la génomique fonctionnelle qui étudie des liens existant entre des génotypes particuliers et phénotypes spécifiques pour mettre au point des traitements rationnels. La pharmacogénomique ne se limite pas à la pharmacogénétique et ces démarches supposent toutes deux l'étude de variations dans la séquence des gènes mis en jeu dans le métabolisme, dans l'efficacité et les effets secondaires des médicaments².

Ainsi, la recherche en pharmacogénomique se développe dans deux directions : la première, consiste à identifier des gènes spécifiques et les produits de gènes liés à différentes maladies, qui peuvent se comporter comme cibles pour de nouveaux médicaments, la seconde s'attache à identifier les gènes et les variations alléliques des gènes qui affectent notre réponse aux médicaments courants.

La révolution génomique a provoqué l'essor d'une industrie internationale dont la valeur est maintenant estimée à plus de 600 milliards de dollars. Les laboratoires pharmaceutiques misent maintenant sur la pharmacogénomique pour découvrir, développer et commercialiser de nouveaux médicaments en laissant de côté la technique de développement d'un médicament « par tâtonnements. » Cette approche pourrait, ainsi, offrir un nouvel outil pour le développement des médicaments, permettre des études cliniques plus brèves portant sur des groupes ciblés, rendre utiles d'anciens médicaments abandonnés, autoriser la détermination du profil pharmacogénomique d'un individu une fois dans sa vie grâce à un examen simple et non invasif réalisé sur des prélèvements, et, enfin, offrir la possibilité d'une médecine personnalisée consistant à prescrire en fonction des caractéristiques de chaque patient afin de réduire les effets indésirables et d'améliorer l'efficacité du traitement.

¹ Reiss T. Drug discovery of the future : the implications of the human genome project. Trends in biotechnology 2001; Vol.19, N°12 : 496-499.

² Amin A.R. Potential impact of pharmacogenomics on the future of drug development and practice of rheumatology. Rev Rhum 2002; 69 : 1-3.

Par ailleurs, la pharmacogénomique est un domaine complexe qui fait appel aux compétences de nombreux acteurs : physiciens, mathématiciens, généticiens, informaticiens et statisticiens.

Nous étudierons, dans un premier temps, la place de la pharmacogénomique dans les stratégies de recherche et de développement des médicaments, en définissant cette discipline et en étudiant les enjeux scientifiques et industriels qui en découlent. En effet, les perspectives d'applications de la pharmacogénomique sont nombreuses. Certaines applications sont déjà utilisées en pratique médicale, d'autres sont à prévoir dans les années à venir. Les bénéfices à attendre du développement de la pharmacogénomique sont prometteurs à la fois pour les patients, les professionnels de santé et les industriels du médicament. Cependant, nous verrons dans un second temps, que comme toute innovation, la pharmacogénomique soulève des questionnements d'ordre éthique, juridique et social qui nécessitent à la fois une réflexion pluridisciplinaire et l'évaluation des pratiques sans oublier le caractère fondamental de l'ouverture d'un débat public. A l'heure, où des textes européens tendent à préciser l'encadrement des procédures de recherche clinique, en particulier dans le domaine de développement des médicaments, et où la révision de lois de bioéthique va permettre d'actualiser l'encadrement juridique des pratiques médicales, la pharmacogénomique est au cœur de l'actualité.

II. Place de la pharmacogénomique dans les stratégies de recherche et de développement des médicaments : enjeux scientifiques et industriels

II.1. De la pharmacogénétique à la pharmacogénomique : définitions

La pharmacogénétique étudie les facteurs génétiques qui conditionnent la réponse à un médicament principalement en terme d'efficacité et de toxicité.

La pharmacogénomique correspond à l'identification d'un gène cible dans une maladie pour un médicament.

Ces deux termes, cependant, sont aujourd'hui utilisés l'un comme l'autre et sont interchangeables.

La variabilité individuelle dans la réponse aux traitements et à la toxicité de médicaments est connue. Une des raisons majeures de cette inter- et intra-variabilité est due aux différences pharmacocinétique et pharmacodynamique influencées par des polymorphismes génétiques (variation de la séquence d'ADN d'un individu à l'autre). La prédiction et l'identification des polymorphismes sont d'un grand intérêt pour les pharmacologues cliniques et les chercheurs impliqués dans le développement des médicaments et permettront une meilleure compréhension de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, une réduction des effets indésirables, et une amélioration de la structure logique des médicaments, avec comme but final de réduire la mortalité et la morbidité liées aux médicaments dans le monde.

Ainsi, la pharmacogénétique est l'étude des relations qui existent entre des variations génétiques et la réponse ou la tolérance médicamenteuse³. Dans son rapport sur « Génomique

³ Jeunemaître X. Les espoirs de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique. Progrès génétique et HTA n°12-2002 : 4-6.

et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique»⁴, Franck Sérusclat rappelle que le terme « pharmacogénétique » est apparu dès la fin des années cinquante pour désigner les « modifications des réponses pharmacologiques sous l'influence de l'hérédité ».

A cette époque, l'analyse génétique n'était possible que par l'analyse des expressions phénotypiques, en particulier des différences interindividuelles dans l'équipement enzymatique et ses conséquences sur le métabolisme des produits. Dans un certain nombre de cas, devenus classiques, tels la sensibilité à la succinylcholine ou le métabolisme de l'isoniazide, l'identification du phénotype par des tests biologiques a pu conduire à des applications cliniques encore utilisées aujourd'hui.

Pour Franck Sérusclat, la différence entre pharmacogénétique et pharmacogénomique est claire : « la pharmacogénomique s'adresse au gène lui-même et non plus seulement à son expression. » Elle englobe la pharmacogénétique et la renouvelle en identifiant les variations du génome responsables des modifications des réponses de l'organisme. Ainsi, lorsque les liens entre les mutations d'un ou plusieurs gènes et leurs traductions au niveau d'une enzyme ou d'un récepteur, ainsi que les conséquences cliniques de celles-ci, sont établis, l'analyse du génome, désormais rapide et sûre, permet d'éviter le recours à des dosages et à des tests biologiques souvent longs, délicats, parfois imprécis et toujours indirects.

La pharmacogénomique, a émergé avec les nouvelles technologies disponibles en génomique moléculaire et, comprend l'étude des polymorphismes qui engendrent une variabilité dans la réponse aux traitements en terme d'efficacité et dans la survenue d'effets indésirables. Franck Sérusclat définit la pharmacogénomique comme « l'étude des mécanismes génétiques des variations individuelles de la réponse aux xénobiotiques et, plus particulièrement, aux médicaments. »

Pour résumer, la pharmacogénomique applique les informations issues de l'étude du génome (ADN) ou de ses produits (ARN, protéines) pour le design de médicaments, leur découverte et leur développement clinique en reflétant l'état physiologique ou les réponses métaboliques au niveau de la cellule, des tissus, de l'individu ou de la population.

Pour le Pr. Xavier Jeunemaître, Département de Génétique moléculaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), la pharmacogénomique est une extension de la pharmacogénétique à l'ensemble des variations génétiques existant sur le génome humain. C'est à dire qu'au lieu de partir de certains gènes dont on connaît l'interaction possible avec le médicament, on cherche à l'inverse, avec l'ensemble des outils moléculaires dont on dispose, à identifier de nouveaux gènes qui permettraient de définir de nouvelles cibles thérapeutiques ou bien des interactions nouvelles avec des substances pharmacologiques déjà connues.

Cette approche et les développements technologiques autour du génome humain permettent de caractériser plusieurs milliers de variations génétiques. Lorsque celles-ci sont fonctionnelles au moins in vitro, c'est à dire qu'elles modifient la structure de la protéine ou sa fonction, on peut tester la possibilité d'interaction avec un médicament tout d'abord in vitro puis ensuite in vivo. L'une des grandes possibilités de développement de cette approche est qu'elle ne part pas d'hypothèses a priori sur les interactions gènes/médicaments mais qu'elle est très ouverte, offrant ainsi la possibilité de définir de nouvelles cibles

⁴ Sérusclat F. Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. Rapport 20 (1999-2000)- Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. <http://www.senat.fr>.

thérapeutiques pour de nouveaux médicaments. Il existe, cependant, un défi technique d'importance tenant, d'une part, à l'identification d'un très grand nombre de variations génétiques sur le génome humain, d'autre part à la nécessité de prendre en compte la très grande variabilité interindividuelle et entre les populations qui existe dans l'espèce humaine⁵.

La pharmacogénomique a une spécificité propre qui est de permettre le couplage entre un essai médicamenteux et l'utilisation des éléments du corps humain. Cette spécificité amène à un certain nombre de questions en terme de prélèvement des échantillons biologiques, de mise en place d'un protocole de recherche, de la constitution d'une banque d'ADN, et de la traçabilité (c'est à dire la possibilité d'identifier l'origine et de reconstituer le parcours d'un produit, depuis sa production jusqu'à sa diffusion) des échantillons biologiques humains. En effet, les différentes étapes qui jalonnent la transmission du prélèvement biologique d'un participant au lieu de stockage et d'utilisation impliquent toute une chaîne de responsabilité patient-clinicien-chercheur. Les différents acteurs (infirmière, médecin, technicien, chercheur, patient) mis en jeu au cours de la vie de l'échantillon biologique ont tous une part de responsabilité sur différents plans : qualité des échantillons prélevés, préparés (soit l'assurance qualité), traçabilité des échantillons tout au long de la chaîne d'utilisation, respect de la législation en vigueur (déclaration, demande de consentement au patient, déclaration à la CNIL, passage devant un CCPPRB), respect des principes éthiques⁶.

II.2. Historique de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique

La pharmacogénétique est apparue en tant que science expérimentale dans les années 1950, lorsque des chercheurs, utilisant de nouveaux outils d'analyse des différences interindividuelles en terme de réponse aux médicaments, ont décrit pour la première fois des polymorphismes génétiques liés à la réponse à la succinylcholine ou au métabolisme de l'isoniazide et de médicaments antipaludéens comme la primaquine⁷. Friedrich Vogel a été le premier, en 1959, à utiliser le terme de « pharmacogénétique » pour décrire le concept de la variabilité des réponses basée sur des différences génétiques⁸.

Avant cette date, la pharmacogénétique avait ses racines dans trois domaines de recherche : le métabolisme des médicaments, la génétique Mendélienne, et les récepteurs chimiques⁹. On peut même remonter jusqu'en 510 avant J.C., où Pythagore découvrait que chez certains individus, la consommation de fèves provoquait l'apparition d'une anémie hémolytique.

Puis, en 1914, Archibald Garrod développe cette observation pour affirmer que les enzymes détoxifient les xénobiotiques afin qu'ils puissent être excrétés sans danger. Toutefois, il remarque que certaines personnes ne possèdent pas ces enzymes et sont, alors, susceptibles de présenter des effets indésirables. Plus tard, l'anémie hémolytique due à la consommation de fèves est identifiée chez les individus présentant un déficit en Glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD). Ce déficit affecte la sensibilité des hommes africains,

⁵ Cf. précité Note 3

⁶ de Montgolfier S. Enjeux éthiques du fonctionnement des banques d'ADN dans les centres de soins et de recherche. DEA d'éthique médicale et biologique (1998), Faculté Necker. [http : //www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique).

⁷ Weber W.W. The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutation research* 2001; 479 : 1-18.

⁸ Vogel F. Moderne Problem der Humangenetik. *Ergib Inn Kinderheild* 1959 ; 12 : 52-125.

⁹ Wiczorek S.J., Tsongalis G.J. Pharmacogenomics : will it change the field of medicine ? *Clinica Chimica Acta* 2001; 308 : 1-8.

méditerranéens et asiatiques à une centaine de médicaments, ainsi que la sensibilité des japonais à l'alcool.

Au début du XX^{ème} siècle la naissance de la pharmacogénétique continue avec la combinaison de la génétique mendélienne et l'observation des phénotypes. Lucien Cuenot en France, Archibald Garrod et Williams Bateson en Angleterre, suggèrent que le matériel génétique joue un rôle essentiel au niveau des transformations chimiques dans les organismes, et qu'il existe un lien entre le matériel génétique et l'activité des enzymes¹⁰. Garrod propose le concept « d'individualité chimique », suite à l'observation de certains cas de porphyrie associée à l'absorption d'hypnotique. Il suggère que les enzymes sont impliquées dans la détoxification des substances chimiques exogènes.

Il est le premier à réaliser que les effets toxiques provoqués par ces substances chez certaines personnes semblent dus à l'incapacité de leurs enzymes à détoxifier ces agents. En 1918, d'autres observations révèlent que les populations noires sont plus résistantes que les blanches lors d'exposition aux gaz moutardes. Puis en 1929, d'autres rapports montrent des différences de réponses à la cocaïne, l'atropine et l'éphédrine selon les ethnies. Durant cette même période, Snyder réussit en 1932 à identifier des déficits héréditaires liés à la perte de l'odorat et du goût. Une étude génétique, la première à évaluer des variations ethniques à l'échelle mondiale, déduit que la perte de goût est héréditaire, avec une transmission autosomale récessive.

D'autres études viennent confirmer par la suite la corrélation existant entre l'ethnie et la réponse aux xénobiotiques. Puis d'autres différences génétiques sont découvertes, telles que l'absence d'aldéhyde deshydrogénase ou encore celle de l'alcool deshydrogénase très fréquentes chez les Asiatiques. De la même façon, des polymorphismes dans l'enzyme la N-acétyltransférase sont décrits comme variant en fonction des ethnies des individus et des latitudes des pays.

On a d'abord cru pendant longtemps que ces différences génétiques étaient dues à la variance génétique et il faut attendre l'arrivée de la biologie moléculaire dans les années 1950 pour que les états des maladies puissent être analysés avec précaution. Le dogme suivant est alors décrit : Gène → protéine → processus biochimiques → maladie¹¹.

Ce schéma devient le modèle pour décrire les pathologies humaines. C'est à cette période que la structure de la double hélice de l'ADN est découverte, en 1953, par Watson et Cricks, que les chromosomes humains sont observés et que les polymorphismes protéiques sont identifiés.

C'est également à partir des années 1950 que la relation entre la réponse au traitement et le patrimoine génétique d'un individu est décrite pour quelques composés comme la primaquine et l'isoniazide¹². Puis, les études sur l'anémie hémolytique ont montré qu'une seule mutation pouvait changer la structure de la protéine et conduire à la pathologie.

Il a été également démontré cliniquement que certaines des variations les plus courantes ou des PSNs criblés, impliquent notamment, le gène HFE responsable de l'hémochromatose, le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) qui joue un rôle au niveau du risque de maladie coronarienne et de la maladie d'Alzheimer, le gène du facteur V et celui de la prothrombine impliqué dans la prédisposition aux thromboses.

¹⁰ Cf. précité Note 7

¹¹ Cf. précité Note 9

¹² Bonicke R., Reif W. Enzymatic inactivation of isonicotinic acid hydrazide in humans and animals. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 1953; 220 : 321-333.

Le premier livre sur le sujet, « *Pharmacogenetics- Heredity and the Responses to Drugs* » de W.Kalow, a été publié en 1962. Comme nous l'avons définie précédemment, la pharmacogénétique est la combinaison de la génétique, de la pharmacologie et de la biochimie, tandis que la pharmacogénomique est un terme plus récent et plus large qui ajoute les sciences nouvelles telle la biologie moléculaire, la génomique et la bio-informatique ainsi que les technologies qui leurs sont associées¹³. Bien que le champ de la pharmacogénomique ait beaucoup évolué durant ces dix dernières années, son objectif reste le même : comprendre les raisons des différences de réponses aux xénobiotiques chez l'homme.

Au milieu des années 1980, une centaine de polymorphismes impliqués dans des différences de réponses aux médicaments ont été identifiés, la plupart au niveau des enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Ces découvertes ont permis le développement de la pharmacogénétique. Puis, l'utilisation des techniques de biologie moléculaire a rendu possible l'identification des gènes responsables des polymorphismes et leur expression dans des lignées cellulaires de mammifères, d'insectes, de levures et de bactéries.

Cette notion de réponse différente au traitement selon les individus n'est pas nouvelle et une estimation montre que seulement un tiers des individus présente la réponse attendue au traitement prescrit, tandis que dans les deux tiers restants, soit le traitement n'a pas d'effet sur la pathologie, soit il est mal toléré par le patient.

Ainsi, prenons l'exemple des Etats-Unis, où le nombre d'effets indésirables décrits chez des patients hospitalisés est considérable. On note en 1994, deux millions de cas d'hospitalisations par an dont 100 000 cas qui se sont avérés fatals à la suite d'effets indésirables induits par les médicaments prescrits¹⁴. Les effets indésirables sont, donc, responsables de nombreuses hospitalisations et sont aussi à l'origine du retrait de nombreuses molécules sur le marché, ceci ayant des implications financières importantes pour l'industrie pharmaceutique. Ce qui est relativement nouveau est la connaissance de l'influence de l'hérédité sur ces différents types de réponses et l'opportunité d'appliquer ce savoir.

Dans les dernières décennies, les avancées technologiques de la génétique pour identifier les polymorphismes ont provoqué une explosion dans la recherche en pharmacogénétique, et la plupart de ces découvertes ont été utilisées dans la pratique clinique. Un des polymorphismes le plus étudié est celui de l'apolipoprotéineE pour prévoir le risque de maladie cardiaque et la réponse au traitement¹⁵.

Avec la réalisation en 2000 de la première ébauche de la carte du génome humain, de nombreux articles ont prédit les effets potentiels de la révolution génomique sur le développement industriel des médicaments et sur la prise en charge de la santé des patients. Les espoirs portent essentiellement sur la compréhension de la susceptibilité génétique à certaines maladies communes ou complexes et sur l'explication des différences de réponses aux médicaments. Lorsque seront complétés la carte et le séquençage du génome humain, cela permettra sûrement la découverte de nouveaux liens entre les gènes et les maladies.

Quoi qu'il en soit, la première application clinique utile sera la possibilité de prédire, à partir des tests pharmacogénomiques, qui est susceptible de tirer bénéfice d'un traitement en

¹³ Norton R.M. Clinical pharmacogenomics : applications in pharmaceutical R&D. DDT 2001; Vol.6, N°4 : 180-185.

¹⁴ Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279 : 1200-1205.

¹⁵ Cf. précité Note 9

terme d'efficacité et qui est susceptible d'être sujet à des effets indésirables pouvant s'avérer fatals. Cette capacité à utiliser les médicaments de la manière la plus effective est l'objectif ultime de l'application clinique de la pharmacogénomique.

II.3. Place de la pharmacogénomique dans la recherche scientifique

II.3.1. Les polymorphismes génétiques : définition et description

On emploie le terme « polymorphisme » à partir du moment où une mutation ou une variation génétique présente une fréquence de plus de 1% dans la population. Sur les trois milliards de bases du génome humain, 99,9% sont identiques d'un individu à l'autre. Les 0,1% restants représentent les variations ou polymorphismes, pourcentage infime mais représentant trois millions de nucléotides, qui sont à la base des différences entre les individus. Rappelons que les polymorphismes résultent de trois types de variations de la séquence d'ADN¹⁶ :

- Des « polymorphismes simples de nucléotides (PSNs) » ou polymorphismes touchant un seul nucléotide, qui correspondent à des substitutions de nucléotides.
- Des insertions ou des délétions de bases, qui peuvent impliquer une seule base ou des centaines ou des milliers de nucléotides.
- Des délétions d'ADN répétitif (tandem repeats, microsatellites, *Alu* segments).

Le polymorphisme le plus courant est le « polymorphisme simple de nucléotide ou PSN ». Certains polymorphismes n'auront aucun effet, tandis que d'autres affecteront l'expression et la fonction d'une protéine, ayant pour conséquences des phénotypes liées à des maladies et à une réponse aux traitements.

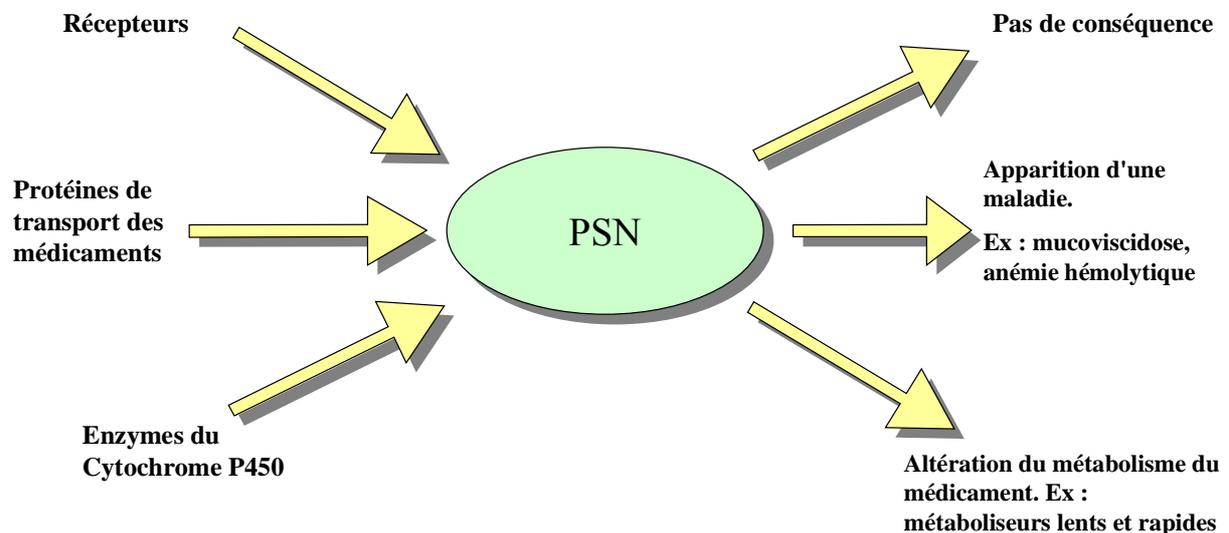


Figure : d'après S.J Wiczorek et G.J. Tsongalis. Les PSNs peuvent apparaître au niveau des récepteurs, des protéines de transport des médicaments ou des enzymes du métabolisme des médicaments. Ces PSNs n'auront soit aucune conséquence, soit altéreront les protéines de transport menant à une maladie ou à une modification du métabolisme des médicaments.

¹⁶ Nebert D.W., Bingham E. Pharmacogenomics: out of the lab and into the community. Trends in Biotechnology 2001; Vol.19, N°12 : 519-523.

Récemment, les PSNs ont été beaucoup étudiés. A présent, The International SNP Map Working Group a réalisé une carte d'environ 1,4 millions de PSNs, mais pour l'instant seuls 24 individus d'origines ethniques variées ont été examinés¹⁷. La carte du génome humain a identifié 60 000 PSNs dans les gènes et l'on sait que 93% des gènes contiennent des PSNs, ce qui veut dire que chaque gène pratiquement est marqué par une variation de séquence. Ceci constitue un excellent pré-requis pour identifier les gènes liés à l'apparition de maladies comme le diabète, le cancer et l'arthrite. On s'attend à ce que la plupart des protéines codées par ces gènes deviennent des cibles pour de nouveaux médicaments.

De plus, le fait que ces gènes soient identifiés par des analyses de polymorphismes indique que des médicaments dirigés sur de telles cibles auront différents effets selon le patient et que certains médicaments seront plus efficaces chez certains des patients porteurs de variations génétiques spécifiques. Ceci conduit au concept d'une médecine personnalisée où le choix du traitement repose sur le statut génétique du patient.

Ainsi, les PSNs et le séquençage rapide ont un rôle majeur dans l'étude des liens qui existent entre les variations de séquence et les phénotypes cliniques de réponse aux médicaments. Un PSN apparaît toutes les 100-1500 paires de bases du génome si l'on prend deux individus sans liens de parenté.

La technique pharmacogénomique de recherche des polymorphismes simples de nucléotides (PSNs) a été conçue par Daniel Cohen chez Genset. En effet, il a suggéré la mesure des PSNs au niveau du génome d'un individu et l'établissement de profils génomiques qui sont liés à des bonnes ou mauvaises réponses aux médicaments. Cette méthode est très générale et rudimentaire et ne peut fonctionner telle qu'elle est décrite étant donné le nombre important de PSNs dans le génome humain¹⁸. Cependant si l'on s'attache à 20 ou 30 gènes qui semblent liés à l'apparition d'une maladie et que l'on étudie les polymorphismes et leur arrangement dans ces gènes, alors on arrive à conclure avec beaucoup plus de précision à des profils génomiques qui peuvent être corrélés à des réponses médicamenteuses.

Actuellement, de nombreuses stratégies moléculaires sont utilisées pour l'analyse des PSNs. Dans la majorité des cas la séquence cible est d'abord amplifiée puis le polymorphisme identifié par de nombreuses technologies (spectrométrie de masse ou fluorescence). L'utilisation de la spectrométrie pour le génotypage repose sur la détermination de faibles variations de masse d'oligonucléotides spécifiques utilisés lors de l'identification d'un PSN d'intérêt. D'autres techniques d'analyse des PSNs sont basées sur la fluorescence. Elles permettent une analyse à haut-débit et sont moins coûteuses que la spectrométrie de masse¹⁹.

La majorité des polymorphismes génétiques connus à ce jour concernent les enzymes du métabolisme des médicaments, les récepteurs et les protéines de transport. Ces polymorphismes simples de nucléotides (PSNs) peuvent soit n'avoir aucune conséquence, soit changer le métabolisme du médicament en le multipliant par 10 000 parfois, soit altérer les protéines de transport²⁰.

Avec la réalisation prochaine de cartes des PSNs sur l'ensemble du génome, on pourra déterminer un profil PSN pour les patients sujets à des effets indésirables ou pour ceux qui

¹⁷ The International SNP Map Working Group . A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409 : 928-933.

¹⁸ Lawrence R. Jürgen Drews discusses the future of the industry. *DDT* 2001; Vol.6, N°7 : 338-341.

¹⁹ Schmitz G., Aslanidis C., Lacker K.J. Pharmacogenomics : implications for laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* 2001; 308 : 43-53.

²⁰ Cf. précité Note 9

répondent efficacement à un traitement. Ainsi les empreintes PSN d'un patient ou « PSN fingerprints », seront utilisées pour identifier des patients susceptibles d'avoir des effets indésirables, ou bien ceux susceptibles de répondre très bien au traitement²¹. Ceci permettra donc de prévenir la morbidité et la mortalité en changeant de médicament ou de dosage.

Rappelons brièvement quels sont les mécanismes les plus courants de la toxicité induite par les médicaments. Les métabolites oxydés intermédiaires issus de la phase I du métabolisme (phase de fonctionnalisation impliquant les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse des xénobiotiques), ainsi que plusieurs médicaments non métabolisés, sont capables de provoquer une toxicité. Cette dernière apparaît via deux mécanismes :

- Soit par un stress oxydatif qui conduit à la perturbation du cycle cellulaire.
- Soit par une liaison covalente entre des protéines cellulaires et des acides nucléiques.

Ces deux mécanismes peuvent également conduire à l'apparition de mutations et de cancer.

Les médicaments sont transportés dans la cellule et, ceux non-métabolisés, les métabolites intermédiaires actifs et les produits conjugués, peuvent être transportés à l'extérieur de la cellule. Les gènes codant pour les enzymes des phases I et II (phase de conjugaison) du métabolisme des médicaments, et pour les récepteurs impliqués, sont connus pour présenter des polymorphismes, et sont à la base des variations génétiques dans la réponse aux médicaments²². Les gènes impliqués dans le stress oxydatif et la régulation du cycle cellulaire sont aussi à la base de polymorphismes génétiques mais sont moins connus.

Il est important de se rappeler que la variabilité dans la réponse aux médicaments, efficacité et toxicité, ne se passe pas seulement au niveau du foie, mais aussi dans d'autres tissus et n'est pas nécessairement déterminée par les enzymes du métabolisme hépatique, les récepteurs ou les transporteurs.

Les polymorphismes génétiques au sein des DMEs (Drug Metabolizing Enzymes), comme par exemple le CYP2D6 que nous décrirons plus tard, ont permis de distinguer trois phénotypes possibles quant à la capacité à métaboliser les médicaments en métabolites actifs ou inactifs²³ :

- **Les métaboliseurs lents** ou « poor metabolisers », qui présentent des anomalies du métabolisme, anomalies dues à une mutation ou à une délétion touchant les deux allèles d'un même gène.
- **Les métaboliseurs normaux** ou « extensive metabolisers », qui sont capables de métaboliser efficacement les médicaments.
- **Les métaboliseurs rapides** ou « ultra-rapid metabolisers », qui possèdent plusieurs copies du gène CYP2D6 en raison d'une amplification génique à l'origine d'une surexpression, et qui, soit présentent un métabolisme accéléré des médicaments et une toxicité suite à l'absorption de médicaments activés par le CYP2D6 (analgésiques, codéine), soit ne répondent pas aux médicaments inactivés par le CYP2D6 (anxiolytiques).

Le rôle quantitatif des enzymes responsables du métabolisme des médicaments, ou les mécanismes de « drug up-take » sur la cinétique du médicament et sa fenêtre thérapeutique, vont permettre de déterminer comment ajuster la dose chez les métaboliseurs lents ou ultra-

²¹ Roses A.D. Pharmacogenetics. Human Molecular Genetics, 2001; Vol. 10, N°20 : 2261-2267.

²² Nebert D.W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics : why is this relevant to the clinical geneticist ? Clin Genet 1999; 56 : 247-258.

²³ Cf. précité Note 7

rapides. En effet, si le génotype ou phénotype du patient est inconnu, et que l'on administre une dose standard, les métaboliseurs lents risquent un surdosage et seront plus à risque de développer une toxicité, tandis que les métaboliseurs ultra-rapides seront sous-dosés.

Une autre situation est celle où l'effet thérapeutique dépend de la formation d'un métabolite actif (comme la morphine qui provient de la codéine), alors nous n'observerons pas de réponse thérapeutique chez les mauvais métaboliseurs, tandis que nous observerons une réponse amplifiée chez les métaboliseurs ultra-rapides²⁴.

Comme nous venons de le voir les polymorphismes génétiques ne sont pas seulement importants pour déterminer la prédisposition à une maladie mais aussi pour déterminer la capacité d'un individu à métaboliser différents agents thérapeutiques²⁵. Récemment plusieurs médicaments ont été retirés du marché à cause d'effets indésirables sévères liés à leur prise. On peut se demander dans quelle mesure ces effets secondaires auraient pu être évités si l'on avait tenu compte de la pharmacogénomique.

Un autre point important à considérer est le fait que, si les médecins intègrent dans leur pratique une attention particulière aux différences de métabolisation des agents de différentes classes thérapeutiques chez leurs patients, alors on pourrait s'attendre à diminution de la morbidité et de la mortalité. En effet, si un patient est un « métaboliseur lent » ceci aura une incidence importante sur la prescription. Pour cette raison, les polymorphismes au niveau des enzymes responsables du métabolisme des médicaments représentent l'un des axes de recherche le plus étudié en pharmacogénomique.

Ainsi, l'objectif d'un clinicien généticien travaillant dans les domaines de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique est de voir chez chaque patient comment corréler la réponse au médicament, c'est à dire le phénotype au génotype. Pour ce faire, il faut nécessairement quantifier la réponse au médicament, puis détecter le polymorphisme. Enfin, il s'agit de démontrer, fonctionnellement ou à l'aide de techniques statistiques puissantes, qu'un génotype particulier est responsable du phénotype étudié.

D'un point de vue scientifique, on s'intéresse aux deux types de réponses médiées par le gène. En effet, le mécanisme d'interposition entre le gène et la réponse de l'organisme a deux origines possibles :

L'une **pharmacocinétique**, s'il s'agit d'une modification du métabolisme du médicament liée à une différence dans l'équipement enzymatique. En dehors des atypies entraînant des variations dans l'activité d'une enzyme, il faut souligner la variabilité due à la réalité de notre unicité individuelle. Par exemple, les cytochromes hépatiques, enzymes oxydant les xénobiotiques et jouant un rôle central dans leur métabolisme, peuvent exister chacun sous plusieurs centaines de variétés, appelées iso-enzymes.

L'autre **pharmacodynamique**, s'il s'agit d'une modification du récepteur auquel le médicament vient se lier. D'autres variations sont retrouvées au niveau des transporteurs, ou des protéines de transport.

²⁴ Meyer U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. The Lancet 2000; Vol. 356 : 1667-1671.

²⁵ Cf. précité Note 9

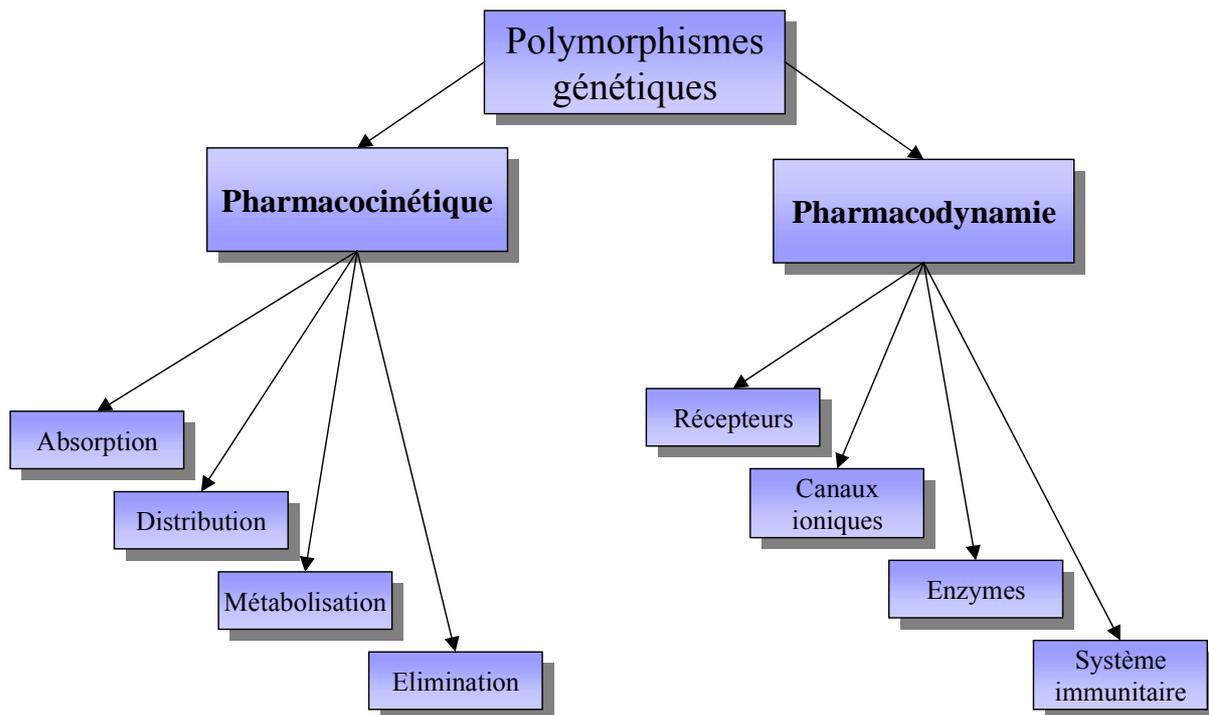


Figure : d'après M. Pirmohamed et B.K. Park. La variabilité génétique conduisant à une susceptibilité individuelle aux effets indésirables peut affecter les voies pharmacocinétique et pharmacodynamique.

II.3.2. Pharmacocinétique et polymorphismes

Lorsque les médicaments entrent dans le corps humain, leur destin est déterminé par les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination. La majorité des différences pharmacogénétiques qui ont été caractérisées au niveau moléculaire sont jusqu'à maintenant des variations génétiques des enzymes responsables du métabolisme des médicaments²⁶. C'est le cas en particulier des enzymes du cytochrome P450 pour les médicaments ayant un métabolisme hépatique.

Ainsi, des polymorphismes ont été identifiés dans plus de 20 enzymes responsables du métabolisme des médicaments chez l'homme, la fréquence de ces polymorphismes varie selon les ethnies, et les conséquences phénotypiques de tels polymorphismes sont des déterminants critiques de la prise en charge thérapeutique²⁷.

La pharmacocinétique a été le premier domaine de recherche clinique à appliquer la pharmacogénomique et reste actuellement le plus actif en ce sens. Une des raisons principales est qu'il y a peu d'enzymes métaboliques responsables du métabolisme de la majorité des médicaments sur le marché et il existe peu de polymorphismes pertinents dans ces enzymes.

Les enzymes de la phase I du métabolisme

²⁶ Cf. précité Note 22

²⁷ Wolf C.R., Smith G., Smith R.L. Science, medicine, and the future : Pharmacogenetics. BMJ 2000; Vol.320 : 987-990.

La phase I du métabolisme est la phase de fonctionnalisation impliquant des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse des xénobiotiques. La plupart des enzymes impliquées dans le métabolisme et l'élimination des médicaments font parties du système du cytochrome P450 (CYP450). Or, de nombreux exemples de polymorphismes se retrouvent au niveau de ces enzymes.

Ces enzymes sont localisées principalement au niveau du foie et du tractus gastro-intestinal et comprennent plus de 30 isoformes. Seules certaines ont un intérêt au niveau clinique et nécessiteront d'être largement caractérisées lors du développement d'un médicament. Les enzymes impliquées dans le plus grand nombre de bio-transformations et présentant le plus de polymorphismes génétiques sont : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9, CYP2E1. Prenons l'exemple de CYP2D6. Ces enzymes sont classées d'après le nom de l'enzyme (CYP), la famille (2), la sous famille (D), et le gène (6) associé à la bio-transformation.

Le tableau suivant montre les premières voies employées lors de la phase I du métabolisme des médicaments pour la majorité des agents thérapeutiques :

Métabolisme des médicaments par les principales familles des enzymes du CYP450 et effets indésirables^{28,29}

Enzyme du CYP450	Pourcentage de médicaments métabolisés	Médicaments (liste non exhaustive)	Effets indésirables (liste non exhaustive)
CYP3A4	55	Tamoxifène Statines (lovastatine) Antibiotiques	
CYP2D6	20	Anti-arythmiques Béta-bloquants Anti-hypertenseurs (débrisoquine, clonidine) Antidépresseurs tricycliques Neuroleptiques Antipsychotiques Opioïdes	Arythmies Bradycardie Confusion Dépendance Dyskinésie tardive Dépendance
CYP2C19	15	MePhénytoïne Diazépam Oméprazole	Neurotoxicité Sédation prolongée
CYP1A2	5	Anti-psychotiques	Dyskinésie tardive
Autres, dont CYP2C9	4	Tolbutamide Warfarine	Hypoglycémie Hémorragie

²⁸ Pirmohamed M., Park B.K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends in Pharmacological Sciences 2001; Vol.22, N°6 : 298-305.

²⁹ Cf. précité Note 13

Notons qu'il existe une minorité de médicaments n'utilisant pas la voie de bio-transformation des enzymes du cytochrome P450 avant leur élimination (ces médicaments sont soit éliminés directement soit passent par d'autres procédés de biotransformation). Rappelons, de plus, qu'un médicament peut réagir avec plusieurs cytochromes et utiliser, donc, plusieurs voies métaboliques. Prenons l'exemple du paracétamol qui utilise les voies du CYP1A2 et du CYP2E.

Les facteurs de variations sont : l'induction enzymatique avec augmentation du métabolisme moléculaire, l'inhibition du système enzymatique avec diminution du métabolisme moléculaire et les variations génétiques qui entraînent des variabilités intra et inter-individuelles.

Un des polymorphismes génétiques bien décrit est celui de la débrisoquine (Declinax®, antihypertenseur qui a été retiré du marché), l'enzyme CYP2D6 connue sous le nom de « débrisoquine hydroxylase » est hautement polymorphe et inactive chez 6% de la population caucasienne. Ainsi, l'absence ou la diminution de l'activité de CYP2D6 conduit à des effets indésirables par les mécanismes suivants³⁰ :

- 1) une diminution du premier passage hépatique et l'élimination du médicament (par exemple avec le métoprolol on observe des cas de bradycardie),
- 2) une accumulation du médicament à cause du métabolisme diminué,
- 3) l'utilisation d'une autre voie métabolique.

Or, le CYP2D6 est responsable du métabolisme d'un grand nombre de médicaments traitant des maladies psychiatriques (antidépresseurs tricycliques), neurologiques et cardiovasculaires (béta-bloquants), où la fenêtre thérapeutique est souvent étroite et les effets indésirables courants.

De plus, les variations génétiques au niveau du gène codant pour le CYP2D6 sont corrélées à des risques de cancers gastro-intestinaux, hépatiques et pulmonaires. Enfin, l'association de médicaments peut inhiber ou rentrer en compétition avec le CYP2D6.

Si seule une de ces enzymes CYP était responsable de la bio-transformation et de l'élimination d'un agent thérapeutique spécifique, la possibilité de prévoir les effets indésirables serait simplifiée. Seulement, en réalité, plusieurs isoenzymes sont impliquées dans les processus de bio-transformation et d'élimination et, chaque individu possède une combinaison différente des enzymes CYP polymorphes. Ainsi, un individu peut être un métaboliseur lent pour une enzyme CYP et un métaboliseur normal ou rapide pour une autre.

Lors du développement industriel d'un médicament le profil enzymatique, par exemple CYP3A PSN, pourrait indiquer une prédisposition à des effets indésirables.

Enzyme de la phase II du métabolisme

La phase II du métabolisme correspond à la phase de conjugaison avec les réactions de glucuroconjugaison, d'acétylation et de sulfonation. La N-acétyltransférase de type 2 (NAT2), a été l'une des premières enzymes de phase II découverte comme étant polymorphe. En effet, des différences pharmacogénomiques sur le gène NAT2 (codant pour la N-acétyltransférase de type 2), sont responsables d'un polymorphisme métabolique, au niveau

³⁰ Cf. précité Note 28

de la N-acétylation des métabolites primaires et induisent deux groupes d'individus ayant deux phénotypes distincts : les acétylateurs rapides et les acétylateurs lents.

Les autres enzymes de la phase II du métabolisme sont : les glucuronosyltransférases (UGTs), les glutathion-S-transférases (GSTs), les sulfotransférases, les thiopurine méthyltransférases (TPMTs).

Le polymorphisme au niveau de la TPMT donne lieu à deux phénotypes chez l'homme. Les personnes ayant les deux allèles du gène codant pour la TPMT mutées, présentent une activité enzymatique en TPMT faible qui les empêche d'éliminer des médicaments anti-leucémiques comme la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, et des immunosuppresseurs comme l'azathioprine. Les conséquences en terme de toxicité peuvent menacer la vie des patients ayant une faible activité TPMT et prenant ces médicaments.

Enzymes de phase I et de phase II du métabolisme

Les fréquences des variations génétiques dépendent des origines ethniques des populations, il est donc essentiel de considérer les spécificités ethniques pour améliorer le diagnostic et les soins des patients en donnant l'information sur la structure des gènes et les voies régulatrices qui peuvent entraîner une réponse altérée.

Les conséquences potentielles des polymorphismes au niveau du métabolisme des médicaments peuvent être : un effet pharmacologique prolongé, des effets indésirables, un manque d'activation de la pro-drogue, une toxicité, une augmentation de la dose efficace, des interactions médicamenteuses exacerbées.

En effet, la variabilité génétique du taux d'expression ou de la fonction de ces enzymes a un impact très important sur l'efficacité du médicament.

Par exemple, chez les personnes « métaboliseurs lents », les gènes codant pour des enzymes spécifiques du cytochrome P450, présentent souvent des mutations inactivatrices, ce qui a pour conséquence une absence d'enzyme active et une capacité moindre à métaboliser les médicaments. L'activation ou l'inhibition du métabolisme d'un médicament peut influencer sa concentration dans l'organisme, ainsi que celles de ses métabolites actifs, inactifs ou toxiques.

Avenir du génotype CYP

Les gènes codant pour les CYP sont très polymorphes et les enzymes jouent un rôle clé dans l'élimination de la majorité des médicaments dans le corps humain. Les variants les plus fréquents de ces enzymes, CYP2A6, 2C9, 2C19 et 2D6 devraient être analysés chez les participants à des essais cliniques à chaque fois que ces enzymes peuvent jouer un rôle³¹. Un certificat de génotype CYP pourrait être donné aux volontaires ou patients pour éviter de refaire des analyses, pour que cette information soit disponible en cas de recherche future, et aussi lors d'un traitement avec d'éventuels médicaments. Ces démarches nécessitent d'établir des recommandations quant à la nécessité d'analyser les allèles CYP lors du développement d'un médicament, quant à la validation analytique et la manipulation des données d'un génotype CYP.

II.3.3 Pharmacodynamie et cibles médicamenteuses

³¹ Brockmoller J., Kirchheiner J., Meisel C., Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1 : 125-51.

De nombreux médicaments agissent par interaction avec des cibles protéiques spécifiques, comme des récepteurs, des enzymes ou des transporteurs. Pour la plupart de ces cibles, de nombreux polymorphismes ont été décrits comme pouvant influencer la réponse individuelle à certains médicaments. En outre, certains polymorphismes décrits dans des maladies connues permettent de prédire l'efficacité potentielle d'un médicament.

En effet, la plupart des médicaments possèdent des cibles thérapeutiques qui induisent les effets attendus. L'auteur, Ronald Norton, rappelle³² qu'il existe de nombreux exemples où des études génétiques rétrospectives ont démontré cliniquement l'existence de liens entre les polymorphismes génétiques des cibles médicamenteuses avec des maladies et avec certains médicaments.

II.3.3.1. Les récepteurs

Les effets des médicaments sont obtenus après interaction du composé avec des récepteurs membranaires pour 50% des médicaments environ. De nombreuses études ont identifié des polymorphismes au niveau de ces cibles.

Depuis quinze ans, plusieurs sites polymorphes ont été détectés dans plusieurs gènes codant pour des récepteurs de médicaments. Dans ce cas, les individus présentent des réponses pharmacologiques différentes dues à des variations génétiques localisées sur un gène impliqué dans la réponse aux médicaments.

Prenons des exemples de variations génétiques au niveau³³ :

- Des récepteurs béta-2-adrénrgiques, entraînant une mauvaise réponse des asthmatiques au traitement par béta2agonistes.
- De l'enzyme de conversion (ACE) de l'angiotensine I en angiotensine II, qui provoque une sensibilité aux inhibiteurs de l'ACE.
- Du récepteur 5-hydroxy-tryptamine qui modifie la réponse aux agents antipsychotiques.
- Des canaux potassiques ou sodiques qui peuvent être à l'origine d'un risque d'arythmie cardiaque après la prise de certains médicaments (anti-dépresseurs tricycliques)³⁴.
- Des récepteurs aux minéralocorticoïdes qui provoquent de l'hypertension pendant la grossesse.
- Des récepteurs CCR5 qui entraînent une résistance à certains agents antirétroviraux dans le traitement du SIDA.
- Des récepteurs aux androgènes qui sont associées au cancer de la prostate.
- Des récepteurs à l'insuline qui sont à l'origine de diabète insulino-résistant.

En effet, parmi les récepteurs les plus étudiés, on note les récepteurs béta2-adrénrgiques dont les mutations modifient la réponse thérapeutique bronchodilatatrice des Béta2 agonistes dans le traitement de l'asthme³⁵. Ce récepteur a été cloné, séquencé et cartographié en 1987 et des études moléculaires ont révélé l'existence de neuf PSNs, puis récemment un total de treize PSNs a été identifié.

³² Cf. précité Note 13

³³ Cf. précité Note 7

³⁴ McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics : unlocking the human genome for better drug therapy. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001; 41 : 101-121.

³⁵ Ligget S.B. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors : relevance to asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 2000; 105 : 487-492.

De même, des mutations au niveau du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), semblent avoir un impact sur la réponse aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, fait partie du système rénine /angiotensine et joue un rôle important au niveau des fonctions de régulation cardiovasculaires (pression artérielle, débit cardiaque). Il existe deux variants génétiques possibles, dus à une insertion (forme I) ou à une délétion (forme D) d'une paire de base en position 287 du gène. La prévalence de cette mutation est répartie de manière égale dans la population caucasienne avec les génotypes I/I (23%), I/D (49%), et D/D (28%). Les individus avec le génotype D/D expriment l'ACE 25 à 200% plus que les individus I/I, et ont un risque augmenté de 23% de faire un infarctus du myocarde par rapport aux formes I/D et I/I³⁶.

Avec l'apparition des techniques de l'ADN recombinant, les analyses structurales et fonctionnelles de ces récepteurs ont beaucoup évolué et ont permis de révéler leur énorme potentiel pharmacogénomique.

Ainsi, les polymorphismes au niveau des récepteurs aident au développement de nouveaux agents thérapeutiques et peuvent aussi prédire les réponses à un traitement et les bénéfices de ce dernier.

II.3.3.2. Les enzymes

Pour 30% des médicaments, les effets sont obtenus après interaction du composé avec des enzymes. Ainsi, une variation génétique modifiant la structure d'une enzyme peut rendre cette dernière plus sensible à l'action d'un médicament et induire ainsi une toxicité. L'archétype est un manque en G6PD, maladie liée au sexe, qui affecte environ 200 millions de personnes dans le monde. L'incidence et la sévérité du manque en enzyme G6PD varient avec l'ethnie, avec plus de 400 variants décrits à l'heure actuelle³⁷. Chez de nombreux individus, cette insuffisance provoque une hémolyse seulement en présence de stress provoqué par une infection ou un médicament. Un grand nombre de médicaments est connu pour induire une anémie hémolytique chez les patients ayant une insuffisance en G6PD.

II.3.3.3. Les transporteurs d'agents thérapeutiques

Rappelons que les transporteurs sont des protéines de membrane qui permettent le passage de nutriments (amino-acides, di- et tri-peptides, sucres, nucléosides, acides biliaires et vitamines) dans les cellules. Dans l'intestin, ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption des médicaments³⁸. Les transporteurs membranaires jouent également un rôle important au niveau de la distribution et de l'élimination des médicaments. De nombreux transporteurs ont été décrits et constituent un domaine de recherche intéressant pour déterminer les causes de la variabilité dans la réponse aux médicaments.

En ce qui concerne les protéines de transport des médicaments qui permettent aux composés de traverser les membranes cellulaires, elles comprennent la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, la glycoprotéine P responsable du transport de nombreux médicaments tels que la digoxine ou la cyclosporine A³⁹.

³⁶ Samani N.J., O'Toole L., Channer K., Woods K.L. A meta analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94 : 708-12.

³⁷ Cf. précité Note 28

³⁸ Lee V.H.L., Sparty J.L., Fandy T.E. Pharmacogenomics of drug transporters : the next drug delivery challenge. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001; 50 : 33-40.

³⁹ Cf. précité Note 9

Pour l'instant, on ne connaît pas grand chose sur la relation existante entre les variations génétiques des transporteurs et la réponse au médicament. Un variant, cependant, a été découvert récemment, il s'agit du gène de la « multi-drug resistance » (MDR1), qui code pour une glycoprotéine-P ou pompe d'efflux transmembranaire ATP-dépendante. La fonction de cette protéine est de faire passer les substances, dont les médicaments, de l'intérieur à l'extérieur de la cellule, protégeant ainsi les cellules de l'accumulation de substances toxiques ou de métabolites. Une mutation du gène MDR1 modifie le niveau d'expression de la glycoprotéine-P. Prenons l'exemple de la digoxine chez un individu homozygote pour cette mutation, la concentration plasmatique du médicament est 4 fois plus élevée après une prise orale unique de digoxine. Les substrats de la glycoprotéine-P sont nombreux : agents de chimiothérapie, ciclosporine A, la plupart des inhibiteurs de protéase pour le VIH-1.

Ainsi, il a été montré que cette glycoprotéine-P est impliquée dans la résistance à des agents anti-tumoraux⁴⁰. Ce polymorphisme peut avoir un impact important sur l'ajustement de la dose à administrer chez les individus porteurs de cette mutation.

Les polymorphismes des protéines de transport et les interactions entre les protéines de transport et les médicaments peuvent constituer également un outil très précieux pour cribler les effets toxiques potentiels des agents thérapeutiques.

Par la suite, la compréhension des mécanismes de transport permettra de développer de nouveaux médicaments avec des caractéristiques d'absorption améliorées. Ces transporteurs protéiques de médicaments sont couplés aux ions Na⁺ et H⁺, et l'activité de ces transporteurs dépend de leur activité intrinsèque mais aussi d'un gradient électrochimique. Yan and Sadee⁴¹ ont rassemblé dans une importante base de données, Human Membrane Transporter Database ou HMTD, (www.aapspharmaceutica.com/scientificjournals/pharmacsci/journal/20.html) des informations sur les transporteurs membranaires.

Ces informations regroupent les séquences, les familles de gènes, la structure, la fonction, les polymorphismes, les substrats, la distribution tissulaire et les maladies liées à chaque transporteur. Cette base de données, dont la mise à jour est mensuelle, est très interactive. Pour l'instant nous ne disposons pas d'information sur la pharmacogénomique des transporteurs de médicaments (dans un contexte d'absorption des médicaments) ou de son impact sur la distribution du médicament. Il semble qu'un polymorphisme génétique au niveau du transporteur de L amino-acide soit responsable d'une grande variabilité dans la biodisponibilité orale de la gabapentine qui est un antiépileptique et substrat de ce type de transporteur⁴².

La possibilité que des polymorphismes génétiques influent sur la fonction des transporteurs de médicaments, en induisant une grande diversité d'affinité avec le substrat, dont le médicament, doit donc être abordée. Toutes ces recherches démontrent de plus en plus le lien existant entre des facteurs génétiques et une prédisposition aux effets indésirables. Jusqu'à maintenant la recherche s'est surtout focalisée sur les enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Il s'agit maintenant d'élargir la recherche de gènes candidats afin d'inclure plus de cibles pharmacodynamiques comme, par exemple, les gènes impliqués

⁴⁰ Cf. précité Note 37

⁴¹ Yan Q., Sadee W. Human membrane transporter database : a web-accessible relational database for drug transport studies and pharmacogenomics. AAPS Pharmsci 2000; 2 : 3.

⁴² Gidal B.E., Radulovic L.L., Kruger S., Rutecki P., Pitterle M., Bockbrader H.N. Inter- and intra-subject variability in gabapentine absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Res. 2000; 40 : 123-127.

dans la réponse immunitaire. En effet, approximativement 20% de tous les effets indésirables semblent avoir une étiologie immunologique et en particulier au niveau du système HLA⁴³.

De nombreuses techniques analytiques ont permis aux biologistes, depuis une dizaine d'années, d'identifier et de quantifier efficacement de nombreux polymorphismes. Mais la demande croissante de techniques analytiques dans les années 90, permettant de stocker une grande densité d'information et d'augmenter la vitesse de séquençage, de cartographie et d'identification de gènes humains, a conduit aux développements des puces à ADN. Ces puces, qui sont des segments d'ADN complémentaire (ADNc), ou des fragments de séquences exprimées immobilisées sur des supports solides, permettent d'étudier simultanément un ensemble de gènes au lieu d'étudier un gène un par un.

En pharmacogénomique, ces nouveaux outils sont utilisés principalement comme outils de recherche pour sélectionner des gènes candidats pour de nouvelles thérapeutiques, et pour identifier les individus et les populations ayant des polymorphismes impliqués dans la susceptibilité de réponses à certains médicaments.

II.4. Les perspectives d'applications de la pharmacogénomique : vers une médecine personnalisée ?

Les variations interindividuelles de réponse aux médicaments restent un problème important en pratique clinique. Ces variations vont de l'absence complète de réponse à un médicament jusqu'à la survenue d'effets indésirables parfois graves, voire d'interactions médicamenteuses lorsque plusieurs médicaments sont pris de façon simultanée (5 à 10% des hospitalisations sont liées à des accidents iatrogéniques)⁴⁴. Cette réponse est probablement en grande partie génétiquement déterminée, d'où le développement des recherches appelées pharmacogénétiques et pharmacogénomiques, sur lesquelles on fonde de grands espoirs.

Ainsi, la pharmacogénomique permettrait de mettre au point des traitements adaptés à chaque patient⁴⁵, ceci par différents mécanismes que nous allons détailler ci-dessous.

II.4.1. La maîtrise de la toxicité des traitements et la diminution de la morbi-mortalité

En France, le nombre de journées d'hospitalisation dues aux effets indésirables s'élève à un million par an⁴⁶. En 1998, une méta-analyse de 39 études prospectives menées dans des hôpitaux américains montre que 6,7% des patients présentent des effets indésirables dus à des médicaments prescrits et que 0,32% en meurent. On note environ 100 000 décès par an dus aux effets indésirables des médicaments aux Etats-Unis, ce qui conduit les effets indésirables à être entre la 4^{ème} et la 6^{ème} cause de décès à l'hôpital⁴⁷. Ces chiffres pourraient être diminués grâce aux progrès de la pharmacogénomique.

En effet, les facteurs de risques potentiels d'inefficacité ou de toxicité d'un médicament sont des facteurs héréditaires qui affectent la cinétique et la dynamique de certains médicaments mais il ne faut pas oublier pour autant le poids des facteurs de risques environnementaux tels que les interactions médicamenteuses, l'âge, le sexe du patient, l'état des fonctions rénales et hépatiques, le mode de vie de l'individu, les thérapeutiques et les maladies annexes.

⁴³ Cf. précité Note 28

⁴⁴ Cf. précité Note 3

⁴⁵ Cf. précité Note 4

⁴⁶ Mathieu L. Une science nouvelle, la pharmacogénomique. Science et Avenir. 2000; n°636.

⁴⁷ Cf. précité Note 14

En pratique clinique, certaines analyses génétiques de polymorphismes sont réalisées chez des patients à haut risque de développer des effets indésirables ou même une toxicité menaçant leur vie suite à la prise de certains médicaments.

Actuellement les tests pratiqués pour l'analyse de polymorphismes liés à l'apparition d'événements indésirables majeurs sont⁴⁸ :

Molécule	Gène	Commentaires
Azathioprine	Thiopurine méthyl transférase (TPMT)	Des déficits en TPMT sont liés à un risque élevé de toxicité.
Isoniazide	N-acétyltransférase2	Des déficits ou mutations au niveau de la N-acétyltransférase sont liés à un risque élevé de neuropathie et d'hépatotoxicité après traitement contre la tuberculose avec isoniazide.
Anti-psychothiques Anti-dépresseurs	CYP2D6	Dyskinésie tardive, autres effets indésirables chez les métaboliseurs lents.
Anti-arythmiques	CYP2D6	Effets pro-arythmiques

Ainsi, prenons un exemple pratique d'application clinique immédiate de la pharmacogénomique, dans le cadre de traitement des leucémies et des greffes d'organes. Aux Etats-Unis, la Mayo Clinic et la société Variagenics ont mis au point en 1998, un test de dépistage d'une infime anomalie génétique qui, par l'intermédiaire de la production d'une enzyme (la TPMT), freine le métabolisme de deux médicaments : l'azathiopurine et le 6-mercaptopurine. Ainsi, les patients atteints de cette variation génétique peuvent être mortellement empoisonnés par ces médicaments. Or, les médicaments de la famille des thiopurines permettent d'atteindre un taux de rémission de 80% dans le cas de leucémies lymphoblastiques, on ne peut donc pas renoncer à les utiliser. La solution est de faire passer un test génétique aux patients susceptibles d'être traités afin de donner à ceux qui présentent cette variation génétique des doses inférieures aux doses standards⁴⁹.

Un autre exemple est celui du contrat de coopération de recherche d'un traitement contre l'asthme entre le laboratoire Abbott et la société Genset (société de biotechnologie française). Il s'agit d'identifier les gènes responsables de désordres hépatiques observés chez certains patients prenant du Zylflo, afin de mettre au point un test de dépistage. Les sujets susceptibles d'avoir ces problèmes de toxicité hépatique seraient écartés de ce type de traitement dès le départ, alors qu'actuellement, il faut surveiller l'ensemble des patients pendant toute la durée du traitement.

L'analyse des polymorphismes génétiques au niveau des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments n'est pas encore très utilisée en pratique clinique de routine, bien qu'un quart des médicaments soit métabolisé par le CYP2D6 hautement polymorphe et dont l'activité est diminuée ou absente chez 5% de caucasiens. Il n'existe pas, actuellement,

⁴⁸ Cf. précité Note 19

⁴⁹ Cf. précité Note 4

de consensus concernant la nécessité de tester des patients pour les polymorphismes du cytochrome P450. Mais on peut s'attendre, dans un futur proche, au développement de nombreux médicaments dont l'action dépendra des polymorphismes du P450, et ceci demandera donc de tester les patients avant l'initiation du traitement.

Les laboratoires doivent donc se préparer à réaliser ces tests en routine, et à considérer les caractéristiques diagnostiques de ces tests, à savoir leur spécificité, leur sensibilité et la valeur prédictive d'un test positif ou négatif.

II.4.2. L'adaptation des traitements en fonction des niveaux de résistance

Des chercheurs ont déjà découvert de nombreuses variations génétiques modifiant la production de cytochromes et entraînant une résistance des patients aux antidépresseurs et aux médicaments permettant de traiter les psychoses ou de réguler le rythme cardiaque⁵⁰.

De plus, à l'heure actuelle, des facteurs génétiques associés à la réponse au traitement et à la survenue d'effets secondaires des médicaments dans le domaine de l'infection par le VIH ont été découverts. Quelques gènes, notamment des récepteurs des chimiokines, associés à la réponse du patient aux inhibiteurs de protéase ont été décrits, invitant à explorer plus largement d'autres gènes⁵¹. Le métabolisme des inhibiteurs de protéase (IP), mieux connu, met en cause des voies métaboliques, dont certaines, tels les cytochromes P 450 font l'objet de polymorphismes déjà décrits. Ainsi, une étude de cohorte (APROCO) de patients infectés par le VIH et ayant débuté un traitement avec inhibiteurs de protéase, dans laquelle se met en place une banque d'ADN, permet d'étudier les facteurs génétiques de réponse ou de mauvaise tolérance aux antirétroviraux⁵².

On sait qu'il y a des bons ou des mauvais répondeurs et que la réponse pourrait être médiée par des facteurs génétiques. A l'hôpital Broussais, les médecins établissent des corrélations entre les variations génétiques des patients et les bénéfices réels observés par les traitements contre le cholestérol ou l'hypertension.

II.4.3. L'utilisation de la pharmacogénomique pour combattre les complications secondaires à la chirurgie

Prenons l'exemple du dépistage génétique d'un polymorphisme, fréquent dans la population, qui permet de diminuer le risque thrombotique post-opératoire⁵³.

Un autre exemple est celui des modalités d'intervention chirurgicale des sujets porteurs de cancers colorectaux qui dépendent en partie de l'existence d'une mutation sur un gène de susceptibilité.

Jusqu'à maintenant le seul moyen, pour identifier chez un patient un facteur de risque génétique d'un effet indésirable donné, était d'effectuer un test phénotypique, par l'administration d'un marqueur médicamenteux spécifique ou d'une substance test. Ces procédures sont très invasives. Or, maintenant les tests génétiques, qui nécessitent un petit

⁵⁰ Cf. précité Note 4

⁵¹ Meyer L., Magierowska M., Hubert J.B., Rouzioux C., Deveau C., Sanson F., Debre P., Delfraissy J.F., Theodorou I. Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression : relationship with viral load. The SEROCO Study Group. AIDS . 1997; 11 : F73.

⁵² Leport C., de Montgolfier S., Duchange N., Moutel G., Theodorou I. et le groupe d'étude APROCO. Réflexions éthiques liées à la pharmacogénomique, à partir de la mise en place d'une banque d'ADN dans une cohorte de patients infectés par le VIH, ayant débuté un traitement avec inhibiteurs de protéase. [http : //www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf](http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf).

⁵³ Cf. précité Note 4

échantillon de tissu, de sang ou de cellule, et qui sont donc moins invasifs, permettent l'élaboration rapide d'un « profil pharmacogénomique » ou génotype d'un patient.

A l'heure actuelle, les tests pharmacogénétiques sont couramment utilisés dans un nombre limité d'hôpitaux et de centres universitaires spécialisés, et leur utilisation est plus développée encore dans les pays scandinaves.

L'application pharmacogénétique la plus pratiquée est l'utilisation du génotypage du CYP2D6 afin de sélectionner la dose la plus adaptée pour un individu, essentiellement dans le cas des médicaments psychiatriques. De plus, de nombreux laboratoires indépendants proposent aux firmes pharmaceutiques et aux professionnels de santé de réaliser des tests pharmacogénétiques haut-débit pour de nombreux polymorphismes⁵⁴.

Un point important à souligner est que l'application clinique des tests pharmacogénétiques dépend de l'importance relative de chaque polymorphisme quant à la détermination de l'impact thérapeutique. À terme, la pharmacogénomique permettra de prescrire les médicaments appropriés aux malades et d'éviter l'usage de certains médicaments chez les personnes réfractaires ou répondant mal aux traitements. Aujourd'hui, un grand nombre de patients répondent insuffisamment à des médicaments tels que les bêtabloquants, l'interféron, ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

II.4.4. La pharmacogénomique pourrait changer la pratique de la médecine

Le futur achèvement du Human Genome Project associé aux nouvelles biotechnologies va permettre de mieux connaître et de comprendre les liens entre le matériel génétique d'un individu et l'apparition d'une maladie ou l'efficacité des traitements⁵⁵, ceci avec une nouvelle discipline : la pharmacogénomique.

En effet, la pharmacogénomique va bouleverser le champ de la médecine en rendant possible une médecine préventive « taillée sur mesure » pour un individu présentant une prédisposition à une maladie spécifique, en prévoyant la réponse d'un patient à des agents thérapeutiques, en changeant la structure de nouveaux agents thérapeutiques pour optimiser leur efficacité. En effet, une médecine personnalisée promet d'offrir le bon médicament, au bon patient et au bon moment.

L'objectif de la pharmacogénomique est de diminuer les effets indésirables liés à un traitement en déterminant de nouvelles cibles thérapeutiques et des polymorphismes génétiques qui ont un effet sur la spécificité et la toxicité du médicament.

Si l'on essaie de résumer sous forme de schéma les différentes méthodes génétiques d'identification des polymorphismes pharmacogénomique en vue d'une adaptation de la prescription, on aurait⁵⁶ :

⁵⁴ Cf. précité Note 27

⁵⁵ Collins F.S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for Medical Science. J. Am. Med. Assoc. 2001; 285 : 540-544.

⁵⁶ Cf. précité Note 27

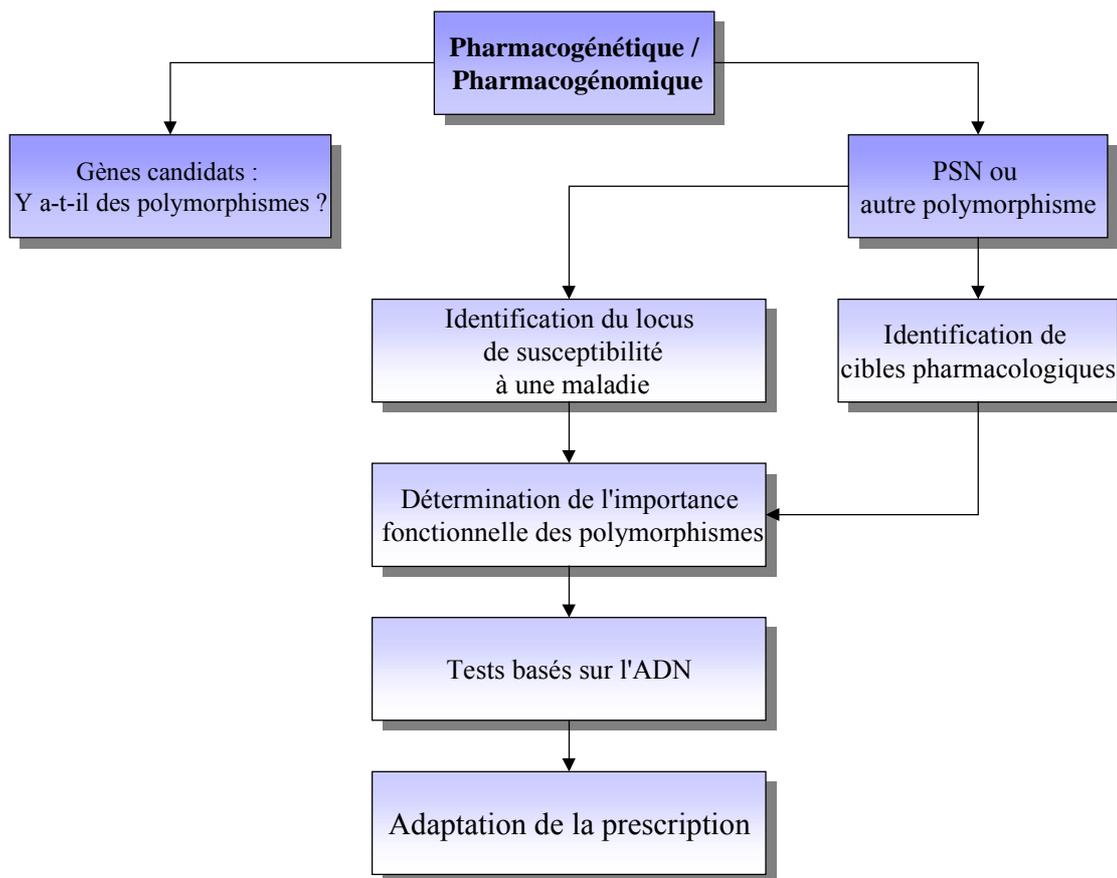


Figure : de R. Wolf, G. Smith et R.L. Smith : Techniques génétiques d'identification des polymorphismes pharmacogénétiques.

Cette discipline permettra donc, aux prescripteurs de diminuer les risques d'erreurs et les risques d'effets indésirables pouvant parfois s'avérer fatals. En ce qui concerne les patients, leur satisfaction et leur observance au traitement ne peuvent être qu'améliorées puisque le médicament qui leur est prescrit sera adapté à leur patrimoine génétique.

Une médecine personnalisée, l'utilisation de marqueurs pour établir un diagnostic, et des thérapies de plus en plus ciblées à partir du profil moléculaire d'un patient, vont bouleverser la pratique de la médecine⁵⁷ et le développement des médicaments.

En effet, la personnalisation des traitements se jumellerait à l'établissement de « profils pharmacogénétiques individuels » impliquant la détermination et l'archivage du génotype de chaque patient.

Par ailleurs, la connaissance des bases moléculaires d'une pathologie va conduire à l'identification de nouvelles cibles médicamenteuses, 500 sont identifiées à l'heure actuelle et nous devrions en connaître 3000 dans un futur proche⁵⁸, et de marqueurs toxicogénomiques pour cribler les composés. Cela permettra l'amélioration de la sélection des patients lors des essais cliniques comme nous allons le voir un peu plus loin.

⁵⁷ Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine : revolutionizing drug discovery and patient care. Trends Biotechnol 2001; Vol. 19, N°12 : 491-499.

⁵⁸ Drews J.S. Drug discovery : a historical perspective. Science 2000; 287 : 1960-1964.

La médecine personnalisée permettra d'établir le lien entre les profils moléculaire et clinique d'un individu, permettant ainsi aux médecins de prendre les décisions adéquates pour soigner un patient, et donnant aux patients l'opportunité de prendre les bonnes décisions quant à l'amélioration de leur mode de vie. Les soins des patients vont donc être révolutionnés avec des tests moléculaires de prédisposition, le criblage (ou examen de dépistage), les diagnostics, les pronostics, les marqueurs pharmacogénomiques et de contrôle.

Ainsi, les diagnostics moléculaires, l'utilisation de marqueurs biologiques à partir de l'ADN, des protéines ou du ARNm pour prévoir un risque de prédisposition à certaines maladies vont changer notre façon de définir une maladie.

En effet, Les analyses génomiques de pathologies à partir de phénotypes cliniques homogènes dévoileront différentes entités moléculaires qui requerront diverses stratégies thérapeutiques pour aboutir aux résultats attendus. La classification clinique actuelle des pathologies sera remplacée par une classification moléculaire, et les thérapeutiques basées sur la symptomatologie laisseront la place aux thérapeutiques traitant la cause de la maladie.

Enfin, un test pharmacogénomique permettant de prévoir la réponse à un traitement en fonction du profil pharmacogénomique d'un patient, pourrait accompagner la plupart des médicaments.

Comme nous venons de le voir, l'hypothèse de base sur laquelle repose le fondement de la médecine adaptée à chaque individu est le fait que les maladies soient très hétérogènes en termes d'origines, de taux de progression ou de réponses au traitement.

II.4.5. Innovation pour la santé des patients

Avec les avancées de la pharmacogénomique, la connaissance des médicaments, notamment ceux qui sont déjà sur le marché, sera accrue. Ainsi, il sera possible d'établir des standards, appuyés sur des études cliniques, pour des médicaments qui sont sujets à des polymorphismes importants du métabolisme. On peut imaginer également que des guides d'ordonnance établiront les relations posologie/génotype et mettront en relief la possibilité d'interactions médicamenteuses.

Ainsi, les points en faveur d'une médecine personnalisée pour les patients sont les suivants :

- une plus grande probabilité d'obtenir avec un médicament l'effet escompté,
- une plus petite probabilité d'apparition d'effets indésirables,
- des stratégies de traitement préventives,
- des thérapeutiques ciblées,
- une diminution des coûts,
- une meilleure santé et des meilleurs services de soins.

Les variants génétiques associés à un risque élevé ou diminué de développer une maladie serviront de base aux recommandations en matière de traitement lié au génotype. Ainsi, les individus considérés comme étant à haut risque de développer une maladie pourront bénéficier d'une thérapie préventive adaptée ou pourront être conseillés en terme de changements dans leur mode de vie.

Les stratégies de la médecine personnalisée en terme de bénéfices pour les patients s'appliquent au niveau de six domaines : la prédisposition, le criblage, le diagnostic, le pronostic, la pharmacogénomique, la surveillance.

Ces dernières années ont montré de grandes avancées dans les domaines des biotechnologies et de l'information génomique suite à l'avancement du Projet du Génome Humain. Ainsi un nombre important de nouveaux marqueurs de pathologies ont été découverts. Plus de 350 tests génétiques au niveau de l'ADN sont disponibles⁵⁹. Bien que la plupart de ces tests s'adressent au dépistage de maladies monogéniques, certains deviennent disponibles pour des maladies plus courantes. Prenons l'exemple du test de l'ApoE chez les patients atteints de démence pour effectuer un diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer, ou bien celui du test génétique du Facteur V de Leiden qui permet de connaître la susceptibilité aux thromboses veineuses.

De plus, les avancées des technologies de recherche de PSNs donnent des opportunités d'études de nombreux gènes candidats et nous allons voir ces prochaines années une explosion d'information dans le développement de nouveaux tests génétiques prédictifs pour des pathologies complexes et courantes.

Le prochain grand challenge réside dans la détermination de la structure et de la localisation cellulaire de toutes les protéines, et de savoir comment elles interagissent avec les voies qui guident la réponse cellulaire. Il s'agit de la protéomique. Récemment, la technologie des puces à ADN (ou biopuces) a été appliquée à l'analyse des fonctions des protéines. Ces puces à « protéines » permettent ainsi aux investigateurs de chercher et d'identifier les interactions entre des protéines connues et non connues⁶⁰.

Bien que la pharmacogénomique soit porteuse de nombreux espoirs, il est fondamental d'étudier et d'évaluer les incertitudes scientifiques et les limites liées à cette nouvelle discipline.

II.4.6. Les incertitudes scientifiques

La pharmacogénomique a déjà joué un rôle important dans la découverte de gènes cibles et de médicaments. Son application en clinique, bien que riche en promesses, demande cependant à être validée car, pour l'instant, ce n'est pas encore le cas⁶¹. On peut donc légitimement se demander si les applications, loin d'être ubiquitaires, ne se limiteront pas à un certain nombre de médicaments et de circonstances particulières, dont le critère de sélection sera la pertinence clinique.

La recherche en pharmacogénomique implique la mise en place de protocoles bien définis qui doivent être validés à toutes les étapes de la recherche, que ce soit au niveau des modalités de prélèvement d'échantillon biologique, de stockage, d'utilisation et de recherche sur le gène, ou au niveau du retour et de l'utilisation des résultats. Des incertitudes et des questions se posent à toutes ces étapes et nécessitent l'application de procédures évaluées et validées d'un point de vue scientifique et éthique.

De plus, le domaine de la recherche en pharmacogénomique requiert la présence de deux éléments importants : un grand nombre de patients et des technologies sophistiquées, telles que des techniques de séquençage à haut-débit et des outils de bio-informatique.

II.4.6.1. Nécessité du développement de la bio-informatique

⁵⁹ [http : //www.genetests.org](http://www.genetests.org).

⁶⁰ Cf. Précité Note 10

⁶¹ Coats A.J. Pharmacogenomics : hope or hype ? International Journal of Cardiology 2000; 76 : 1-3.

Les avancées de la pharmacogénomique requièrent des analyses bio-informatiques de haute-capacité pour d'immenses bases de données créées contenant des phénotypes cliniques et aussi les données des polymorphismes simples de nucléotides (PSNs). Ainsi, parallèlement au développement industriel de cartes PSN, les plateformes de bio-informatique doivent évoluer pour gérer les données.

La bio-informatique participe activement au séquençage du génome humain mais ses outils ne sont pas parfaits⁶² comme l'énonce David Haussler au Congrès annuel du Pacific Symposium on Biocomputing à Mauna Lani (USA) de 2001.

La recherche en bio-informatique est indispensable afin de créer des outils plus fiables et plus spécifiques. Lors de ce congrès la finalisation du séquençage du génome humain est annoncée pour 2003 et les prochaines étapes programmées sont l'identification complète des gènes humains, l'exploration des mécanismes de régulation des gènes, et la possibilité de relier les données génomiques aux données cliniques.

Lors de cette conférence Russ Altman (Stanford Medical Informatics, Stanford University, USA) a présenté l'existence d'une base de données de pharmacogénomique qui s'est donné comme point d'honneur d'être publique afin de mettre à disposition les données pharmacogénomiques connues à ce jour ([http : //www.pharmgkb.org/](http://www.pharmgkb.org/)). Cette base de données est suivie et contrôlée par Teri Klein (Stanford Medical Informatics) et une fois complète, elle contiendra les informations relatives à la génomique, aux allèles, aux phénotypes cliniques, aux phénotypes moléculaires et cellulaires, aux molécules, aux systèmes de réponses aux médicaments, et enfin aux médicaments et à leur impact sur l'environnement.

Cette base de données publique propose aux groupes ne disposant pas des techniques de bio-informatique de soumettre l'information dont ils disposent sur une séquence d'un gène et le groupe de personnes qui travaillent sur la base de données se chargera de réaliser les études de bio-informatique pour eux.

Les équipes actuelles impliquées sur ce projet de bases de données, travaillent essentiellement sur l'asthme, la cancérologie, les transporteurs moléculaires, les gènes liés aux œstrogènes, la dépression et les enzymes métaboliques de phase II.

Cependant, la bio-informatique soulève des questions éthiques, puisque les développements récents en informatique et en science vont bientôt dépasser la puissance statistique de stockage du cerveau humain. Le challenge pour l'avenir est d'anticiper les conséquences, construire un consensus sur les objectifs et concevoir des stratégies efficaces. De plus, il est important que chacun possède sa part de responsabilité en pesant les conséquences de ses actions quant à l'utilisation de l'information génétique avant d'agir. Par ailleurs, la création de bases de données avec le développement de la bio-informatique soulève des questions au niveau de la confidentialité des données relatives aux individus et éventuellement à leurs familles comme nous le développerons en troisième partie.

II.4.6.2. Les défis actuels avant que la médecine personnalisée ne devienne une réalité

Malgré l'achèvement proche du séquençage complet du génome humain, de nombreux challenges apparaissent⁶³. En effet, l'identification de variants génétiques comme marqueurs de maladie ou de réponse à un traitement nécessitent le passage au crible de plusieurs millions de polymorphismes simples de nucléotides dans le génome humain afin d'identifier ceux qui

⁶² Lawrence R. Biocomputing : impact of the genomic revolution. DDT 2001; Vol 6, n°8 : 403-405.

⁶³ Cf. précité Note 57

induisent l'apparition d'une pathologie. Puis il faut démontrer que ces PSNs sont des marqueurs cliniquement valides et qu'ils seront utiles pour la prise en charge des patients.

Un des grands challenges sera de déterminer la fonction de chaque gène polymorphe, ou pour être plus exact, celle du produit du gène et ses différentes formes. Parmi les PSNs identifiés, nombreux font parti du SNP Consortium, lequel appartient au domaine public, et travaille à compléter les cartes PSNs sur le génome humain⁶⁴. Ce travail requiert des techniques de génotypage à haut-débit, rapides, précises, automatiques et bon marché (0,001\$/PSN) afin de mesurer 100 000 à 200 000 PSNs pour chaque patient et contrôle. Une compétition très importante s'est installée dans le secteur des biotechnologies afin de développer les capacités industrielles de génotypage et de diminuer le prix de revient par PSN (le prix est passé de 1\$ à 0.10\$ de 2000 à 2001).

Ainsi, la découverte de variants sur l'ADN, prédictifs de pathologies courantes et complexes, et résultants d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, requiert des techniques de génotypage rentables et de haut débit, une population de patients importante et bien caractérisée, des techniques informatiques sophistiquées et une compréhension détaillée des voies biologiques d'une maladie.

D'autre part, la découverte de marqueurs d'ARNm et protéiques afin de les utiliser au niveau du criblage, du diagnostic, du pronostic et de la surveillance de la pathologie, implique ses propres challenges. En effet, l'accès à des échantillons de tissus n'est pas possible pour de nombreuses pathologies et les technologies en protéomique ne sont pas encore assez développées ainsi que celles de bio-informatique, pour analyser des données de profils de gènes et de protéines considérables en nombre.

Pour accéder à une médecine personnalisée, les recherches pharmaceutiques et médicales doivent disposer de nombreuses données patients. Pour ce faire les investigateurs cliniques doivent intégrer les techniques de profils moléculaires et de génotypage aux banques de données cliniques traditionnelles et établir une collection d'échantillons biologiques des patients.

De plus, les nouveaux marqueurs moléculaires vont se heurter à de nombreux obstacles avant d'être introduits dans le système de soin des patients. En effet, ils doivent faire l'objet d'une acceptation par les instances de régulation et de réglementation et, les questions éthiques, légales et sociales, liées à l'information génétique qu'ils apportent, doivent être discutées.

Un autre point important à considérer est la nécessité d'éduquer les patients et les médecins au sujet de ces nouveaux marqueurs. En effet, la pharmacogénomique implique l'éducation et la formation médicale initiale et continue des professionnels de santé. Il est important de s'interroger sur l'aptitude des professionnels à maîtriser les tests, celle de la société à financer ces tests et à réguler les risques de dérives. Les défis actuels avant que la médecine personnalisée ne devienne une réalité peuvent se résumer en trois points :

- Nécessité de formation médicale continue.
- Problème des coûts liés aux tests.
- Bon ou mauvais usage des tests, étant donné qu'un marqueur génétique est un élément pronostic porteur du risque de stigmatisation des individus.

Nous développerons ces différents points en troisième partie.

⁶⁴ Cf. précité Note 17

Sans une information claire et éclairée donnée aux patients sur les tests de pharmacogénomiques par des professionnels de santé formés et sans la mise en place d'outils éducatifs pour les médecins et les patients, une médecine personnalisée ne saurait trouver sa place.

Pour résumer les différents challenges futurs quant à la mise en place de la médecine personnalisée, on note :

En ce qui concerne la découverte de marqueurs PSN ou des variants sur l'ADN, les challenges se posent au niveau :

- de l'accès aux populations de patients,
- des coûts du génotypage,
- des méthodologies informatiques.

En ce qui concerne la découverte de marqueurs ARNm ou protéiques, elle requiert :

- l'accès aux échantillons de tissus humains,
- le développement des technologies de protéomique,
- des techniques informatiques spécifiques.

Enfin, en ce qui concerne l'utilisation des marqueurs en pratique, les challenges sont :

- le développement de plateformes d'essais,
- une large échelle de données,
- les implications éthiques, légales et sociales,
- l'éducation des médecins et des patients.

Parmi les limites de la pharmacogénomique, rappelons un fait essentiel à considérer, à savoir que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls à influencer la réponse aux médicaments et que les facteurs acquis jouent également un rôle important à ce niveau. Ce qui rend extrêmement difficile le fait d'établir des relations « génotype-phénotype », c'est à dire la conséquence pour l'individu de la présence d'une structure génétique particulière pour un caractère donné. C'est la force de liaison entre le gène et la réponse. Il s'agit du problème classique des relations génotype-phénotype et phénotype-réponse. L'intérêt d'un test en dépend car ce lien est fort et pertinent dans certains cas mais l'est beaucoup moins dans d'autres.

Il convient, également, de considérer l'impact clinique de la modification génétique. Seul celui-ci compte en pratique. Par exemple, une variation d'activité enzymatique ou de taux plasmatique du médicament de 50% n'a d'intérêt que si elle entraîne des conséquences en terme d'efficacité et de tolérance. Il ne sert à rien d'approfondir l'étude de variations de métabolisme dépourvues de toute incidence clinique.

On peut donc se demander si les applications de la pharmacogénomique, loin d'être ubiquitaires, ne se limiteront pas à un certain nombre de médicaments et de circonstances particulières, dont le critère de sélection sera la pertinence clinique. On retrouverait alors un instrument de diagnostic biologique, puissant certes, dont l'indication serait à discuter dans le cadre d'une stratégie thérapeutique. Ce qui n'enlève rien à l'intérêt de la pharmacogénomique et à l'urgence d'investir dans ce domaine. Mais, il est important aujourd'hui de poser les limites et les questions liées au domaine de la pharmacogénomique. De même qu'il est fondamental, face à ces challenges, de favoriser l'ouverture d'un débat public.

II.5. Le rôle de l'industrie pharmaceutique dans le passage de la recherche à la clinique

La pharmacogénomique ne se contente pas de modifier l'administration du médicament en fonction des réponses des patients. En fait, elle est appelée à jouer un rôle important à toutes les étapes de la vie du médicament et occupe une place essentielle dans la stratégie de recherche de médicaments (ciblage des essais, récupération de molécules délaissées, les tests génétiques).

En effet, les avancées des dix dernières années ayant permis de mieux comprendre le rôle des polymorphismes génétiques dans les variabilités inter- et intra-individuelles dans la réponse aux traitements, ces connaissances sont utilisées par l'industrie pharmaceutique au niveau des protocoles de développement des médicaments. Ceci en réalisant le génotypage des sujets inclus dans les essais cliniques afin de pouvoir associer certains génotypes à l'apparition d'effets indésirables potentiels.

II.5.1. Rappel des phases de recherche et développement d'un médicament

II.5.1.1. La recherche

La recherche d'un nouveau médicament est longue (7 à 12 ans), coûteuse (2 à 3 milliards de francs) et aléatoire puisque moins de 1 molécule sur 10000 étudiées deviendra un médicament. Les différentes étapes de la recherche sont la conception et la synthèse de molécules, avec l'intervention de disciplines telles que la chimie organique, la chimie analytique, la pharmacologie, la biochimie.

Puis, avec l'arrivée des biotechnologies et de la génomique, on utilise la génomique pour l'identification des cibles, un criblage à haute capacité ou à haut-débit (c'est à dire le test d'un grand nombre de molécules, simultanément, sur différentes cibles) et la chimie combinatoire (production à haut débit de molécules, aussi diverses que possible par leur structure et par leur action, grâce à des moyens robotiques et informatiques puissants).

De plus, la bio-informatique est utilisée tout au long des étapes de recherche de nouveaux médicaments. Rappelons que la bio-informatique est l'application de l'informatique aux données biologiques : par exemple le stockage, la représentation, l'analyse, la visualisation et l'enrichissement des séquences d'ADN issues des génomes humains, animaux et microbiens.

Une fois la molécule sélectionnée, pour devenir un médicament, elle entre en développement.

II.5.1.2. Le développement

Le développement d'un médicament concerne le plus souvent une centaine ou plusieurs centaines de spécialistes des différentes « professions » de l'industrie pharmaceutique.

Quatre domaines de développement sont concernés :

- les premières étapes (impliquant notamment le développement pharmaceutique),
- les études chez l'animal,
- les études humaines,
- la période administrative : demande d'enregistrement sur le marché ou autorisation de mise sur le marché.

Nous allons voir brièvement les points essentiels de ces quatre domaines.

Les premières étapes du développement d'un médicament consistent à :

- Mener une réflexion initiale sur le marché du médicament 7 à 12 ans plus tard afin de prévoir l'intérêt et la place du futur médicament,
- faire un planning de développement avec la mise en place des différentes phases,
- faire une recherche de financement,
- effectuer un dépôt de brevet visant à sauvegarder une exclusivité,
- réaliser les premières étapes de fabrication : synthèse chimique, technique de biotechnologie ou technique d'extraction,
- mener les premières étapes de développement galénique, visant à mettre en forme adaptée à la thérapeutique le futur médicament.

Puis, viennent les étapes de synthèse ou de fabrication industrielle, et les différentes étapes de vérification de la qualité pharmaceutique (conditions de fabrication, de conservation, de contrôle).

Les études chez l'animal

Les conditions d'efficacité sont déterminées par les études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Dans un premier temps, les **études pharmacodynamiques** visent à définir l'effet principal du produit ou encore appelé «effet thérapeutique» (dose efficace, type et durée de l'effet sur l'organe isolé ou dans différentes espèces animales), son mécanisme (mise en jeu de médiateurs, de récepteurs), ses effets secondaires (dits indésirables lorsqu'ils sont nocifs) et les doses relatives entraînant l'effet principal et les effets secondaires.

En pratique, la première phase est celle du criblage, c'est à dire l'exécution systématique d'une série de tests qui permettent de mettre en évidence les effets fréquents ou qui intéressent plus particulièrement le laboratoire. Puis, la seconde phase comporte souvent, chez différentes espèces animales, des études approfondies précisant l'effet observé chez l'animal sain ou malade. Ces études sont le plus souvent réalisées chez le rat, le lapin, ou le chien et parfois chez le porc, le chat, voire le singe.

Dans un second temps, les **études pharmacocinétiques** déterminent les conditions d'absorption, de diffusion et d'élimination du produit, et son métabolisme dans l'espèce concernée. Ces études supposent une mise au point préalable des techniques de dosage.

Les conditions de sécurité sont, elles, définies par les **études toxicologiques**, qui comprennent les études de toxicité aiguë pour déterminer les doses toxiques chez l'animal, les études de toxicité sub-aiguë et chronique pour déterminer les posologies tolérées sans effets indésirables, les études de la reproduction, celles de mutagenèse qui recherchent les modifications du matériel génétique induites par le médicament, les études de cancérogenèse, et celles de toxicité locale.

Ces diverses recherches réalisées sur l'animal doivent être effectuées selon des règles très strictes décrivant avec précision les conditions de réalisation et les contrôles. Ces Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont très contraignantes⁶⁵.

⁶⁵ Bonnes Pratiques cliniques pour les Essais des Médicaments dans la Communauté Européenne. 4^{ème} colloque DPHM/INSERM. L'Europe du médicament : réalités et ambitions INSERM vol.213, 1990 : 433-474.

L'ensemble du développement pharmaceutique et des études chez l'animal constitue le développement pré-clinique.

Les études humaines

Le passage des essais à l'homme est décidé lorsque au terme des études toxicologiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques, galéniques et de marché, il est possible d'espérer, pour le produit, un effet thérapeutique, une sécurité d'emploi et un développement commercial intéressant.

Les conditions d'études des médicaments chez l'homme sont précisées en France par la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. Cette loi définit, entre autres, les modalités d'information, de recueil du consentement des sujets et, les nécessités de soumission des protocoles d'essai à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) qui est chargé de vérifier la conformité de l'essai à la loi Huriet-Sérusclat.

On distingue quatre phases d'essais cliniques :

La phase I est l'étude de la première administration chez l'homme.

Cette phase vise à déterminer les conditions de la tolérance humaine et comporte la détermination de :

- la posologie entraînant les premiers effets indésirables,
- et de la posologie entraînant les premiers effets pharmacodynamiques souhaités.

Les études initiales de pharmacocinétique humaine sont mises en route. Ces essais de phase I sont souvent menés chez des volontaires sains lorsque la toxicité du médicament est limitée. La première dose est déterminée en fonction des données des études de toxicité aiguë chez l'animal. Les premiers effets indésirables humains sont précisés lors de cette phase I. Enfin, cette phase se termine souvent par une étude de tolérance en administration répétée.

La phase II est l'étude de l'efficacité pharmacologique chez un petit échantillon de patients (200 à 800).

Cette phase vise à déterminer les conditions d'efficacité et à définir les modalités thérapeutiques. Elle comporte fréquemment des études de pharmacologie humaine et de pharmacocinétique humaine.

La phase II est, par excellence, la phase de la détermination de la dose « optimale » qui sera utilisée en phase III. Ainsi, au terme de la phase II, les conditions optimales de prescription, c'est à dire la posologie, la fréquence d'administration, la durée du traitement, ainsi que les symptômes traduisant l'effet thérapeutique espéré et les symptômes révélant les effets indésirables doivent être précisément définis.

La phase III est l'étude de l'efficacité thérapeutique chez un grand échantillon de patients (en terme de milliers).

Plusieurs essais thérapeutiques visent à préciser l'efficacité du médicament dans les différentes indications revendiquées et à en apprécier la tolérance. Les essais de phase III sont contrôlés et randomisés.

Chaque essai est organisé selon un protocole précis et l'effet thérapeutique est apprécié (souvent en milieu hospitalier) sur un groupe homogène de patients souffrant de la maladie à traiter et recevant le produit étudié. La balance bénéfice/risque est évaluée à court et à long terme.

Au terme de ces études de phase III, l'efficacité et la tolérance du produit sont connues dans les conditions de l'expérimentation clinique et peuvent être comparées à celles du placebo ou du produit de référence.

Les procédures administratives d'enregistrement et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché font suite à la phase III des essais cliniques.

Les produits innovants et issus des biotechnologies, qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse, suivent, pour l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché, une procédure centralisée et l'enregistrement se fait au niveau de l'agence européenne du médicament, l'EMA (European Medicine Evaluation Agency).

Ainsi, depuis le 1^{er} janvier 1995, un système européen d'autorisation de mise sur le marché est entré en vigueur, avec la création de l'Agence européenne du médicament. Le nouveau système accélère la procédure de mise sur le marché sur l'ensemble de l'Union Européenne (UE).

En effet, ce système diminue la fragmentation du marché et doit permettre une évaluation de meilleure qualité scientifique. Les nouvelles modalités répondent, ainsi, tant aux besoins des entreprises qu'aux impératifs de santé publique.

L'EMA délivre, dans le cadre d'une procédure centralisée, une seule et unique AMM qui s'impose à l'ensemble des pays de l'UE. Les Etats membres restent néanmoins souverains en matière de fixation des prix et d'accès au remboursement.

La phase IV des essais cliniques est celle de la pharmacovigilance.

Après leur mise sur le marché, les effets indésirables éventuels des médicaments sont répertoriés. Cette phase comporte des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription. Elle s'attache à déceler des effets secondaires rares, qui ne peuvent être décelés lors des études limitées de phase III, et débouche sur la pharmacovigilance.

Les études de phase IV devraient comporter des essais visant à évaluer le bénéfice thérapeutique pour les patients, c'est à dire notamment l'évolution de critères cliniques ayant une forte signification médicale (mortalité, morbidité, qualité de vie...).

Les connaissances actuelles sur la corrélation entre certaines maladies et des gènes défectueux vont modifier le paysage de la recherche et du développement industriel en nous conduisant vers une médecine préventive.

En effet, avec la pharmacogénomique l'approche deviendra plus diagnostique, puisque l'on sera capable de reconnaître des prédispositions à des maladies dans le génome d'un individu. On parle bien de prédisposition ou de susceptibilité car tout n'est jamais blanc ou noir, sauf peut-être dans le cas de maladies monogéniques, mais on peut savoir si les risques de développer une maladie sont supérieurs à la moyenne.

II.5.2. L'application clinique de la pharmacogénomique au cycle de recherche et développement (R&D) dans l'industrie pharmaceutique

Actuellement, le cycle de R&D d'une molécule jusqu'à sa mise sur le marché dure, le plus souvent, entre dix et quinze ans. Raccourcir ce délai est un objectif prioritaire pour les firmes pharmaceutiques. Or, l'application de la pharmacogénomique dans ce domaine permettra notamment de sélectionner pour les essais cliniques des personnes présentant la plus grande variété de réponses à un médicament et de réduire ainsi la taille de l'échantillon représentatif.

De plus, l'application de la bio-informatique permet d'avoir une estimation précoce de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament, ceci représentant un élément important de la réduction de la durée et des coûts de la recherche pharmaceutique.

Ainsi, l'application clinique de la pharmacogénomique dans le domaine de l'industrie pharmaceutique promet d'augmenter la découverte de marqueurs de réponse aux médicaments, de réduire la taille et le coût des essais cliniques et de proposer un nouvel outil pour les procédures réglementaires d'autorisation de mise sur le marché⁶⁶.

II.5.2.1. Le ciblage des essais cliniques

Aujourd'hui, environ 30% des nouvelles molécules n'atteignent pas la phase III des essais cliniques à cause d'effets secondaires indésirables. La découverte de ces effets à une phase avancée du développement clinique génère un énorme gâchis de temps et d'argent.

Le recours à la pharmacogénomique permettrait, en diminuant la taille de l'échantillon représentatif, d'éviter les mauvaises surprises dues à des effets secondaires n'apparaissant que tardivement, au fur et à mesure que le nombre de patients impliqués dans les essais augmente.

Dès la phase I des essais cliniques

A l'heure actuelle, l'application clinique de la pharmacogénomique intervient relativement tôt dans le développement du médicament, principalement lors des études de phase I, et est centrée sur la mise en évidence des différences génétiques qui entraînent une variation au niveau de la capacité d'un individu à métaboliser des médicaments. Ainsi, il s'agit d'approches prospectives qui tentent de contrôler la variabilité pharmacocinétique ou les effets indésirables.

Ceci est réalisable en incluant des sujets dont les génotypes prévoient une capacité métabolique via des voies spécifiques. Les polymorphismes génétiques de ces différentes voies sont prévalents chez certains individus et à l'intérieur de certains groupes ethniques. En raison du nombre limité du nombre de sujets à inclure en phase I, il est préférable de génotyper avant l'inclusion afin de sélectionner une population représentative, incluant des pourcentages adaptés à chaque type métabolique.

Comme alternative ou supplément au génotypage prospectif, le stockage d'échantillons d'ADN des sujets inclus en phase I conduit à l'élaboration d'une banque d'ADN qui permettra la réalisation de génotypages rétrospectifs. Ces derniers peuvent aider à expliquer certaines données pharmacocinétiques et à identifier les sujets risquant de présenter des effets indésirables lors des essais cliniques ultérieurs. Cependant, la mise en banque d'échantillons biologiques des individus ne constitue pas encore un standard dans l'industrie pharmaceutique.

⁶⁶ Cf. précité note 13

La variabilité génétique de la réponse aux médicaments dans une population ou entre populations, s'explique pour la plupart, par le polymorphisme existant au niveau du métabolisme des médicaments et par le polymorphisme existant au niveau des récepteurs des médicaments et autres effecteurs.

Ainsi, dès la phase I des essais cliniques, c'est à dire chez les volontaires sains, un phénotypage permet de séparer les métaboliseurs rapides ou lents pour un médicament donné permettant ainsi la validation précoce de cibles potentielles pour les traitements pharmacologiques. Des protocoles pharmacogénomiques sont en cours de validation (avant et après traitement) en pratique clinique.

Lors des phases ultérieures des essais cliniques

Il est souvent admis que les stratégies mises en place lors du développement clinique d'un médicament nécessitent de considérer l'impact potentiel de la pharmacogénomique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Pour cette raison, la tendance est d'appliquer la pharmacogénomique plus tardivement dans les essais cliniques où les marqueurs de l'efficacité du médicament peuvent être utilisés ou identifiés et donner un feed back au niveau de la recherche.

Le profil pharmacogénomique peut être utilisé pour stratifier les essais cliniques en se basant sur les patients qui sont les plus susceptibles de bénéficier du traitement. De plus, il peut être utilisé pour exclure d'emblée des patients susceptibles de présenter des effets indésirables liés aux enzymes responsables du métabolisme du médicament. Ceci conduit à une augmentation de la tolérance et de l'observance tout au long des essais cliniques et aussi après la mise sur le marché. De plus, la pharmacogénomique peut aussi contribuer à différencier de nouveaux médicaments par rapport à d'autres existant déjà sur le marché.

La pharmacogénomique clinique peut avoir un impact très important entre les phases II et III des essais cliniques, moment où des décisions économiques importantes doivent être prises. En effet, lorsqu'un essai de phase II échoue à cause d'une toxicité ou d'un manque d'efficacité, il pourra être redéfini à partir de marqueurs pharmacogénomiques et éviter ainsi qu'une efficacité limitée affecte la taille et le coût des études de phase III. De plus, en établissant un profil pharmacogénomique pour définir un essai de phase II avec des patients susceptibles de bien répondre au médicament, cela permettra d'avoir par la suite un essai de phase III plus efficace en terme de taille, de durée et de coûts. Ainsi, si les essais de phase III sont limités aux patients ayant des empreintes PSN de réponse au médicament définies lors de la phase II, alors les essais pourront être menés plus rapidement avec moins de patients et seront moins coûteux. Les médecins préféreront, eux aussi, prescrire des médicaments efficaces en se basant sur le profil PSN du patient, mais les firmes pharmaceutiques pourraient alors s'inquiéter de la réduction de leur marché.

Lors de ces dernières phases d'essais cliniques, le stockage de l'ADN est très utile car il donne l'opportunité d'identifier les marqueurs pharmacodynamiques qui distinguent les patients répondeurs des non-répondeurs. En effet, en stockant les échantillons d'ADN des patients en phase II des essais cliniques et en identifiant les marqueurs génétiques corrélés à des paramètres d'efficacité prédéfinis, il sera possible de cibler le recrutement lors de la phase III afin d'inclure les patients les plus susceptibles de répondre au traitement. De plus, l'information collectée qui identifie les patients non-répondeurs lors des études de phase II,

pourra être utilisée pour la recherche afin de trouver de nouveaux médicaments pour répondre au plus vite aux besoins⁶⁷.

Le phénotype d'efficacité est plus difficile à identifier cliniquement par rapport à l'apparition d'effets indésirables. D'où l'importance de la phase II des essais cliniques lors du développement d'un médicament. Les études de phase II sont nécessaires avant qu'un profil d'efficacité bien défini, chez un nombre suffisant de patients, puisse être testé. Ces mêmes molécules avec une efficacité prévisible, testées sur un très grand nombre de patients ne tireront pas un très grand bénéfice des profils PSN, tandis que celles avec une efficacité claire testées sur des petits sous-groupes de patients en bénéficieront, et particulièrement dans le cas où le sous-groupe serait considéré comme trop petit pour développer un produit viable économiquement parlant.

Ainsi, en incluant seulement les patients dont le profil PSN laisse présumer d'une efficacité au traitement, la taille de grandes études cliniques de développement de médicament, en double aveugle, sera réduite. De plus, le développement de nouveaux médicaments, dont des blockbusters (molécules dont le chiffre d'affaire dépasse un milliard de dollars) de grande efficacité potentielle, devrait être accéléré par de plus petits et rapides essais cliniques.

Cependant on peut s'interroger sur le fait que parmi les composés n'ayant pas prouvé d'efficacité suffisante dans de grands essais (en terme de nombre de patients inclus) certains peuvent s'avérer sûrs et efficaces dans une plus petite, mais identifiée, population de patients. Ainsi, la sélection de patients induite par la pharmacogénomique réduit la population de patients pour un médicament donné. Néanmoins, Ronald Norton, fait remarquer avec justesse que cette population de patients sélectionnée représente le marché où le médicament rapportera le plus de bénéfice. L'efficacité et le peu d'effets secondaires attendus dans cette population permettent ainsi une grande utilité clinique et un développement plus rapide et plus simple selon l'auteur.

De plus, les médicaments qui seront développés d'après la stratégie utilisant la pharmacogénomique tendront à exclure la compétition des médicaments « me-toos » (molécule nouvelle ayant une structure chimique connue et ne présentant aucune amélioration thérapeutique par rapport aux molécules existantes) et seront précieux pour les patients. L'auteur précise que l'application de la pharmacogénomique ne limite pas pour autant la population pour laquelle un médicament sera efficace, mais permettra simplement d'identifier cette population très tôt dans le cycle de vie du médicament afin de diminuer la longueur, le coût et parfois des erreurs lors des procédures de validation.

Les premiers exemples de l'efficacité de la pharmacogénétique sont aujourd'hui utilisés en pratique clinique. L'exemple le plus connu est sans doute celui de l'utilisation du DAKO Hercep TestTM, qui est une technique semi-quantitative pour tester dans le cadre de tissus tumoraux du sein la sur-expression de la protéine HER-2/neu. Le médicament Herceptin® est un anticorps biologique approuvé réglementairement pour une utilisation thérapeutique seulement chez les patients dont les tumeurs montrent un test positif à la protéine HER-2/neu. Ainsi, les patients atteints de ce type de tumeur peuvent être divisés en sous-groupes, répondeurs et non-répondeurs, lors des essais cliniques et des phases marketing. L'effet clinique de ce produit a pu être démontré lors de tests sur des patients atteints de

⁶⁷ Roses A.D. How will pharmacogenetics impact the future of research and development ? DDT 2001; Vol.6, N°2 : 59-60.

cancer du sein (un test sur trois était positif), tandis que cet effet aurait pu paraître marginal si tous les patients avaient été testés dans leur ensemble⁶⁸.

Comme nous venons de le voir, l'impact de la pharmacogénomique pour l'industrie pharmaceutique est majeur. En effet, dans le contexte de la découverte et du développement de nouveaux médicaments, la pharmacogénomique clinique est l'utilisation de l'information génétique d'une population ou d'un individu pour prévoir la sécurité, la toxicité et l'efficacité des médicaments que ce soit lors du programme de développement du médicament ou lors du diagnostic individuel.

Ainsi, la portée de la pharmacogénomique clinique comprend :

- L'identification et la caractérisation des gènes candidats et polymorphismes,
- la corrélation des polymorphismes avec les thérapeutiques, les conséquences cliniques et les effets du médicament,
- le développement de tests génétiques pour prédire la réponse au traitement, ou les choix du traitement et de la dose basés sur le génotype ou sur l'expression du gène.

La pharmacogénomique a déjà exercé un effet important sur la découverte de cibles et de médicaments et sur les travaux de recherche. Son application en clinique, riche en promesses, demande, cependant, à être validée.

II.5.2.2. Le marché des tests biologiques liés à la pharmacogénomique

Les tests pharmacogénomiques constituent l'ouverture d'un nouveau marché et de nouvelles pratiques. Ce nouvel arsenal diagnostique est très intéressant pour les industriels.

La mise au point de tests biologiques liés à la pharmacogénomique est amenée à se développer pour optimiser et réduire les risques de molécules déjà connues et en trouver de nouvelles. L'idée, à long terme, est de faire passer un test à un malade avant de lui donner un traitement afin que lui soient prescrits les médicaments les mieux adaptés à son profil génétique.

Ainsi, la société américaine Affymetrix a, d'ores et déjà, mis au point, avec le centre médical de l'Université de Georgetown, et commercialisé, la première puce à ADN spécifiquement destinée à une utilisation en pharmacogénomique. Cette puce est capable de détecter dix-huit altérations connues de deux gènes humains codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments tels que les bêtabloquants, certains antidépresseurs et des médicaments anticonvulsivants⁶⁹.

II.5.2.3. Découvertes cliniques et banques d'ADN

Les stratégies industrielles pour découvrir et valider des polymorphismes génétiques nécessitent le stockage de l'ADN des patients lors des dernières phases des essais cliniques où les patients sont bien définis selon leur ethnicité, les caractéristiques de leur maladie et leur réponse au traitement.

Puis des études futures sur les échantillons d'ADN tentent d'identifier et valider les polymorphismes pertinents en utilisant des techniques de séquençage à haut-débit et des

⁶⁸ Wang S., Saboorian M.H., Frenkel E., Hynan L., Gokaslan S.T., Ashfaq R. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens : comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J. Clin. Pathol.* 2001; 53 : 374-381.

⁶⁹ Cf. précité Note 4

méthodes de génotypage associées à des bases de données (commerciales, publiques, ou privées) d'ADN et à des outils de bio-informatique.

Une fois que le lien entre le polymorphisme et la maladie est identifié et caractérisé, en terme d'expression, de fonctionnalité et de fréquence, la progression de la maladie ou l'effet du médicament doit être établi pour confirmer le potentiel commercial. Ces marqueurs génétiques validés auront des applications potentielles en accélérant l'identification de composés leaders, en sélectionnant les patients pour les essais cliniques et en développant des diagnostics moléculaires.

Les barrières actuelles à cette approche proviennent du fait que les PSNs ciblés et le nombre de sujets requis pour les étudier sont énormes. De plus, les coûts actuels concernant les techniques à haut-débit sont très élevés. Ainsi, pour le moment, le succès de la pharmacogénomique dépend de l'accès à des outils et à des données sophistiqués de bio-informatique, de la sélection effective du gène candidat et de l'accès aux populations appropriées.

II.5.3. La pharmacogénétique permet une relance des innovations

Les firmes pharmaceutiques sont confrontées à un déficit de médicaments innovants entrant en développement et cherchent de nouveaux moyens pour améliorer leur productivité et augmenter le nombre et la qualité de nouveaux produits dans leur « pipeline » (nombre de molécules entrant en développement).

Aujourd'hui le nombre de cibles moléculaires connues est inférieur à 450 sur les 10000 cibles estimées dans le génome humain. La diversité des cibles est limitée aux protéines G couplées aux récepteurs (60% des médicaments sur le marché), aux canaux ioniques, aux récepteurs hormonaux, et aux enzymes. La pharmacogénomique devrait donc permettre de mettre au point de nombreux médicaments innovants.

II.5.3.1. Un retour sur investissement pour l'industrie pharmaceutique

La communauté financière s'attend à un bond pour l'industrie pharmaceutique. Des estimations suggèrent que les compagnies pharmaceutiques aient 3 à 5 nouvelles entités chimiques approuvées par an avec un taux de croissance de gain par action (Earning Per Share) à 10%. Afin d'augmenter leur taux de croissance annuel, les firmes pharmaceutiques doivent réduire la durée et les coûts pour la découverte et le développement de nouveaux médicaments, qui requiert une moyenne de 10 à 12 ans et 500 millions de dollars ou plus par composé⁷⁰.

Les analystes industriels prévoient, qu'en améliorant les résultats thérapeutiques par l'utilisation de la pharmacogénomique, les firmes pharmaceutiques pourraient faire un bénéfice de l'ordre de 200 à 500 millions de dollars en plus de leurs revenus pour chaque médicament. De plus, les patients, les médecins et les organismes de santé bénéficieront également de traitements plus efficaces et de coûts liés à la santé moins élevés.

II.5.3.2. Amélioration du délai et de la performance des essais et de la mise sur le marché des médicaments

⁷⁰ Cf. précité Note 58

Le retard ou l'échec d'une autorisation de mise sur le marché est souvent dus aux problèmes posés lors du développement du médicament et des procédures d'enregistrement. La FDA, aux Etats-Unis, a identifié, en particulier, quelques points qui posent souvent question⁷¹ :

- Les problèmes qui se posent au niveau de l'identification de la relation dose-effet.
- Les difficultés rencontrées lors de la mesure de la balance bénéfice/risque.

En effet, lors du développement d'un médicament de nombreux acteurs doivent évaluer le risque toxicologique associé à l'autorisation d'un nouveau médicament. Il s'agit alors de prendre en compte certains facteurs tels la sécurité du nouveau médicament par rapport aux autres thérapeutiques déjà mises sur le marché, l'indication proposée et la sévérité de la maladie que le médicament vise à soigner, et la possibilité d'utiliser le médicament chez les populations à risque.

En France, une fois l'Autorisation de mise sur le marché obtenue, on évalue un niveau d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) lors de l'élaboration du dossier de la transparence visant à obtenir une inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables. Puis le dossier passe au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui est chargé de fixer le prix de la spécialité.

Nous venons de voir les problèmes auxquels sont confrontées les compagnies pharmaceutiques. Or, la pharmacogénomique clinique a le potentiel d'améliorer la productivité et d'augmenter le nombre et la qualité de nouveaux médicaments dans le portefeuille de l'ensemble des molécules en développement des firmes, en :

- validant génomiquement des cibles médicamenteuses variées et de plus grande qualité,
- éliminant rapidement des médicaments et des cibles médicamenteuses candidats inappropriés au plus tôt et aux stades de développement les moins coûteux,
- accélérant le développement clinique en concevant mieux les essais qui permettent ainsi d'améliorer la sécurité, l'efficacité et l'observance,
- développant des médicaments ayant une balance bénéfice/risque optimale, permettant l'amélioration des résultats médicaux dans les populations de patients ciblées.

Pour toutes ces raisons, les compagnies pharmaceutiques ont commencé à intégrer la pharmacogénomique dans leurs programmes de développement de médicaments, et celle-ci deviendra probablement, d'ici à cinq ans, un outil essentiel de l'industrie pharmaceutique étant donné les bénéfices qu'elle permet en terme de réduction de coûts.

II.5.3.3. Intérêt et place de la pharmacoéconomie

L'impact commercial initial de la pharmacogénomique sur les effets indésirables sera l'amélioration de la sécurité des médicaments mis sur le marché⁷².

La pharmacoéconomie, qui étudie les coûts et les bénéfices des différents traitements et technologies, permet d'étudier et d'analyser la validité du médicament, les coûts et l'impact sur les systèmes de santé. Ces études pharmacoéconomiques sont indispensables aujourd'hui, à l'heure où les pressions économiques mondiales sont importantes⁷³.

⁷¹ McCarthy J.J., Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat. Biotechnol* 2000; 18 : 505-508.

⁷² Cf. précité Note 18

⁷³ Schuman K.A., Linas B.P. Pharmacoeconomics : state of the art. *Annu. Rev. Pub. Health* 1997; 18 : 529-548.

La pharmacéconomie va donc avoir un rôle important, surtout lors de la phase de développement du médicament. Ainsi, certaines firmes pharmaceutiques réalisent des analyses pharmacéconomiques qui aident à détecter les cibles et à résoudre certains problèmes.

L'augmentation fulgurante des coûts des traitements liés aux effets indésirables, ainsi que les pressions importantes et les bénéfices potentiels convergent vers une demande croissante du développement et de l'utilisation de pharmacothérapies basées sur le génotype.

Avec le développement de techniques de génotypage plus efficaces et moins coûteuses, l'industrie pharmaceutique axe de plus en plus sa recherche et le développement des médicaments sur l'utilisation de la pharmacogénomique, qui aura probablement un impact important sur la structure économique du processus de recherche et développement.

D'un côté, la pharmacogénomique va générer des opportunités pour le développement et l'utilisation de médicaments « taillés sur mesure » et permettra la réintroduction d'anciens médicaments efficaces sur certains patients mais qui ont été écartés à cause d'effets secondaires répertoriés chez certains sujets.

D'un autre côté, une approche de recherche et de développement de médicaments basée sur la génomique permettra d'identifier précisément les patients qui pourront bénéficier d'un médicament donné et provoquera la réduction du nombre de patients. Ceci permettant à l'industrie son retour sur investissement pour un traitement donné.

Ce dernier point soulève des questions éthiques pour le législateur, quant à la mise à disposition des prescriptions basées sur la génomique : en effet, est ce que les industries pharmaceutiques, réalisant des essais cliniques ou mettant un médicament sur le marché, seraient obligées de proposer au patient un génotypage et par là même de diminuer leur marché potentiel ?

Les autres gagnants du développement de la pharmacogénomique sont les assurances maladie, qui verront probablement une diminution des coûts liés à la santé car ils n'auront plus à payer pour des traitements qui s'avèrent inefficaces ou qui provoquent des effets indésirables⁷⁴.

II.5.3.4. Les différentes stratégies industrielles de développement de la pharmacogénomique

La pharmacogénomique génère deux options de stratégie de recherche et développement pour les firmes pharmaceutiques⁷⁵ :

- Soit, ces dernières optent pour des études menées, en interne, par leurs propres services de recherche. Cette solution est assez coûteuse et a été choisie par Bristol-Myers Squibb, Novartis, Glaxo Smith Kline et Pfizer.

- Soit, elles externalisent leurs recherches et passent des contrats avec des entreprises de biotechnologie spécialisées dans la pharmacogénomique, telle que Genset, société française dont le siège est au génopole d'Evry, dont la stratégie est de réaliser une carte du génome montrant la localisation de 60 000 polymorphismes et qui a passé un contrat avec les laboratoires Abbott.

La démarche de Genset est une approche génomique globale qui permet de comparer les séquences d'ADN d'individus n'appartenant pas forcément à la même famille et présentant certains traits cliniques (malades, non malades, répondeurs, non répondeurs) afin de localiser les polymorphismes à l'origine de ces traits. La carte établie par Genset s'appelle « carte à haute résolution de marqueurs bi-alléliques ». Pour la réaliser, les chercheurs ont

⁷⁴ Cantor C.R. Biotechnology in the 21st century. Trends in biotechnology 2000; Vol.18 : 6-7.

⁷⁵ Cf. précité Note 4

placé des jalons (environ 60 000 marqueurs) sur les zones sensibles de l'ADN. En comparant des régions du génome de malades très réceptifs à un traitement à celles de patients réfractaires, ils veulent parvenir à localiser la variation génétique concernée et à l'identifier.

La pharmacogénomique change la conduite dans les domaines de la recherche et du développement et la façon dont les soins de santé seront proposés aux patients. Avant que toutes les promesses de la pharmacogénomique ne deviennent réalité, de nombreux changements doivent se mettre en place au niveau des procédures de régulation de l'industrie pharmaceutique. Pour ce faire une collaboration est indispensable entre l'industrie, le gouvernement, les professionnels de santé et le public.

Toute innovation génère des incertitudes et les industriels risquent, avec le développement de la pharmacogénomique, d'être confrontés⁷⁶ à certains problèmes comme :

- Une productivité faible et un faible taux de succès en terme de tentative d'apport de médicaments nouveaux et plus efficaces sur le marché;
- Une pression importante de la part des investisseurs, qui souhaitent voir se commercialiser plusieurs nouveaux médicaments chaque année;
- Diverses autres pressions sous la forme de prix limites imposés par le gouvernement, les tiers payants et les systèmes de délivrance de soins à prix forfaitaire.

Nous avons vu la place de la pharmacogénomique dans la recherche scientifique, ses applications potentielles au niveau clinique et le rôle d'acteur de l'industrie pharmaceutique quant au développement de la pharmacogénomique dans les stratégies de recherche et de développement de nouveaux médicaments. Ceci nous amène à considérer les questionnements légaux, éthiques et sociaux qui en découlent.

III. Enjeux légaux, éthiques et sociaux de la pharmacogénomique

III.1. Etat des lieux

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux polymorphismes ont été identifiés et conduisent à des réponses différentes aux traitements selon les patients, notamment dans le cas de traitements cardiovasculaires, psychiatriques, anti-infectieux et analgésiques. Les perspectives de développement d'une médecine personnalisée et de traitements basés sur le génotype d'un patient sont scientifiquement et cliniquement très attractives.

Toutefois, ces développements potentiels soulèvent des questions éthiques quant à la conduite de recherche sur la personne humaine, et particulièrement au niveau du respect de la confidentialité, de l'analyse de la balance bénéfice/risque et du stockage de l'ADN⁷⁷.

En ce qui concerne les participants à la recherche, on peut dire qu'à l'heure actuelle les bénéfices personnels sont marginaux et se limitent aux bénéfices pour la société. Mais dans le futur, on peut envisager des bénéfices thérapeutiques fondés sur les résultats de la recherche, à savoir, éviter l'utilisation de médicaments non-efficaces, éviter les effets toxiques démontrés lors de la recherche et obtenir le choix du médicament approprié à sa condition ainsi que la posologie adaptée. Néanmoins, les risques en ce qui concerne les participants et les membres

⁷⁶ Cf. précité Note 2

⁷⁷ Issa A.M. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. Trends Pharmacol Sci 2000; 21 : 247-249.

de leur famille, peuvent être importants dans les études de pharmacogénomique. Ces études peuvent révéler des informations génétiques personnelles qui pourraient être significatives et importantes pour des tierces parties et qui pourraient être utilisées à l'encontre des intérêts de cette personne. Par exemple, il y a des risques de stigmatisation, de déni d'assurance ou d'emploi, d'être informé qu'il n'y a pas pour le moment de médication adéquate à leur condition, d'être affublé de l'étiquette « non-répondeur » et finalement, de modifier la perception de soi et les perspectives d'avenir individuel.

Ces risques, évoqués au niveau de l'individu, se transposent également, au niveau des populations⁷⁸. En effet, les risques pour les populations ou « les communautés » sont la catégorisation de la population et ses risques de stigmatisation, de discrimination et de tensions sociales ainsi que la possibilité de créer des disparités dans l'accès aux services de santé. Que ce soit au niveau individuel, familial ou de la population, les données pharmacogénétiques et médicales peuvent être de nature prédictive, encourir le risque de discrimination et affecter le respect de la vie privée. Les deux types de données sont d'importance pour les tiers apparentés, comportent des intérêts sociaux, scientifiques et commerciaux et, finalement, peuvent être caractéristiques de groupes ethniques.

Lors du lancement du projet de déchiffrement du génome humain, les implications éthiques et sociales ont très vite été considérées avec la création du programme ELSI (Ethical, Legal, and Social Implications). Sa mission est de « fournir une nouvelle approche à la recherche scientifique en identifiant, analysant et en abordant les implications éthiques, légales et sociales de la recherche en génétique humaine en même temps que l'étude des problèmes basiques soulevés par la science. En ce sens, les domaines posant question doivent être identifiés et des solutions doivent être développées avant que les résultats bénéfiques de la recherche ne soient appliqués dans la pratique médicale »⁷⁹. Aujourd'hui, la réflexion éthique liée à la mise en évidence de facteurs génétiques associés à la réponse au traitement et à la survenue d'effets indésirables est en pleine émergence. L'approche éthique tente, par une vision pluridisciplinaire, d'alimenter la réflexion liée au développement de domaines dont la nouveauté ne permet pas de se référer à une expérience préalable. Ce n'est que par un travail d'évaluation des modalités d'application que les procédures peuvent s'organiser et s'harmoniser afin de devenir de véritables garants du respect de la personne et du droit.

Une des interrogations éthiques propre à la pharmacogénomique est l'incertitude liée à la validité de l'identification phénotypique de la réponse à un médicament chez un patient donné. La plupart des questions soulevées sont liées à l'utilisation du génotypage dans le domaine de la recherche clinique en pharmacogénétique et méritent une sérieuse attention de la part des pharmacologues cliniques.

Ce débat concerne aujourd'hui les chercheurs, mais demain il concernera les médecins prescripteurs, les soignants au sens large, et les patients. Il interpelle les institutions publiques de recherche et les partenaires industriels.

III.2. Les aspects légaux

III.2.1. La recherche clinique

⁷⁸ Knoppers B.M. Enjeux éthiques de la recherche en génétique. ([http : //www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique))

⁷⁹ Ramsay S. Ethical implications of research on the human genome. *Lancet* 2001; Vol.357, N°9255 : 535.

III.2.1.1. La protection des personnes dans la recherche : La loi Huriet

En France, l'activité de recherche clinique est régie par la loi Huriet-Sérusclat (loi n°88-1138 du 20 décembre 1988). Cette loi, relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, définit un certain nombre de pré-requis avant toutes expérimentations sur l'homme⁸⁰.

La loi définit la recherche biomédicale comme : « essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (art. L. 1121-2 du Code de la Santé Publique), qu'ils soient ou non menés dans un but thérapeutique. Elle définit également le promoteur (personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche) et l'investigateur (personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche), ce dernier devant être médecin.

L'objectif de la loi Huriet est, tout en fixant les conditions, de permettre la recherche biomédicale par dérogation à l'article 16-3 du code Civil, selon lequel « il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique ».

Une recherche entre dans le champ d'application de la loi si elle remplit simultanément les trois conditions suivantes :

a) La situation expérimentale comporte des techniques invasives ou impose des contraintes à la personne qui se prête à la recherche.

b) Il s'agit d'une recherche organisée, c'est à dire une recherche portant sur un certain nombre de personnes recrutées spécifiquement pour un protocole.

c) La finalité en est le développement des connaissances biologiques ou médicales. Le terme « biologique » englobe la connaissance de la vie sous tous ses aspects. Le terme « médical » vise les recherches destinées à connaître, prévenir, diagnostiquer ou soigner les maladies ou les handicaps.

Le titre premier de la loi invite à respecter trois directives essentielles :

- ◆ établir des pré-requis scientifiques avant de lancer toute recherche sur l'homme,
- ◆ évaluer le rapport bénéfice/risque pour l'individu qui se prête à la recherche,
- ◆ établir un protocole très encadré.

Ainsi, pour qu'un projet de recherche reçoive un avis favorable d'un CCPPRB, il faut qu'il réponde à ces trois conditions réunies.

Le titre second de la loi fait référence au consentement libre et éclairé des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. Par la loi, le consentement est dit « informé, éclairé et exprès » c'est à dire que celui-ci doit être signé par le patient ou le volontaire sain après que ce dernier ait reçu toutes les informations nécessaires.

En effet, le consentement doit être recueilli après que l'investigateur ou le médecin qui le représente, lui ait fait connaître (art. L. 1122-1 du Code de la Santé Publique) :

- ◆ l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée,
- ◆ les bénéfices attendus, les contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- ◆ l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB),

⁸⁰ Loi Huriet-Sérusclat. Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22/12/88), modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/01/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/01/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/01/93), et par une des Lois dites de Bioéthique [Loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26 /07/94)].

- ◆ le droit de refuser de participer à une recherche sans encourir aucune responsabilité,
- ◆ le droit de se retirer à tout moment de la recherche,
- ◆ la notification qu'une feuille d'information est remise à la personne.

Le consentement traduit le fait qu'une personne décidant de participer à une recherche ait reçu une information lui permettant de faire ce choix volontairement sauf dans deux cas exceptionnels :

- Lors de situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui sera soumise à la recherche, le protocole d'étude peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.
- Pour les mineurs ou sujets sous tutelle, le consentement écrit doit être obtenu auprès des parents ou tuteurs légaux, ce qui n'exclut pas de les informer et de rechercher également leur consentement s'ils sont en âge de le donner. Même dans ce cas, il ne peut être passé outre le refus exprimé par un enfant capable de comprendre ce qu'on lui demande.

Un véritable consentement dans le domaine médical sous-entend la compétence de la personne qui le donne. Manuel Wolf⁸¹, médecin et spécialiste de l'éthique du consentement, précise les critères de cette compétence : la capacité à témoigner d'un choix, la compréhension factuelle du problème, la manipulation rationnelle de l'information et l'appréciation de la nature de la situation. Comment dès lors s'assurer de la « compétence » d'une personne susceptible de se prêter à une analyse génétique ? Quelles seraient les conséquences du recueil d'un consentement ne répondant pas à ces critères, et qui reposerait sur une méconnaissance de l'ADN et des nouvelles possibilités de la biologie ?

Par ailleurs, la multiplicité des formulaires de consentement rend la tâche difficile aux chercheurs. Une équipe québécoise s'est penchée sur le problème et a étudié la possibilité de mettre en place l'harmonisation des formulaires de consentement pour venir en aide aux chercheurs. Un formulaire type pourrait par la suite se voir ajouter des clauses spécifiques à chaque projet de recherche. Cette étude s'est également intéressée aux enjeux organisationnels en regard des règles de fonctionnement des banques d'ADN, de l'information et du respect du consentement des personnes, de la confidentialité des données, et des responsabilités médicales qui en découlent⁸².

Le titre troisième traite, quant à lui, du rôle des CCPPRB et du fait qu'ils sont les seuls de par la loi à décider de la validité d'un protocole de recherche car ils sont une instance représentative de la collectivité, dans un système démocratique.

Les CCPPRB ont un rôle primordial et représentent la pierre angulaire de la protection des personnes incluses dans une recherche biomédicale par une évaluation consultative des projets de recherche. Cette évaluation des protocoles, avant la réalisation de la recherche, est un principe hérité de la déclaration d'Helsinki/Tokyo de 1975 qui souligna l'importance d'un examen par des comités d'éthique indépendants.

⁸¹ Wolf M., Gaillard L., Hervé C. Consentement : quelle est la question ? La Presse Médicale. 1997; 36 : 1725-1729.

⁸² Deschênes M., Cardinal G., Knoppers B.M., Glass K.C. Human genetic research, DNA banking and consent : a question of form ? Clin Genet 2001 ; 59 : 221-239.

Le CCPPRB doit, dans le cadre de l'évaluation consultative du dossier, analyser la pertinence générale du projet, l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le participant, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, la qualification du ou des investigateurs, la protection des participants, les modalités d'information des personnes se prêtant à la recherche, ainsi que les modalités de recueil du consentement.

En cas d'avis favorable du CCPPRB, c'est au promoteur de le faire connaître à l'autorité administrative compétente (c'est à dire l'AFSSAPS ou le ministre chargé de la santé selon les cas). Un avis favorable peut être émis sous réserve de transmission d'informations complémentaires par l'investigateur. Le CCPPRB pourra alors maintenir ou modifier son avis.

Dans les cas d'un avis défavorable, le CCPPRB transmet directement cet avis à l'autorité administrative compétente, qui décidera ou non de la réalisation de l'essai.

Les premiers comités ont été mis en place en 1991. Actuellement il en existe 47. Les CCPPRB sont composés de 12 membres titulaires et autant de suppléants comprenant : médecins spécialistes et généralistes, pharmaciens, infirmiers, psychologues, une personne qualifiée en questions d'éthique, une personne qualifiée dans le domaine social, une autre dans le domaine juridique. Deux principes fondamentaux ressortent au niveau de ces comités, leur indépendance et la diversité de leurs compétences.

Enfin, **le titre quatrième** traite du classement des recherches en deux catégories : avec ou sans bénéfice individuel direct.

Dans les recherches avec bénéfice individuel direct (BID), un bénéfice immédiat ou à court terme est escompté pour les participants. Tandis que dans les recherches sans bénéfice individuel direct (SBID) qui portent sur des personnes volontaires, malades ou saines (la loi ne fait pas de distinction entre les deux), on sait que ces dernières ne tireront pas de bénéfice personnel immédiat.

Des règles spécifiques s'appliquent selon qu'il y a ou non un bénéfice direct attendu pour la personne qui consent à la recherche. Pour les recherches SBID, des mesures de protection supplémentaires existent. En effet, elles ne peuvent être réalisées que dans des lieux agréés par l'AFSSAPS ou par le ministre chargé de la santé.

La loi Huriet-Sérusclat a été revue au moment des lois de bioéthique de 1994 mais n'a pas subi de modifications majeures.

III.2.1.2. L'évolution de la loi Huriet : la Directive européenne 2001

Une Directive européenne, Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 Dictionnaire Permanent, vient préciser les règles de bonnes pratiques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Or, la pharmacogénomique étant étroitement liée au développement des médicaments, on peut s'attendre à ce que cette Directive vienne encadrer les procédures d'encadrement des recherches en pharmacogénomique. Cette Directive doit être adaptée et publiée avant mai 2003 et entrer en application au plus tard en mai 2004⁸³.

Cette Directive est largement inspirée de la loi Huriet et ne devrait pas entraîner de modifications majeures au niveau du droit interne français.

⁸³ Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001. Dictionnaire permanent, Bioéthique et biotechnologies, bulletin 103, juin 2001, p 7514-7519.

Parmi les grands points, elle aborde la protection des personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement légal (enfants et personnes majeures incapables de donner leur consentement) pour participer à des essais cliniques. Il incombe aux Etats membres de fixer des règles à cet effet.

En ce qui concerne l'assurance, la Directive 2001 précise dans l'article 3 qu'un essai clinique ne peut être entrepris que si notamment il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur. Mais Bruxelles laisse à chaque Etat Membre la liberté de prévoir ou non une obligation d'assurance et d'en fixer les modalités. Aujourd'hui les pays de la Communauté européenne qui ont une obligation d'assurance sont l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la France, la Grèce, l'Italie, les Pays Bas et le Portugal, soit huit pays sur quinze. Dans les autres Etats Membres, à savoir la Belgique, le Danemark, la Finlande, la Grande Bretagne, l'Irlande, le Luxembourg et la Suède il n'y a pas d'obligation d'assurance.

III.2.2. Les banques biologiques

La pharmacogénomique pose de nouvelles questions en terme de propriété des éléments du corps humain et en terme de propriété de la banque d'échantillons biologiques humains.

III.2.2.1. Les lois de bioéthique

Les lois dites de bioéthique, ont été adoptées en juillet 1994. Elles correspondent aux deux lois du 29 juillet auxquelles sont associées :

- 1) la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988, modifiée en 1994,
- 2) la loi du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi du 6 janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. L'ensemble des quatre textes détermine le cadre dans lequel s'inscrit tous les aspects de la bioéthique. Ce dispositif législatif fait de la France un pays de référence dans le domaine.

Les grands principes des lois de bioéthique sont la primauté et la dignité de la personne humaine dès le commencement de sa vie, l'inviolabilité du corps humain, le respect de son intégrité, la non-commercialisation, non brevetabilité du corps humain et de ses éléments, et l'intégrité de l'espèce humaine.

Le génome humain définit l'appartenance à l'espèce, il donne le caractère unique de l'individu et demeure l'élément du corps le plus privé et le plus partagé.

La loi 94-548 du 1^{er} juillet 1994⁸⁴, modifiant la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978 qui précisait que l'informatique « ne doit porter atteinte ni à l'identité de l'individu, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques » et reconnaissait aux personnes le droit d'accéder aux données nominatives les concernant, ainsi que le droit de les rectifier ou de les faire effacer.

Cette loi traite des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et rend possible la dérogation au principe du secret médical lorsque les données sont informatisées (art. 40-3). Cette loi impose que pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement des données, qu'un « comité consultatif sur le traitement de l'information en

⁸⁴ France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative aux traitements des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. JO République française, 2 juillet 1994 : 9559-9560.

matière de recherche dans le domaine de la santé », institué auprès du ministère de la recherche, émette un avis sur la méthodologie de l'étude et sur la nécessité du recours à des données nominatives, qui doivent être codées. La recherche est ensuite soumise à l'autorisation de la CNIL. Dans le consentement est figuré ce droit d'accès.

Les deux lois du 29 juillet 1994⁸⁵

La Loi n°94-653 du 29 juillet 1994, relative au respect du corps humain concerne l'inviolabilité du corps humain et rend obligatoire le consentement sauf exceptions. Elle concerne également la non-commercialisation du corps humain : le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial. Enfin, elle légifère l'anonymat des dons.

La deuxième loi, la Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 est relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Ces deux lois traitent du statut du corps humain. La première pose le principe de l'interdiction de toute atteinte à la personne et la seconde encadre l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

La révision des lois de bioéthique : état du projet de loi sur la bioéthique

Un grand principe des lois de bioéthique de 1994 est leur évolution au cours du temps liée aux avancées rapides du domaine scientifique. L'Assemblée Nationale a adopté le 22 janvier 2002 le projet de loi relatif à la bioéthique. Ce texte ira en lecture au Sénat et reviendra à l'Assemblée pour son adoption finale prévue en début d'année 2003.

Jean-François Mattei, ministre de la Santé, a présenté le 12 décembre 2002 en Conseil des ministres, ses orientations pour la révision des lois de bioéthique de 1994. Le gouvernement a décidé de poursuivre la discussion du projet de loi qui a été présenté avec retard en janvier 2002, à l'issue d'un important travail de consultation.

Etant donné le caractère consensuel de ce projet, le texte sera conservé mais le gouvernement souhaite améliorer certaines dispositions et mieux encadrer certaines pratiques afin de garantir leur qualité et leur innocuité.

Il s'agit notamment de remédier à la pénurie de greffons en rendant plus efficace le système actuel régissant les dons d'organes, de définir les conditions strictes d'une ouverture de la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires et de garantir l'accès de tous à la connaissance, au bénéfice de la recherche et des nombreuses applications escomptées dans le domaine de la santé.

La Commission des Affaires sociales du Sénat a adopté le 16 janvier 2003 le rapport du sénateur Francis Giraud sur le projet de loi relatif à la bioéthique. La Commission a procédé à des modifications substantielles non dénuées d'intérêts pour les industriels du médicament. Celles-ci sont au nombre de trois. Premièrement, l'interdiction du principe de la recherche sur l'embryon humain est affirmée. Toutefois, par dérogation et pour une durée limitée à cinq ans, des recherches pourraient être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires dans un cadre strictement défini. Deuxièmement, la création d'embryons à des

⁸⁵ France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. JO République Française, 30 juillet 1994 : 11056-11059.

France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. JO République Française, 30 juillet 1994 : 11060-11068.

fins de recherche est interdite. La Commission a notamment supprimé la possibilité, qu'offrait l'Assemblée nationale, d'évaluation de nouvelles techniques d'assistance médicale à la procréation préalablement à leur mise en œuvre. Troisièmement, le clonage reproductif mais aussi thérapeutique- de par les dérives que ce dernier pourrait engendrer- seraient clairement proscrits. En effet, le rapport demande de proscrire clairement, non seulement le clonage reproductif, mais aussi le clonage thérapeutique, et affirme l'interdiction de principe de toute recherche sur les embryons humains. Il propose également la mise en place d'une Agence de biomédecine composée de cinq départements (médicament, dispositifs médicaux, sang, organes, cellules) ainsi que la transformation du « Haut Conseil » prévu par l'Assemblée nationale en Conseil d'orientation médicale et scientifique par lequel devraient passer tous les protocoles de recherche sur les embryons surnuméraires pour être validés. Le texte du projet de loi doit être examiné par le Sénat les 28, 29 et 30 janvier 2003.

III.2.2.2. Stockage des échantillons biologiques

Les échantillons biologiques peuvent être issus de tissus solides, du sang, de la salive ou tout autre tissu ou fluide contenant des cellules nucléées.

Lors de l'élaboration des lois de bioéthique en 1994, il était difficile d'imaginer le développement que prendraient par la suite les banques d'ADN. Ce n'est qu'en 1996, suite au rapport Louisot sur la protection intellectuelle des résultats de recherches sur le génome humain et les banques⁸⁶, que la loi du 28 mai (96-452) définit les collections et la nécessité de leur déclaration à une autorité administrative. Les collections d'échantillons biologiques humains sont aussi appelées biothèques ou biobanques. La loi ne définit formellement que celles se rapportant à des recherches en génétique : « *une collection désigne la réunion, à des fins de recherche génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.* » (Article L. 1131-4 du nouveau code de la santé publique.)

Une première distinction est faite entre les banques constituées à des fins thérapeutiques et celles qui le sont à des fins de recherches scientifiques. La deuxième distinction concerne les banques d'ADN (ou biothèques ou collections d'échantillons biologiques humains), et les autres banques de tissus et de cellules d'origine humaine. Chacun de ces deux types de banques obéit à des régimes juridiques différents.

Ceci pose des difficultés dans la pratique. En effet, la constitution des biothèques se pose parfois à la frontière de la recherche clinique et de l'acte médical. Quand un échantillon biologique humain (ADN extrait, cellules, tissus, liquides biologiques) est prélevé dans le cadre d'un protocole de recherche, la loi Huriet (avec soumission à un CCPPRB) complétée des lois de bioéthique entre en vigueur. Un flou existe, en revanche, dans le cas d'un prélèvement pratiqué à l'occasion de soins médicaux et de réutilisation d'échantillons déjà stockés.

⁸⁶ Rapport Louisot (1994) sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain, les banques de cellules et de données de l'ADN. Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie. Paris, Editions législatives 12 : 9692-9695.

**Textes réglementaires principaux, rapport et avis concernant les activités liées
aux collections d'échantillons humains – France**
(D'après Dubreuil et al.⁸⁷)

<p>Loi dite « Huriet-Sérusclat, JO du 22 décembre 1988 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales modifiant le code de la santé publique. 	<p>http:// www.cnrs.fr/SDV/loibio.html</p>
<p>Lois dites de « bioéthique », JO du 30 juillet 1994 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain Loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal 	<p>http:// www.cnrs.fr/SDV/loirespectcorps.html http://www.cnrs.fr/SDV/loidoncorps.html</p>
<p>Articles R 673-10-1 à 10-15 du code de la santé publique organisant la sécurité et les conditions des échanges biologiques Décret 2000-156 du 23 février 2000 relatif à l'importation et à l'exportation d'organes, de tissus et de cellules du corps humain, à l'exception des gamètes, et de produits de thérapies génique et cellulaire JO du 27 février 2000</p>	<p>http://www.legifrance.gouv.fr</p>
<p>Article L 1131.4 du code de la santé publique modifié, définit les collections et prévoit leur déclaration à l'autorité administrative.</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JO des 29 mai et 6 juillet 1996 	<p>http://www.legifrance.gouv.fr</p>
<p>Loi dite « informatique » et liberté » 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 1994 chap.V bis, JO du 2 juillet 1994</p> <ul style="list-style-type: none"> Loi 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés 	<p>http://www.cnil.fr</p>
<p>Rapport A. Claeys et C. Huriet sur les lois de bioéthique. Assemblée nationale n°1407. Sénat n°232, 22 février 1999. Rapport sur l'application de la loi sur du 29 juillet 1994 relative au don et l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal</p>	<p>http://www.assemblee-nationale.fr/2/oecst/ bioethique/r1407-01.htm</p>
<p>Rapport du Conseil d'État remis au Premier ministre le 25 novembre 1999</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapport en vue de leur révision. Les lois de bioéthique cinq ans après 	<p>http://ww.ladocfrançaise.gouv.fr/</p>
<p>Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)</p> <ul style="list-style-type: none"> Avis n°025 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et étude de population 24 juin 1991 Avis n°046 sur génétique et médecine : de la prédiction à la prévention, 30 octobre 1995 Avis n°058 sur le consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 12 juin 1998 Avis n°060 sur le réexamen des lois de bioéthique : problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine. 25 juin 1998 	<p>http://www.ccne-ethique.org/</p>

⁸⁷ Dubreuil C., Duchier J., Cambon-Thomsen A. Médecins, chercheurs et patients face aux banques d'échantillons biologiques humains. La revue du praticien 2001; 51 : 469-472.

Ce tableau, issu d'un article de Dubreuil et al. résume l'ensemble des réglementations et textes qui définissent les procédures concernant les échantillons biologiques humains. De légères modifications y ont été apportées en fonction de l'actualité.

Les biobanques présentent un intérêt scientifique et économique majeur pour le développement de la pharmacogénomique, mais soulèvent de nombreuses questions éthiques et juridiques.

De nombreuses déclarations définissent le champ du consentement afin d'assurer aux individus qui donnent des échantillons biologiques, l'opportunité de prendre une décision en connaissance de cause en prenant conscience des utilisations éventuelles de leur échantillon.

Ces déclarations de principes tentent de faire comprendre que le respect des droits de chaque individu et le respect de la dignité humaine constituent les fondations légales et éthiques et excluent la possibilité pour les tissus humains et les cellules de devenir des objets de commerce (Knoppers et al 1998).

Le cadre législatif de la mise en banque des échantillons biologiques regroupe plusieurs lois :

- la loi Huriet, qui donne pour le domaine de la recherche une description détaillée de l'information à donner à l'individu afin que ce dernier donne un consentement « éclairé »,
- la loi 94-548, dont l'objectif est de donner une base légale au développement d'études épidémiologiques,
- la loi 94-653, qui modifie le Code Civil en introduisant les notions du droit fondamental de respect du corps humain, la nécessité thérapeutique comme la seule acceptable raison de porter atteinte à l'intégrité du corps humain, seulement dans le cas de l'obtention du consentement de l'individu,
- la loi 94-654, qui inclut les principes applicables au don et à l'utilisation des produits du corps humain. L'article L. 145-15 statue que l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par les empreintes génétiques ne peuvent être entrepris que pour des buts médicaux ou de recherche scientifique après avoir obtenu le consentement de la personne. De plus, les analyses cytogénétiques et biologiques doivent être conduites dans des établissements habilités.

Aussi complet soit-il, ce système législatif ne s'attache à aucun moment spécifiquement aux conditions de constitution et d'utilisation des collections d'échantillons génétiques. Les trois lois de bioéthique ne traitant pas la question de la recherche en génétique, il a fallu attendre 1996 pour que soit ajoutées dans la loi 94-654 des dispositions concernant « les collections d'échantillons génétiques humains. » La création de ces collections ne peut s'effectuer qu'après « déclaration à l'autorité administrative compétente », qui n'a pas encore été définie à ce jour et qui est supposée « s'assurer que les conditions de constitution, de conservation et d'exploitation de la collection présentent les garanties suffisantes pour assurer le bon usage, la sécurité et la confidentialité des données recueillies. » Puis, en 1998, un second texte précise que la cession de prélèvements ne peut se faire « qu'à un autre organisme ayant lui-même déclaré des activités similaires... »

Dans le cadre du **réexamen par le Parlement des lois de bioéthique** de 1994, prévu par l'article 21 de la loi 94-654, les points à discuter quant au stockage et à l'utilisation d'échantillons biologiques seront les suivants :

- Un consentement libre, exprès et éclairé à donner aux patients dont on prélève un échantillon biologique en vue d'une étude génétique. Revoir l'information à donner sur les conditions de stockage et d'utilisation des échantillons.

- Les investigateurs de la recherche utilisant des échantillons biologiques doivent informer les participants du devenir des échantillons une fois l'étude terminée.
- Si une nouvelle recherche, différente de celle pour laquelle le participant a consenti, est prévue et utilise des échantillons codés ou nominatifs, alors un nouveau formulaire de consentement doit être présenté au participant.
- Dans le cas où les investigateurs du projet de recherche abandonneraient le projet, ils sont tenus d'en informer les participants.
- Les chercheurs travaillant sur les échantillons biologiques humains doivent s'assurer que les intérêts du participant sont protégés.
- Les échantillons des individus et les collections d'échantillons ne peuvent pas être achetées, vendues ou brevetées.
- L'investigateur d'une recherche nécessitant une collection d'échantillons biologiques doit obtenir l'accord des autorités compétentes.
- Les collections peuvent être gérées par des organisations nationales ou internationales, sur la base du respect des principes éthiques.

De plus, deux projets en cours, financés par la Commission européenne, traitent les questions des pratiques et des enjeux liés aux collections. Le premier est le projet EUROGAPP (coordonné par l'Inserm à Villejuif) dont le but en ce qui concerne les banques d'ADN est de formuler la position des milieux scientifiques et médicaux concernés et de préciser les enjeux sociaux, éthiques et légaux. Le second projet EUROGENBANK, (banques de matériel génétique et de données en Europe : problèmes légaux, éthiques et économiques), a pour objectif d'examiner dans 9 pays, sur les plans éthique, juridique et économique, les conditions de constitution et de fonctionnement des différents types de collections et de données génétiques.

III.2.2.3. Les tests génétiques

Le décret 2000-570 du 23 juin 2000 fixe les conditions de prescription et de mise en place des études des caractéristiques génétiques d'une personne pour un but médical. Il fixe, les conditions de prescription, celles de l'obtention de l'accord des autorités compétentes pour les cliniciens et les laboratoires et les conditions de la divulgation des résultats, celles de la protection du dossier médical, et l'accord de la Commission nationale consultative.

III.2.3. Les données informatiques

La loi informatique et Liberté et la CNIL

La loi du 6 janvier 1978 (78-17) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés est une loi qui concerne tous les traitements automatisés d'informations nominatives.

Elle a été complétée en ce qui concerne la santé par une loi de juillet 1994 (94-548) sur les « traitements automatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé » et plus récemment par une loi du 27 juillet 1999 (99-641).

Il s'agit d'une loi technique qui met en place une réglementation de contrôle des traitements informatiques de données nominatives dans trois directions :

- La création d'un organe chargé de veiller à ce que les traitements automatisés d'informations nominatives soient conformes aux dispositions légales : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

- L'assujettissement à diverses formalités des opérations qui entrent dans un processus de traitement.
- L'institution d'un droit d'accès de toute personne aux informations nominatives la concernant.

Par données nominatives, on entend des données décrivant une personne parfaitement identifiée. Tout fichier contenant des informations nominatives (médicales ou non médicales) doit être déclaré à la CNIL. Les données indirectement nominatives peuvent également faire l'objet d'une déclaration. Il doit être spécifié les objectifs exacts de la banque de données, l'organisme conservant les données, le ou les organismes producteurs des données, l'organisme contrôlant le droit d'accès, les principales fonctions de la banque, les mesures utilisées pour protéger les informations, les catégories d'informations traitées et les différents utilisateurs, l'utilisation éventuelle du Répertoire national d'identification, finalement toute connexion ou intention de connexion avec d'autres banques de données.

Le secret professionnel est régi par la loi informatique, fichiers et libertés, le Code de déontologie médicale et le Code de la Santé Publique. Selon la loi informatique, fichiers et libertés, chaque personne (et donc tout patient) doit être informée de la constitution d'un dossier informatisé contenant des informations personnelles et donner son consentement explicite. Tout individu doit également être prévenu du contenu des informations qui le concernent directement et a le droit de s'opposer à tel enregistrement ou d'obtenir les corrections jugées nécessaires.

Le recueil de matériel biologique, couplé au recueil de l'information phénotypique est préalable à toute recherche en génétique. Les échantillons biologiques sont associés à des fichiers (éventuellement informatisés), contenant des données nominatives, anonymes ou codées. Les données sont constituées d'informations sur l'origine des donneurs, leur filiation, ainsi que des données cliniques et biologiques. Ces informations sont indispensables à l'exploitation de la collection.

Du fait de leur gestion informatisée, les collections d'échantillons biologiques relèvent donc de la loi dite « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, qui garantit pour toute personne le droit de s'opposer au recueil d'informations nominatives la concernant ou d'accéder et de rectifier librement les données la concernant. En effet, ces données sont cryptées mais il est possible de retrouver l'identité du donneur. Ainsi, la CNIL s'assure que la sécurité des données est garantie.

La CNIL est une autorité administrative indépendante. Elle est composée de 17 membres. Les différentes missions de la CNIL sont de :

- [Recenser les fichiers](#) : en enregistrant les demandes d'avis du secteur public et les déclarations du secteur privé, en tenant à jour et en mettant à disposition du public le « fichier des fichiers. »
- [Contrôler](#) : elle peut charger ses membres ou des experts d'effectuer des vérifications sur place en ce qui concerne les traitements et veiller à ce que l'exercice du droit d'accès reconnu par la loi ne soit pas entravé.
- [Réglementer](#) : elle établit des normes simplifiées pour que les traitements les plus courants et les moins dangereux pour les libertés fassent l'objet de formalités allégées.
- [Garantir le droit d'accès](#) : il y a des droits d'accès indirects à certains fichiers comme par exemple celui des Renseignements Généraux.
- [Instruire des plaintes](#) : souvent cela se finit en concertation entre les deux parties concernées par l'affaire en vue d'un règlement à l'amiable.

- **Informer** : elle renseigne les personnes de leurs droits et obligations. Elle conseille les personnes qui lui demandent de l'aide, des informations. Elle propose des mesures législatives ou réglementaires qui lui paraissent importantes au gouvernement. Enfin, elle tient à la disposition du public ses décisions et recommandations qu'elle doit publier tous les ans dans un rapport.

III.3. Questions fondamentales soulevées par les pratiques

La validation des recherches en pharmacogénomique constitue une étape indispensable avant son introduction en pratique clinique.

III.3.1. Enjeux éthiques et médico-légaux au niveau de la recherche en pharmacogénomique

III.3.1.1. Le recrutement et la sélection des sujets en recherche : légitimité du génotypage comme critère de sélection ?

Lors des essais cliniques, la sélection des sujets soulève des considérations éthiques sur les critères d'éligibilité de ces derniers. La question cruciale posée par l'utilisation actuelle et future du génotypage dans les essais cliniques est : Est-il justifiable de sélectionner un groupe spécifique d'individus pour un protocole de recherche en se basant sur leur génotype ?

En effet, un des arguments serait de dire que le génotypage, en assignant un individu à un certain groupe de traitement ou en sélectionnant un individu pour un essai clinique spécifique, est simplement un autre critère d'éligibilité⁸⁸.

Quoiqu'il en soit, étant donné le niveau actuel des connaissances, la stratification ou la classification basée sur le génotype des sujets devrait conduire à une représentativité injuste dans les essais et possiblement à un manque de bénéfices de participation. De plus, le fait de génotyper pour la réponse à un traitement dans un essai clinique risque de provoquer une diminution des sujets inclus, ce qui peut affecter la validité de l'étude et son application à la pratique clinique.

Comme nous venons de le voir, l'utilisation potentielle du génotypage afin de stratifier les sujets pour un essai clinique constitue un challenge pour notre compréhension actuelle du design des recherches cliniques.

III.3.1.2. La recherche en pharmacogénomique sur les familles et les populations

Des études génétiques sur de grands nombres d'individus seront nécessaires pour démontrer les liens entre une susceptibilité à une pathologie ou la réponse à un traitement et une variation génétique. Nous avons besoin de la génétique des populations dans le développement des connaissances de la génomique, non seulement pour la pharmacogénétique, mais aussi pour tenter de répondre aux questions que pose la distribution des facteurs génétiques des maladies.

C'est pourquoi de nombreux auteurs et compagnies de biotechnologies, énoncent que l'utilisation clinique potentielle de la pharmacogénomique repose sur la possibilité, pour les chercheurs, de collecter des données génétiques sur un grand nombre de participants lors d'essais cliniques réalisés à grande échelle. Ainsi, la société de biotechnologie, Genset (Paris,

⁸⁸ Cf. précité Note 77

France), collecte des échantillons d'ADN provenant d'Afrique du Nord pour rechercher les maladies liées aux populations habitant dans ces régions⁸⁹. Un autre exemple est celui de la société deCODE Genetics (Reykjavik, Islande) qui en collaboration avec Hoffmann-La Roche (Basel, Suisse) utilisent l'ADN de la population d'Islande pour étudier 12 maladies neurologiques, cardiovasculaires et métaboliques courantes, comme la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer.

Il est certain que cette approche présente des avantages avec une meilleure compréhension des mécanismes de réponse au médicament au sein d'une population et une amélioration de l'efficacité thérapeutique. De plus, la pharmacogénomique des populations permet l'adoption de programmes de dépistage de santé publique comme par exemple celui de la phénylcétonurie néonatale.

Cependant, bien que l'information génétique soit de par sa nature personnelle, elle est aussi familiale. Ceci implique des risques potentiels au niveau de la discrimination et du non-respect de la vie privée des participants. Ainsi, malgré l'utilité certaine de la recherche en pharmacogénomique sur des familles et populations, ces études engendrent de nombreux enjeux éthiques quant à la signification dynamique et sociale de la famille⁹⁰. Le fait de recruter et d'inclure des familles entières dans des études pharmacogénomiques change la relation traditionnelle entre les professionnels de santé et les patients basée sur le respect de la vie privée, la confidentialité et la bienfaisance.

L'étude de facteurs génétiques des maladies dans des populations exige la consultation et la communication avec le public et les communautés d'intérêt, pour le recrutement des participants aux recherches d'épidémiologie génétique ou aux études de distribution des variations génétiques.

Les recherches pharmacogénomiques sur des populations concernent souvent des communautés ethniques, comme les juifs ashkénazes, et il est fondamental que les scientifiques, les éthiciens, les avocats et les législateurs développent, en collaboration avec les membres des communautés ethniques, des moyens de protection contre une potentielle discrimination ou un risque de stigmatisation.

Un autre exemple de recherche sur des communautés ethniques est celui du Projet de diversité humaine (PDH), dont la méthodologie initiale prévoyait de recueillir de l'ADN provenant de populations indigènes en voie de disparition. Ce projet a notamment attiré l'attention sur le problème des consultations communautaires et sur l'obtention du consentement de ces populations, sans parler de la stigmatisation possible de ces communautés.

On distingue différentes catégories de recherches sur des populations⁹¹ :

- Des associations d'études à partir d'échantillons provenant de grands groupes de population d'origines ethniques variées, afin d'identifier des sites de variations génétiques associées à des risques de développer certaines pathologies. Ces études nécessitent l'accès aux données cliniques de chaque individu et aux échantillons d'ADN.

⁸⁹ Cf. précité Note 16

⁹⁰ Knoppers B.M. Towards a reconstruction of the « genetic family » : new principles ? Int. Digest. Health. Legisl., 1998; 49 : 241-253.

⁹¹ Clarke A., English V., Harris H., Wells F. Ethical considerations. International Journal of Pharmaceutical Medicine, 2001; 15 : 89-94.

- Des études génétiques sur des populations isolées, communautés insulaires qui sont susceptibles d'être relativement uniformes et moins susceptibles de souffrir des effets des variations génétiques. Les facteurs environnementaux seront sujets à moins de variation que dans les populations mélangées. Ainsi, la variation génétique associée à une pathologie sera la composante génétique la plus probable qui influence la susceptibilité à une pathologie donnée dans cette population, ou qui sera du moins la plus proche étiologiquement de la variation sur la séquence d'ADN. Ces études offrent les meilleures opportunités pour identifier de nouvelles protéines impliquées dans des voies importantes de la pathogenèse de la maladie. Les résultats issus de telles études peuvent conduire à l'identification de nouvelles cibles potentielles pour des traitements. D'un autre côté, les corrélations identifiées entre une susceptibilité génétique à une maladie et des sites de variations génétiques ne seront probablement pas applicables à des populations plus hétérogènes.
- La collecte d'échantillons biologiques sur un groupe de patients affectés de pathologies données peut s'avérer très utile. En effet, des comparaisons avec un échantillon contrôle ou une population de référence, peuvent être utiles pour identifier une variation génétique liée à une susceptibilité de maladie. De tels groupes de patients seront très utiles lors d'essais cliniques pour de nouveaux composés thérapeutiques. Cependant la composante génétique qui contribue à la variation responsable de la susceptibilité à une pathologie risque d'empiéter sur celle qui contribue à la réponse au traitement.

Quoiqu'il en soit, les deux types d'études seront nécessaires car certains des facteurs génétiques pertinents sont vraisemblablement différents.

Par ailleurs, les études génétiques sur les populations sont indispensables pour déterminer les variations alléliques normales du génome afin de trouver non plus des gènes, mais la localisation la plus précise des mutations des gènes. En effet, la pharmacogénomique a pour but de mieux comprendre la réaction médicamenteuse individuelle et la susceptibilité génétique, qui ne peut être mesurée qu'après analyse des variations génétiques normales.

Les problèmes fondamentaux qui se posent au niveau des recherches sur les populations sont le manque d'information donné sur la recherche, parfois même l'absence de formulaire de consentement. Considère-t-on les individus comme étant trop ignorants dans ce domaine pour ne pas prendre la peine de leur expliquer le but de la recherche ?

La question du consentement éclairé lorsqu'il s'agit de populations ou de communautés est beaucoup plus complexe qu'une décision individuelle d'un participant. Hormis les consentements individuels, en faut-il un autre au niveau des populations ? Qui peut donner ce consentement ?

La génétique des populations pose aussi le problème des banques de données génétiques et de matériel biologique (y compris l'ADN).

Au niveau des populations, il se pose aussi la question de commercialisation des résultats de la recherche en génétique qui peut être discutée dans le cadre de contribution au bien-être des communautés en terme de partage des bénéfices. La notion de partage des bénéfices ne concerne pas seulement des bénéfices matériels comme des pourcentages sur les profits de brevets ou licences obtenus à partir des découvertes faites dans une population ou une communauté, mais aussi l'amélioration des services de santé, la formation professionnelle, le transfert de technologie ou l'accès aux traitements et médicaments issus de cette recherche.

Quoiqu'il en soit, il est fondamental que les bénéfices que peuvent tirer les populations de ces recherches soient supérieurs aux risques encourus.

III.3.1.3. Questions éthiques au niveau de la confidentialité des données liées aux échantillons biologiques des participants

L'utilisation d'échantillons complètement anonymisés simplifierait beaucoup les procédures de consentement en recherche pharmacogénomique mais le fait d'anonymiser complètement restreindrait les gains potentiels de la recherche, à la fois pour les chercheurs et pour les participants. La collecte continue des données cliniques des participants n'est pas possible dans le cas d'une anonymisation complète des données mais peut néanmoins être d'une grande valeur, particulièrement dans les études de réponses aux traitements⁹². De plus, il peut être acceptable et aussi souhaitable pour les participants de pouvoir recevoir des informations quant à leur profil génétique si des résultats clairs et pertinents ressortent des recherches. Ceci n'est pas possible en cas d'anonymisation totale des données. Cependant il existe d'autres moyens pour assurer la confidentialité des données nominatives. Le codage des données relatives aux échantillons mis en banque permet la protection des données génétiques de recherche des participants quoique des gardes fous doivent être mis en place pour prévenir un décodage ou des accès non-autorisés.

L'information quant à la protection des données lors de la recherche doit être donnée au participant dès le début. Ainsi on distinguera différentes catégories de consentement selon que l'on utilisera, (1) une complète anonymisation des données, (2) un cryptage ou codage, (3) ou des données nominatives avec retour d'information pour le participant.

1) Anonymisation des données et des échantillons biologiques humains

Dans le cas d'échantillons rendus anonymes, les participants sont informés du fait que leur échantillon d'ADN sera complètement anonymisé avant de passer dans les mains des chercheurs. Une fois l'anonymisation des données réalisée, aucune information spécifique et relative à un individu ne pourra être trouvée ni donnée à l'issue des recherches. Ainsi, aucune information clinique future sur la progression de la maladie ou la réponse à un traitement d'un individu ne pourra être corrélée avec des résultats de génétique moléculaire. La seule information clinique qui peut être associée à l'échantillon est qu'il est disponible à entrer dans la recherche. En outre, et pour la même raison, un participant à la recherche ne peut pas se retirer de l'étude une fois l'anonymisation effectuée.

2) Cryptage et codage

L'utilisation d'échantillons codés et sécurisés permet de protéger l'identité d'un individu par un cryptage et par un accès limité à la base de donnée. Toutefois, il peut exister des failles à ce système de sécurité. Le fait de maintenir un lien entre l'échantillon d'ADN analysé et l'identité de chaque individu participant à la recherche, signifie que l'information clinique relative à l'individu peut être mise à jour et que les participants peuvent se retirer de la recherche à n'importe quel moment. Bien qu'il soit possible en pratique de transmettre les informations cliniques, relatives à un participant, à un clinicien ou au participant, ceci n'est pas permis.

⁹² Cf. précité Note 91

Dans ces deux approches (1) et (2) de protection des données, il existe réellement un problème si la recherche apporte des résultats cliniques importants pour le patient. Comment les patients peuvent-ils tirer des bénéfices de telles recherches ? Comment les chercheurs peuvent-ils garder des informations sur le profil génétique des individus si ces connaissances sont utiles pour le patient ? Une des réponses à ces questions est l'obligation des chercheurs de publier les résultats de leurs études, ils permettent ainsi de tenir les participants informés des avancées de la recherche et non de leurs résultats personnels.

Toutefois, et dans le cas particulier de la recherche en pharmacogénétique, il est important de rappeler que les résultats sont « prédictifs » et sont moins susceptibles d'apparaître que lors de maladies mendéliennes.

D'un autre côté ces deux types de recherches emploient des méthodes de codage et assurent donc au maximum la confidentialité des données des participants à la recherche afin de les protéger de toute discrimination (assureurs, employeurs...)

Lors de recherches pharmacogénomiques sur des populations La question se situe autour du choix entre l'anonymisation avec son incapacité de suivi, et le codage simple ou double avec une possibilité de recontact. Les deux approches comprennent des avantages et des inconvénients. L'avantage de l'anonymisation est que l'on ne pourra plus retrouver ou retracer les participants en protégeant ainsi leur vie privée. Néanmoins, il y a des inconvénients scientifiques, car l'utilité à long terme est diminuée dans la mesure où les données cliniques ne peuvent pas accompagner l'échantillon, et aussi des inconvénients personnels car le suivi des participants ou des patients devient impossible.

Le double codage permet d'éviter ces obstacles avec une mise à jour continue protégeant l'individu concerné, mais les chercheurs contrairement aux cliniciens ne pourront pas identifier la source ou la personne.

Ainsi, il est fondamental de réfléchir au caractère approprié des méthodes de protection (anonyme versus codé) en rapport avec la finalité et les besoins cliniques des projets de recherche. Cela signifie que l'approche de base en génétique des populations doit rester anonyme, contrairement aux études de maladies ou phénotypiques effectuées pour l'identification des gènes majeurs ou de susceptibilité et celles analysant les réponses aux médicaments.

3) Données nominatives et accès du patient à l'information

L'utilisation de données nominatives associées aux échantillons biologiques induit la transmission des résultats aux cliniciens et aux participants à la recherche.

Cette catégorie de protection des données est appropriée lorsque des individus réalisent un test génétique en raison de leur histoire médicale personnelle dans laquelle on suspecte une mutation génétique spécifique comme étant un facteur important dans la pathogenèse de la maladie ou dans le choix d'un traitement.

Ces conditions s'appliquent uniquement dans les cas où des questions se posent pour tester une hypothèse, ce ne sera pas le cas pour les études génétiques de population.

Le recrutement des participants pour une recherche en pharmacogénétique utilisera le plus souvent l'anonymisation ou le codage des échantillons et des données, bien que dans certaines circonstances il puisse être opportun de prévoir un engagement préalable à donner les résultats au participant à la recherche et à son médecin. Même lorsque cette situation est adaptée, le recrutement des participants est soumis à certaines conditions :

- sera donné au participant le droit au respect de la confidentialité et de sa vie privée, dû à tout patient dans tout système de santé,
- une mise en garde du participant quant au fait que les résultats seront donnés par un laboratoire de recherche, qui n'est pas soumis aux mêmes systèmes d'assurance qualité que les laboratoires diagnostics et n'ont donc pas la même responsabilité médico-légale en terme d'interprétation des résultats des tests,
- si le participant souhaite connaître ses résultats, il lui sera proposé une consultation de conseil génétique afin d'être informé sur les implications possibles du test sur sa santé, sa vie privée, les membres de sa famille, les conséquences sociales dont la possible discrimination par les compagnies d'assurances et les employeurs.

L'European Society of Human Genetics (ESHG) a constitué un document destiné à formuler un aperçu professionnel et scientifique des conséquences sociales, éthiques et légales de stockage de données et de la mise en banque d'échantillons d'ADN humain dans les secteurs privés et publics en Europe⁹³.

Qu'il s'agisse d'études rétrospectives ou prospectives sur l'ADN, l'American Society of Human Genetics définit quatre types d'identification qui peuvent être utilisés lors de la collecte des échantillons :

- **Anonyme** : les échantillons biologiques ont été stockés sans aucun identifiant et le lien avec leur source est impossible.
- **Anonymisé** : A l'origine les échantillons biologiques étaient identifiables mais ont été irréversiblement détachés de tout identifiant, rendant le lien avec leurs sources impossible.
- **Codé** : les échantillons biologiques sont non identifiables pour le projet de recherche, mais le lien avec la source existe par l'intermédiaire d'un code. Le décodage ne pouvant être effectué que par un membre de l'équipe de recherche.
- **Nominatif** : les échantillons biologiques sont liés aux données nominatives du patient et sont donc accessibles par les chercheurs. Le chercheur pourra relier l'information biologique issue de la recherche à l'individu dont l'échantillon biologique est issu.

Le procédé d'identification des échantillons dépend de l'objectif de la recherche. Dans certaines études, il n'est pas nécessaire d'identifier l'individu, dans d'autres c'est indispensable.

De plus, c'est seulement lorsque les données génomiques auront été scientifiquement validées et auront une signification clinique définitive (prévention, reproduction, traitement...), que le codage et le suivi pourront devenir des obligations inhérentes aux protocoles de recherche sur les populations, par le transfert de données aux cliniciens et l'intégration de ces cliniciens dans les protocoles de recherche.

Avec les avancées de la pharmacogénomique, les firmes pharmaceutiques ont développé la mise en banque des échantillons biologiques des participants lors d'essais cliniques, ceci afin d'analyser les bases moléculaires des maladies, comprendre la stratification des différentes pathologies et analyser les réponses aux médicaments ainsi que les dosages et les effets indésirables. Cependant, il est important que l'inclusion dans une banque d'ADN ne soit pas liée à la participation à l'essai clinique. Les deux opérations doivent être menées indépendamment et présenter des procédures et des formulaires de

⁹³ EUROGAPP PROJECT 1999-2000. Data storage and DNA banking for biomedical research : informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. European Society of Human Genetics.

consentement séparés⁹⁴. En outre, pour la durée de l'essai, les résultats cliniques doivent rester liés à l'échantillon codé.

Cependant, lorsque l'essai est terminé, la préservation de l'anonymat des échantillons est probablement la meilleure approche pour l'étude de la variation et de la susceptibilité génétique. Cette approche offre la meilleure protection pour les donateurs qui contribuent à la fabrication de la banque d'ADN, mais l'anonymat pose un certain nombre de problèmes. En effet, dès lors qu'une information clinique importante est obtenue à partir d'une telle recherche, les garde-fous mis en place pour protéger les participants pourraient nuire aux donateurs les plus sensibles aux effets indésirables de certains médicaments.

En d'autres termes, lors des premières étapes d'une étude de pharmacogénomique, les résultats ne peuvent être communiqués au public et à la communauté médicale que de manière générale. Les cliniciens assumeraient ainsi la responsabilité de déterminer lequel de leurs patients pourrait en bénéficier. Les chercheurs pourraient de même informer des résultats généraux tous les participants aux essais préliminaires, leur laissant le soin d'obtenir plus d'information (ou d'être testés s'ils le désirent). Ainsi cette nouvelle discipline, la pharmacogénomique, ayant pour but de proposer une médecine individualisée doit nécessairement passer par une étape initiale de validation au niveau des populations.

III.3.1.4. Accès aux bases de données des génotypes et phénotypes

La plupart de ces bases de données pourront à l'avenir indiquer qui a une maladie ou qui est prédisposé à en développer une. Ceux qui souffrent d'une maladie répondront différemment à un traitement en fonction de leur profil génétique.

L'objectif final de l'industrie pharmaceutique est de permettre la sélection d'un traitement sur la base du profil génétique d'un individu.

En Islande, une immense banque de données a été établie, et une loi votée par le Parlement accorde une licence exclusive de cette banque à une compagnie américaine de biotechnologie appelée deCODE Genetics. De nombreuses critiques ont vu le jour de la part du Comité national de bioéthique et de la Commission de protection des données ainsi que sur la scène internationale, quant aux questions du consentement éclairé et au fait d'accorder une licence à une seule organisation commerciale.

Les enjeux éthiques soulevés par le cas de l'Islande sont la question de l'anonymisation des données qui même avec un cryptage n'est pas adaptée. De plus, certaines bases de données risquent d'être reliées sans nouveau consentement d'où un manque de confidentialité et un risque accru vis à vis des polices d'assurances.

Au fur et à mesure des avancées des connaissances sur le génome humain et de l'influence des gènes sur nos vies, les technologies informatiques ne cessent de se développer afin de permettre le stockage et l'analyse des données génétiques. La création de bases de données génétiques porte d'énormes espoirs en terme de recherche. En effet, ces bases de données peuvent permettre une meilleure compréhension des maladies génétiques.

Un rapport a examiné les questions éthiques, sociales et légales soulevées par la création et l'utilisation de bases de données génétiques⁹⁵. Ce rapport contient des propositions

⁹⁴ Knoppers B.M., Laberge C. Ethique et génome : défi 2000, l'être humain n'est-il qu'une autre sorte d'espèce ? Médecine/sciences 2000; 16 : 64-66.

⁹⁵ Genetic databases. Assessing the benefits and the impact on the human and patient rights. Working group report sept 2001. European Partnership on patient's right and citizen's empowerment. Network of the World Health Organization.

de recommandations internationales pour contrôler la création, l'utilisation et le suivi de ces bases de données, ainsi que leur accès.

De telles bases de données constituent une source riche d'informations, il est donc indispensable que des moyens soient mis en œuvre pour assurer la confidentialité des données afin d'éviter tout mésusage.

III.3.1.5. L'évaluation de la balance bénéfice/risque

Toute recherche clinique, pour être justifiable d'un point de vue éthique, doit être porteuse de bénéfices et doit prévenir ou minimiser les risques éventuels. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est une composante standard des protocoles. Les bénéfices possibles à long terme de la pharmacogénomique sont les suivants : des médicaments adaptés à des groupes définis de patients, une amélioration de l'efficacité thérapeutique, une réduction des effets indésirables, une augmentation de la sécurité et de la tolérance du médicament pendant les essais cliniques.

Aux risques précédemment évoqués, comme l'atteinte à la vie privée du sujet ou la confidentialité des données, viennent s'ajouter des risques de discrimination dans les domaines de l'assurance ou de l'emploi, des questions éthiques liées au stockage de l'ADN et la question de l'accès à l'information.

En effet, le stockage d'échantillons biologiques humains dans une bibliothèque en vue d'analyses futures est un élément caractéristique de tout protocole impliquant la pharmacogénomique. Dans le cas d'échantillons anonymisés, il est acceptable qu'ils soient utilisés pour de futures recherches justifiées lorsque le consentement a été donné.

De nombreuses questions éthiques sont soulevées par l'augmentation du stockage et la conservation d'échantillons d'ADN en routine ainsi que par l'intégration d'informations génétiques dans des bases de données informatisées. Ainsi, le stockage présente de nouvelles considérations en terme d'autonomie, de vie privée et de consentement éclairé. L'information génétique d'un individu est très sensible et lui appartient, les enjeux ne sont plus individuels mais peuvent devenir familiaux.

Le génotypage et le stockage d'ADN induisent des risques de discrimination par les compagnies d'assurances ou les employeurs. En effet, la possibilité pour ces derniers d'accéder à l'information génétique d'un individu par l'intermédiaire de dossiers médicaux de membres de leur famille risque de créer une discrimination.

Aux Etats-Unis, l'ADA (Americans with Disabilities Act) a été intégré dans la loi par le Président Bush en 1990. Cette loi est considérée comme une pièce fondamentale des droits civiques et de la législation américaine, car elle limite les champs d'investigations médicales de pré-emploi et protège la confidentialité des dossiers médicaux. Mais cette loi n'est pas parfaite, car elle n'empêche pas les employeurs d'utiliser des pratiques discriminatoires en regard des assurances santé pour les personnes handicapées et invalides. De plus cette loi est discriminatoire, en soi, puisqu'elle exclut les homosexuels et bisexuels, et autres individus. Puis, en 1996, the « Health Insurance Portability and Accountability » est élaborée afin de protéger les individus de l'utilisation de leur information génétique par les compagnies d'assurances. Enfin, en février 2000, le Président Clinton a signé un texte exécutif visant à interdire toute discrimination basée sur l'information génétique dans le domaine de l'emploi.

En France, la Fédération française des Sociétés d'Assurance (FFSA) a décidé en mars 1999, à l'unanimité de sa commission exécutive, de renouveler pour une période de cinq ans

l'engagement pris en 1994. Les assureurs se sont donc engagés « à ne pas tenir compte des résultats de l'étude génétique des caractéristiques d'un candidat à l'assurance, même si ceux-ci leur sont apportés par l'assuré lui-même » et à ne poser « aucune question relative aux tests génétiques et à leur résultats dans les questionnaires de risques. » Pendant ce moratoire, il est indispensable que des règles précises soient fixées par le législateur français.

Dans le domaine de l'emploi, une discrimination basée sur le phénotype a toujours existé (couleur de la peau, sexe, apparence, taille...), la possibilité aujourd'hui d'accéder au génotype d'un individu risque d'exacerber cette discrimination potentielle (susceptibilité à une maladie grave ou fatale, patients atteints du SIDA...) Comment peut-on prévenir des discriminations potentielles à ce nouveau niveau ? Or, une discrimination basée sur le matériel génétique d'un individu constituerait une violation des Droits de l'Homme. Aux Etats-Unis, dans les années 70, un exemple classique de discrimination était celui des individus atteints d'anémie hémolytique qui se voyaient refuser de nombreux emplois.

Le développement de recommandations, de règlements et de textes législatifs sont en retard par rapport au progrès rapide de la science. Il incombe aux pharmacologues cliniques d'être bien informés sur la législation en vigueur et d'être très vigilants en encourageant le développement de règles éthiques et législatives. L'éthique en recherche est fondamentale, elle amène à examiner des questions pour lesquelles la réponse « absolue » n'existe pas. Cependant, elle n'est pas synonyme de réglementation, elle permet au chercheur de penser aux implications de son travail et de garder sa responsabilité.

III.3.1.6. Confrontation du Droit et des enjeux soulevés dans la pratique

La loi Huriet ne répond pas aux questions soulevées par les banques d'ADN et les lois de bioéthique n'y répondent que partiellement.

Les flous de la Loi Huriet

La loi Huriet impose, comme nous l'avons vu précédemment, que préalablement à tout prélèvement sanguin destiné à des fins de recherche scientifique, les personnes donnent leur consentement « libre, éclairé et exprès » par écrit.

Il existe quelques flous dans l'application de ces recommandations dans le cadre des recherches scientifiques à des fins génétiques.

En effet, au niveau du contenu du consentement fixé par la loi on peut se demander :

- Si l'objectif doit être précis ou large, doit-on parler du gène recherché le plus précisément possible ou doit-on se contenter d'une référence à la pathologie que l'on étudie, ceci favorisant une utilisation plus large des échantillons conservés ?

- Si la méthodologie fait référence à la prise de sang ou à l'étude ultérieure ?

- Si les risques énoncés sont ceux de la prise de sang ou les risques d'exploitation des résultats par des tiers ?

- Si la durée de la recherche implique que les échantillons stockés doivent être détruits à la fin de l'étude ? Or, il semble aujourd'hui que peu de scientifiques se sentent prêts à détruire ce qu'ils ont mis si longtemps à construire.

Pour répondre à certaines de ces questions, on trouve dans le projet de loi du 20 juin 2001 n°3166, dans la modification de l'article L.1211-2, que les collections déjà élaborées pourront être utilisées afin de « ne pas imposer la destruction des collections d'échantillons biologiques dès lors que la recherche initiale pour laquelle elles ont été constituées aurait

abouti. » Cette réutilisation serait possible dans le cas d'une non opposition des personnes prélevées.

De plus, ce droit d'opposition est assorti d'une obligation d'information préalable des personnes prélevées sur ce changement d'utilisation chaque fois que cela s'avère réalisable. « Il peut être dérogé à cette obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée ».

Il reste à définir ce que cela signifie dans la pratique. Il semble difficile, en effet, pour de nombreux chercheurs de rétablir un contact avec les personnes initialement prélevées. Est-ce que cette difficulté technique suffira pour réaliser de nouvelles études différentes de la première ? Est-il nécessaire de poser la question d'un élargissement du champ de l'étude dans le premier consentement ? Quels sont les contrôles réalisés et par quelle autorité, pour vérifier la protection des personnes pour le nouveau champ d'étude ? Y a-t-il un nouveau passage devant un CCPPRB ? Sera-t-il nécessaire d'anonymiser les données ou non ?

Un premier bilan sur l'application de la loi Huriet et le fonctionnement des CCPPRB a été réalisé en 1994 par le Professeur Jean-François Mattei (aujourd'hui ministre de la Santé). Il y évoque des difficultés par rapport au champ d'application de la loi dans certains domaines (cosmétologie, génie biomédical), la réticence des industriels devant l'inclusion de médicaments dits de phase IV (après leur autorisation de mise sur le marché), la difficulté à recueillir le consentement des personnes surtout dans certains domaines (pédiatrie, gériatrie, psychiatrie) et la contrainte du passage devant un CCPPRB.

De plus, il remarque que la loi réserve de manière implicite la direction des recherches aux seuls médecins, mettant à l'écart les membres des autres disciplines. Son rapport met en relief des lacunes concernant le dispositif de suivi du protocole par l'administration (pas véritablement de suivi des effets graves ni de contacts avec la pharmacovigilance), la faiblesse du dispositif de ce suivi étant selon lui « à l'origine d'une situation dangereuse. »

Le rapport de Jean-François Mattei a inspiré plusieurs dispositions en ce qui concerne la protection des personnes, leur consentement et l'organisation des comités. La création de l'AFSSAPS a permis quant à elle d'améliorer le suivi des effets graves.

Suite à ce rapport, il est apparu nécessaire d'inventorier plus en détail les difficultés de fonctionnement des CCPPRB afin de proposer des améliorations dans le cadre du débat lié à la révision des lois de bioéthique. Une harmonisation de fonctionnement entre les différents comités serait en effet souhaitable. C'est le rapport déposé en mai 2000 par le sénateur Claude Huriet⁹⁶.

En effet, de nombreux problèmes soulevés depuis quelques années concernant notamment les difficultés à déterminer le champ d'application de la loi ont motivé la mise en place d'une commission d'évaluation. Les travaux de cette commission ont permis de tirer des enseignements dans différents domaines, notamment dans celui du champ d'application de la loi. Monsieur François Chapuis, président de la conférence nationale des CCPPRB, a estimé que « 40 à 50% des recherches biomédicales n'étaient pas conformes à la loi du 20 décembre 1988 », il cite par exemple des cas d'implication de prélèvement sanguin ou de protocoles insuffisamment formalisés. Quant au statut des essais réalisés ces dernières années, on note que 62% des protocoles examinés concernent des essais avec bénéfice individuel direct.

Toutefois, la qualification des essais ne paraît pas toujours évidente, ceci mettant en exergue les incertitudes existant par rapport à l'interprétation de la loi.

⁹⁶ Huriet, C. (2001) Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Rapport d'information 267. [http : //www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html](http://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html).

La Conférence Nationale des CCPPRB regroupe 42 des 48 comités et organise des réunions annuelles permettant aux membres d'échanger leurs expériences. Elle poursuit trois objectifs : assurer la formation des membres des comités, favoriser la diffusion des bonnes pratiques et permettre la représentativité des comités, notamment auprès des pouvoirs publics.

Les professionnels et la recherche biomédicale

Une mission d'évaluation du fonctionnement des CCPPRB a montré que les promoteurs sont des firmes pharmaceutiques pour 60% des protocoles présentés, les autres étant des institutions, associations, personnes physiques. La grande majorité des essais porte sur les médicaments (78% des projets de recherche.)

Aujourd'hui, les industriels souhaitent pouvoir réaliser des études cliniques en France et en Europe avec des délais de mise en place des essais plus courts⁹⁷. Ils souhaitent également un allègement des procédures administratives et une harmonisation des modalités de fonctionnement avec les différents partenaires en France et en Europe.

Les avantages du système français par rapport aux autres pays européens et aux USA sont la composition pluraliste d'un CCPPRB qui doit rendre un avis unique, le fait que les délais de réponse soient fixés réglementairement, la validation de la rigueur scientifique du projet associée à la validation de la protection des sujets, qui constituent des atouts reconnus par les maisons mères.

Le rôle de chaque instance CCPPRB/AFSSAPS mériterait d'être mieux défini, ainsi que la qualification des études avec ou sans bénéfice individuel direct.

Avec la mise en application prochaine de la Directive européenne et sa transposition en droit français, les industriels souhaitent participer activement à l'élaboration des textes dérivés de la directive et à la transposition, obtenir des documentations similaires à déposer au CCPPRB et à l'AFSSAPS, aboutir à des évaluations parallèles sans délai supplémentaire entre les deux instances, préciser la spécificité des deux instances : validation de la rigueur scientifique du projet et de la protection des personnes par les CCPPRB et évaluation des produits (qualité pharmaceutique) et des protocoles (rapport efficacité/tolérance) par l'AFSSAPS. Enfin les industriels souhaitent une harmonisation européenne des procédures.

Au niveau des banques d'ADN : confrontation des données théoriques à la réalité des pratiques

Une étude récente⁹⁸ a pu montrer les dysfonctionnements, non généralisables à tous les centres de stockage, existant autour de la pratique de conservation de matériels biologiques. En effet, lors de cette étude, il est apparu que les textes réglementaires et les concepts éthiques existant n'étaient pas toujours appliqués, par méconnaissance ou pour éviter des modalités administratives complexes aux yeux des chercheurs⁹⁹ : déclaration des biothèques, demande des avis aux comités d'éthiques de la recherche, définition d'une durée de stockage, rédaction de règles de fonctionnement interne aux biothèques, réflexion sur l'harmonisation des consentements.

⁹⁷ Lassale C. Colloque juin 2002. Faculté de médecine des Saints pères. Commission nationale CCPPRB.

⁹⁸ de Montgolfier S., Moutel G., Beaumont C., Hervé C. Le rôle des comités d'éthique de la recherche dans l'évaluation de la constitution et de l'utilisation des biothèques : analyse auprès de 28 comités en France ([http : //www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique))

⁹⁹ de Montgolfier S., Moutel G., Hervé C. Gestion des biothèques : analyse des pratiques au sein de 20 services hospitaliers. Press Med 2000; 29 : 1752-8.

Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE), a rendu un avis, le n°60 du 25 juin 1998, sur les « problèmes éthiques posés par la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques en génétique humaine. »

Les études qui peuvent et doivent rentrer dans le champ de la recherche biomédicale comme le sous-entend la loi Huriet regroupent « ... tout essai ou expérimentation organisé(e) ou pratiqué(e) sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales doit être soumis(e) aux règles décrites par la loi. »

La loi distingue les banques constituées à des fins thérapeutiques versus celles qui le sont à des fins scientifiques, or cette distinction s'avère parfois difficile à opérer en pratique car la frontière entre ce qui relève encore de l'activité clinique et ce qui est de la recherche est souvent ténue, et tout échantillon humain contient du matériel génétique. Respecter la loi implique une bonne information et compréhension des textes juridiques, or les gestionnaires de banques déplorent souvent l'absence ou la non-identification d'un interlocuteur susceptible de les conseiller. Une difficulté en matière de bioéthique réside dans l'équilibre à trouver entre le respect de la liberté scientifique et la mise en place de limites face aux dérives possibles.

Comme nous venons de le voir précédemment, les textes réglementaires et législatifs ne répondent pas complètement aux questions que se posent les professionnels de santé en pratique, et ce constat confirme l'importance de se référer aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Ces dernières sont un ensemble de dispositions, mises en place en France en 1987, pour assurer aux essais la qualité et l'authenticité des données dans le respect de l'éthique. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur et participent au système d'assurance qualité.

De plus, étant donné les difficultés rencontrées dans les pratiques et le manque des réponses apportées par les textes réglementaires et législatifs, il convient de privilégier et améliorer le don d'information au patient ou au participant à une recherche en pharmacogénomique.

III.3.1.7. Information et consentement

La validation des résultats de tests de susceptibilité

Les études génétiques sur les populations vont probablement démontrer de plus en plus clairement le lien entre les variations génétiques et les pathologies. De plus, les tests génétiques détectant certaines variations associées à des maladies vont se développer sur le marché. C'est pourquoi, il est essentiel, éthiquement, moralement et scientifiquement parlant que des procédures de contrôle et d'enregistrement des tests se mettent en place, au même titre que les dispositifs pharmaceutiques et médicaux¹⁰⁰. Il est important que les tests pharmacogénomiques ne soient pas introduits en pratique clinique de routine sans que des procédures d'évaluation et de contrôle préalables aient démontré leur efficacité et leur sécurité.

Plusieurs types de validation sont nécessaires : la validation de l'application des résultats d'un test pharmacogénomique afin d'évaluer le risque et donner une information, la validation d'un suivi thérapeutique où les décisions quant au test et au traitement doivent être validées ensemble.

¹⁰⁰ Cf. précité Note 91

Etant donné les conséquences néfastes possibles suite à l'annonce d'un risque, par exemple lors de test de maladies cardiovasculaires, il est très important, lors d'essais cliniques et d'utilisation de test de susceptibilité chez des patients apparemment sains, de bien considérer les conséquences psychologiques et sociales d'un tel test ainsi que les conséquences économiques et médicales. Ces impacts doivent être considérés quels que soient les résultats quant au risque du patient à développer une pathologie.

Il serait utile d'attribuer des licences pour certains tests de susceptibilité dans un contexte d'utilisation lors d'un suivi thérapeutique, en effet, ces tests ne devraient pas être accessibles à toute la population.

Les risques de faux positifs

Prenons par exemple le cas d'une personne dont le test a montré à tort qu'il serait mauvais répondeur à un traitement pour sa maladie, ce résultat ne donne pas d'information supplémentaire sur le diagnostic mais indique, à tort, que le patient ne doit pas recevoir le traitement. On peut se demander ce qu'il en est pour le patient en terme de perte de chance.

Tant que les empreintes PSN ne contiennent pas de PSN permettant de donner le diagnostic primaire d'une maladie, le risque de découverte d'une information médicale non souhaitée est minimal¹⁰¹.

La procédure de consentement

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses questions se posent lors du consentement quant au développement de tests génétiques d'évaluation du risque ou du suivi thérapeutique d'un individu.

Le processus de consentement inclut le don d'information écrite, la possibilité de discuter du processus de la recherche avec une personne compétente, un formulaire de consentement à signer, le plus clair possible. Ceci constitue une pratique courante pour tous les essais cliniques et devrait l'être à chaque fois qu'un échantillon biologique est prélevé en vue d'une analyse génétique ou lors d'une procédure expérimentale sur le développement d'un médicament basé sur l'information tirée du profil génétique.

L'information fournie sur la recherche ou un essai clinique doit inclure :

- quelles sont les raisons qui ont mené à la mise en place de l'essai clinique en question et les questions à aborder, une description claire du rôle des participants et l'identification des membres de l'équipe de recherche,
- les plans mis en place pour protéger la confidentialité des données,
- tous les détails concernant le protocole de recherche (possibilité de mise en banque des échantillons, durée de stockage, utilisation future, transfert d'échantillon...),
- les limites éventuelles du test génétique ou des thérapeutiques associées,
- les implications potentielles des résultats du test pharmacogénomique sur la vie sociale de l'individu (assurance, employeur, paternité, découverte d'une maladie grave),
- les impacts éventuels sur les autres membres de la famille suite à la divulgation des résultats du test.

Ces enjeux liés au test doivent être discutés avec l'individu avant qu'il signe le formulaire de consentement. Et, le devoir du clinicien ou du médecin investigateur est

¹⁰¹ Cf. précité Note 21

d'alerter le sujet sur les dangers potentiels comme le stress, l'anxiété et l'impact d'un test sur la souscription à des assurances santé ou autres.

Importance de l'information donnée au patient : un réseau de compétences

Dans le cadre de la pharmacogénomique, les conséquences génétiques et psychologiques existent mais sont différentes de celles qui font suite à une annonce diagnostique après un test génétique. En effet, la pharmacogénomique doit être régulée principalement sur la question des banques d'ADN et de la confidentialité des données. Cependant l'information et le « conseil génétique » demeurent primordiaux, même si, en ce qui concerne le domaine de la pharmacogénomique on parlera plus d'un réseau de compétences que de conseil génétique proprement dit pour informer le patient ou le participant à un protocole de recherche.

Rappelons, cependant, la définition du conseil génétique, d'après M. Revel (rapporteur du Comité international de bioéthique de l'UNESCO) : « le conseil génétique est une communication d'informations concernant un état génétique diagnostiqué, permettant de prendre une décision, aussi autonome que possible, tout en protégeant les particularités psychologiques et éthiques de la personne qui demande la consultation. » L'action du conseiller doit se situer toujours au-dessus de toute considération de la « santé publique » ou des « intérêts de la société », c'est pourquoi il serait préférable que les conseillers génétiques ne soient pas médecins.

Le conseil génétique tient une place de plus en plus importante dans la pratique médicale étant donné les avancées de la génomique. Le conseiller génétique est non-directif, il doit faciliter la prise de décision d'un individu face à différentes options.

En effet, si l'utilisation de données génétiques sous-tend une démarche médicale positive visant au bien être des individus, elle peut néanmoins renfermer des risques de stigmatisation de certains individus, avec une éventuelle remise en cause de droits fondamentaux (égalité d'accès au travail, degré variable de facturation d'assurance santé ou de mutuelle complémentaire.)

L'outil génétique peut donc exposer des individus à des dérives néfastes dès lors que son utilisation serait déviée de son but médical pour des raisons sociales, professionnelles ou économiques¹⁰².

Les patients doivent être informés du fait que l'information génétique les concernant peut être réclamée par des tiers (des membres de leur famille, des assureurs, employeurs ou autres médecins). Ainsi, les sujets doivent prendre conscience qu'une parfaite confidentialité n'existe pas et que la divulgation d'information génétique peut avoir des conséquences discriminatoires.

Le but du conseil génétique ou d'une manière plus globale, de l'information donnée au patient ou au participant à la recherche, est donc d'exposer au sujet les bénéfices et les risques associés à une analyse génétique. Les bénéfices sont l'aspect rassurant que l'on peut tirer du test et l'opportunité d'améliorer une surveillance médicale, la réponse à un traitement et de diminuer les facteurs de risque ou l'apparition d'effets indésirables. Les risques liés à l'analyse génétique sont le stress psychologique, des liens familiaux altérés, la divulgation de l'information génétique, une discrimination potentielle par les assureurs ou employeurs. Le conseil génétique a pour objectif, également, de recueillir le consentement du patient ou du participant à la recherche et d'accompagner ce dernier à l'annonce des résultats.

¹⁰² Moutel G. Médecine prédictive : l'information du patient sur les risques de dérive. Le Courrier de l'éthique médicale, revue de la société française et francophone d'éthique médicale, 2001 ; 1 : 4-8.

Il est important de considérer que les enjeux éthiques posés par les analyses génétiques se posent à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, au niveau de l'individu lui-même, avec le respect de son autonomie, c'est à dire sa liberté de choisir d'effectuer une analyse génétique, qui doit être total. En cas d'incapacité, les parents et les tuteurs prendront la décision. L'autonomie individuelle implique également le choix de connaître ou de ne pas connaître les résultats de l'analyse génétique. Par ailleurs, chez les individus les plus fragiles, le risque peut être de développer un état d'anxiété d'où l'importance d'une prise en charge psychologique.

Puis, au niveau de l'individu dans son environnement familial, si le dépistage d'un gène délétère nécessite de tester la famille, celle-ci doit donner son accord après une information la plus complète possible. Si ce dépistage peut avoir une incidence sur la vie du groupe familial du patient (incidence des tests génétiques sur la révélation des modes de filiation et de parentalité, droit de ne pas informer les enfants sur des éléments pathologiques pouvant les perturber, droit au secret entre les membres de la famille), ces éléments doivent être pris en compte dans l'information offerte aux patients préalablement à la démarche du consentement.

Enfin, au niveau de la société tout entière, la confidentialité des résultats génétiques doit être stricte. On peut craindre, en effet, qu'un employeur puisse en profiter pour ne pas embaucher, voire pour licencier, un individu porteur d'un défaut génétique ou, un assureur, pour augmenter la prime d'assurance remettant en cause le principe d'universalité et d'égalité de la protection sociale.

Le retour de résultats

La question du retour des résultats est un réel débat qui ne fait que commencer. N'est-il pas en effet logique que les premiers à attendre des résultats de recherches ayant pour but d'adapter le traitement à l'individu soient ceux qui ont participé à la recherche ?

Si la notion de bénéfice individuel ne représente qu'une distinction légale entre deux types de recherches et qu'elle va sans doute disparaître, il n'est pas inintéressant de se demander au niveau de chaque étude quel impact ce terme a pu jouer au niveau des patients.

D'autant plus qu'il est associé à une formulation claire du but de la recherche : un traitement adapté à la personne.

Il apparaît une distinction entre plusieurs types de résultats : les résultats globaux de la recherche, les résultats ayant des conséquences sur la prise en charge (donc individuels) qui seront transmis par l'intermédiaire du médecin et des résultats plus lointains qui seront mis à disposition à la demande du patient seulement s'il le désire.

Une étude menée auprès de patients participant à une recherche en pharmacogénomique¹⁰³ montre que l'attente des résultats pour les patients au niveau individuel est très forte dépassant même l'attente des résultats globaux. Ceci montre une absence révélatrice de peur des résultats qui est également manifeste dans le fait que l'avantage espéré à la très grande majorité est un traitement adapté à la personne. Ceci semble contrebalancer le fait que les résultats puissent également renseigner sur l'évolution de la maladie.

Ceci va poser la question du passage de la recherche à la clinique, du passage de rendu de résultats collectifs à un passage au rendu individuel avec ce que cela comporte en terme de

¹⁰³ Duchange Nathalie. Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH. DEA d'éthique médicale et biologique (2002), Faculté Necker.

vérification des résultats et de prise en charge du coût économique. Il existe peu d'exemples dans la littérature sur cette question et les réflexions dans ce domaine montrent toute la complexité. Quels sont les résultats qui peuvent être donnés aux participants d'une étude génétique ?

Les questions éthiques soulevées par le retour d'information ont été posées à l'occasion d'une étude américaine sur les facteurs de risque dans les maladies coronariennes¹⁰⁴ en se référant aux directives conseillées par le NBAC (National Bioethics Advisory Commission). Celles-ci recommandent que les génotypes des participants d'études épidémiologiques soient donnés lorsque quatre critères sont remplis :

- 1) les résultats sont scientifiquement validés et confirmés,
- 2) les résultats ont des implications pour la santé de l'individu,
- 3) une modalité d'action ou un traitement sont disponibles,
- 4) une référence médicale ou conseil, est fournie.

Dans cette étude, la question s'est posée vis-à-vis de génotypes de l'apolipoprotéine E avec la détermination de la liaison de certaines allèles avec des risques accrus de taux de cholestérol et d'accidents coronariens. Bien que cette liaison ait été clairement établie, les résultats n'ont cependant pas été communiqués aux participants en raison de la difficulté à prédire les risques de maladie en terme clinique avec suffisamment de clarté. La question a été réexaminée en raison de résultats ultérieurs établissant une liaison entre un des allèles de l'apo E et les risques de développer la maladie d'Alzheimer. Mais là encore, les quatre critères n'étaient pas réunis et il a même été conclu qu'utiliser ce test génétique pour évaluer les risques de maladie d'Alzheimer pouvait être nocif¹⁰⁵. C'est la question de la différence entre validation scientifique et validation clinique. En pharmacogénomique, le problème se pose peut-être un peu différemment dans le sens où le but est moins de prédire un risque que la capacité de répondre ou non à un traitement, de pouvoir adapter ce dernier et de pouvoir éviter les effets indésirables. Mais les exemples sur lesquels s'appuyer sont encore peu nombreux.

Un autre aspect du retour des résultats est celui qui concerne la famille. Dans un article récent, Bartha Maria Knoppers¹⁰⁶ analyse cette question. Selon elle « la possibilité de disposer de l'information génétique va révolutionner non seulement la relation médecin patient mais aussi la fabrique sociale de la famille moderne nucléaire » et elle propose de développer le principe de « mutualité » désignant une attitude visant à regarder les intérêts des autres, ceux pour lesquels l'information détenue par le patient pourrait avoir de l'importance.

Perception de l'information par les patients

Une étude¹⁰⁷ s'est intéressée à analyser et à évaluer l'impact de l'information offerte par le clinicien ou par le conseiller génétique au patient, quant à la conservation de son échantillon d'ADN.

Les questions qui se posaient étant : Comment le patient reçoit-il l'information ? Qu'en retient-il ? Est-il informé suffisamment pour signer un consentement « éclairé » ?

¹⁰⁴ Austin M.A. Ethical issues in human genome epidemiology : a case study based on the Japanese American Family Study in Seattle, Washington. *Amm J Epidemiol* 2002; 155 : 585-592.

¹⁰⁵ Evans J.P, Skrzynia C., Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001; 322 : 1052-56.

¹⁰⁶ Knoppers B.M. Genetic information and the family : are we our brother's keeper ? *Trends Biotechnol* 2002. 20 : 85-86.

¹⁰⁷ Moutel G., de Mongolfier S., Meningaud J.P., Hervé C. Bio-libraries and DNA storage : assessment of patient perception and information. *Med Law* 2001; 20 : 193-204.

La méthodologie de cette étude a consisté à envoyer un questionnaire à 170 patients dans le même hôpital, afin d'évaluer, leurs connaissances dans le domaine de la génétique, leur connaissance quant au stockage des échantillons d'ADN et leur perception du consentement. Un tiers des patients a répondu, dont 20% comprenaient les objectifs du test génétique. Aucun des patients, cependant, n'était au courant du stockage de son ADN, ni que des analyses génétiques avaient été réalisées et qu'il avait signé un consentement (lequel avait pourtant bien été signé).

Les résultats de cette étude montrent clairement que les patients ne sont pas conscients de participer à un projet de recherche. De plus, ils ne savent pas ce qu'est une analyse génétique. Cette méconnaissance révèle indiscutablement des lacunes dans l'information transmise lors d'un prélèvement d'ADN, ainsi que le faible niveau général de connaissance en génétique. Comment dès lors s'appuyer sur le principe de compétence des patients et sur la légitimité de leur consentement pour affirmer que sont respectées leur autonomie, leur dignité et leur liberté ? Dans ces conditions le patient peut-il prendre conscience des risques et des intérêts d'une analyse génétique et prendre une décision ?

Ces questions sont d'autant plus pressantes que, dans les faits et dès aujourd'hui, l'utilisation de l'outil génétique, qui paraît lointaine aux citoyens, peut faire partie de leur prise en charge médicale et avoir des implications directes dans leur vie, par la connaissance de certains facteurs de risque ou de susceptibilité aux effets indésirables pour un traitement donné.

Cette ignorance démontre bien un manque d'information donnée au patient quant au stockage de son échantillon d'ADN. Les professionnels doivent donc, au-delà des règlements et des lois, s'interroger sur les moyens pédagogiques à mettre en œuvre pour faire comprendre au patient les implications d'une analyse génétique sur son ADN.

Les chercheurs et cliniciens pensent donner l'information nécessaire au patient pour la compréhension de l'étude, mais le patient ne peut intégrer toutes les informations lors d'un entretien de quelques dizaines de minutes. Les efforts doivent converger vers une simplification du vocabulaire pour améliorer la compréhension par le patient, ceci peut se faire à l'aide de supports écrits (brochure), audiovisuels (vidéo), que le patient pourra revoir chez lui, tranquillement et à son rythme.

Ce type d'étude révèle la perception souvent limitée de l'information médicale donnée au patient. Le médecin est responsable de la protection de son patient et doit donc s'assurer de sa compréhension et de sa capacité à saisir les enjeux d'une recherche en génétique.

Le formulaire de consentement ne peut en aucun cas libérer les cliniciens ou les chercheurs de cette responsabilité. Il faut tenter d'échapper à la dérive d'un consentement qui ne serait que juridique, fondé sur des contrats exhaustifs, et qui favoriserait la multiplication des revendications et procédures judiciaires.

La pharmacogénomique et les biotechnologies constituent des domaines très complexes et souvent incompréhensibles pour une personne n'ayant aucune connaissance en génétique et parfois même pour une personne en ayant.

De plus, en se focalisant sur toutes les promesses de ces biotechnologies, la tendance est de perdre de vue d'autres alternatives moins complexes pour améliorer la santé publique : telles que les différences de structures sociales, le mode de vie, et les facteurs

environnementaux qui pèsent bien plus lourd que les différences génétiques dans la susceptibilité de développer une maladie.

La loi du 4 mars 2002

Cette loi, n°2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, appelée aussi loi « Kouchner » est en vigueur depuis le 5 mars 2002. Elle rappelle que le droit des patients est basé sur l'information.

Il s'agit d'un texte particulièrement important qui influencera le Droit de la santé pour les années à venir. Il s'organise comme suit :

- Titre I : « Solidarité envers les personnes handicapées » (comportant l'amendement Perruche),
- Titre II : « Démocratie sanitaire »,
- Titre III : « Qualité du système de santé »
- Titre IV : « Réparation des conséquences des risques sanitaires. »

Depuis cette loi, le secret médical est partagé entre le patient et le médecin. Mais, il s'agit maintenant de mettre en place les moyens nécessaires pour expliquer au patient des informations souvent complexes. D'un autre côté cette loi responsabilise le patient.

Deux modifications sont apportées par la loi du 4 mars 2002 à l'article L.1122-1 du Code de la santé publique ayant trait à l'information et au consentement :

- la possibilité de recueillir en situation d'urgence « l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L.1111-6 »,
- « à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche. » La teneur et les modalités de cette information restent à préciser mais d'ores et déjà, il convient d'en informer les participants dans la lettre d'information.

A la lumière des conséquences de la nouvelle loi de mars 2002 relative au droit des malades, (information des patients inclus dans la recherche, dérogations au régime des autorisations de lieux de recherche pour les études sans bénéfice individuel direct de physiopathologie, épidémiologie et génétique), il conviendra de s'interroger sur le rôle des CCPPRB dans l'analyse d'un rapport bénéfice/risque qui conduira inévitablement à un regard sur le niveau scientifique du protocole. Les CCPPRB ne pourront plus limiter leur mission à l'analyse sur les plans éthique et technico-réglementaire des formulaires de consentement et des notices d'information.

III.3.2. Enjeux éthiques lors de l'application de la pharmacogénomique en pratique clinique courante

III.3.2.1. Conséquences en cas d'identification de gènes de susceptibilité

Les développements en pharmacogénomique vont probablement augmenter le nombre de personnes recevant des informations sur leur matériel génétique. Un des effets redoutés est celui de la discrimination dans des domaines tels que les assurances et l'emploi, décrite précédemment. Pour l'instant cela touche un pourcentage assez faible de la population mais

risque dans les années à venir de s'étendre¹⁰⁸. L'utilisation de l'information génétique par les assureurs a fait couler beaucoup d'encre et est au cœur d'un débat. En effet, en autorisant l'accès à l'information génétique d'un individu par un assureur, la principale crainte est que ce dernier ajuste le montant de la prime d'assurance en fonction du risque de l'individu à développer une maladie ou que l'individu se voit tout simplement refuser une assurance.

Pour cette même raison, des individus pouvant être opposés à réaliser un test génétique qui dans certains cas pourrait leur être bénéfique, ceci pose un véritable problème. Lorsque la réalisation d'une analyse génétique est considérée comme faisant parti d'un projet de recherche ou, dans les années à venir, d'une évaluation de profil pharmacogénomique, les personnes participant doivent être dûment informées, au préalable, des implications futures en cas de souscription à des assurances.

Un autre domaine où la discrimination génétique peut se produire est le domaine de l'emploi. En effet, lorsqu'un individu a reçu une information pertinente quant à sa susceptibilité à développer une pathologie, que ce soit dans un contexte clinique ou de recherche, ces résultats peuvent être utilisés par l'employeur pour évaluer la future aptitude et capacité au travail de l'employé. Les personnes souhaitant réaliser un test génétique doivent être également informées de ce risque de discrimination avant de donner leur consentement à la recherche, ou à des procédures pouvant donner des informations génétiques identifiables. Toutefois, les exemples de discrimination dans le domaine de l'emploi, sont peu nombreux et requièrent plus d'attention et de suivi.

III.3.2.2. Intérêts des tests de susceptibilité en l'absence de traitement ou de moyen de prévention de la maladie annoncée

Les progrès accomplis dans l'identification des gènes des maladies, ainsi que dans l'exploration systématique et simultanée d'un très grand nombre de gènes par les « bio-puces, » permettront de prévoir longtemps à l'avance le développement de certaines pathologies de l'adulte, c'est à dire de diagnostiquer les prédispositions. Cette nouvelle forme de médecine constitue la « médecine prédictive », qui pose de graves questions éthiques, lorsque, et c'est encore très souvent le cas, il n'existe aucun moyen de prévention ou de traitement de la maladie annoncée. Quel bénéfice le patient peut-il alors tirer d'une analyse génétique ? La balance bénéfice/risque d'une telle analyse ne penche-t-elle pas trop du côté des risques encourus (sociaux, psychologiques, familiaux...) ?

III.3.2.3. Programmes d'éducation et de formation des professionnels de santé et du public dans le domaine de la pharmacogénomique: pour une meilleure prise de conscience des enjeux

Actuellement, pour la plupart des généralistes, la révolution génétique n'a pas d'impact considérable dans leur pratique. En effet, les cas de maladies monogéniques mendéliennes sont rares dans la clientèle d'un généraliste. Ainsi, pour l'instant, le conseil génétique et l'information à donner dans de tels cas, sont délivrés par des cliniciens spécialisés en génétique.

Or, les avancées fulgurantes de la pharmacogénomique, si elles se concrétisent comme prévu, impliqueront l'éducation et la formation des professionnels de santé. En effet, la possibilité de traiter un individu en fonction de son profil génétique et de sélectionner un traitement efficace et sûr « sur mesure » est riche en promesses.

¹⁰⁸ Cf. précité Note 91

La pratique médicale traditionnelle basée sur le diagnostic et le traitement curatif va laisser sa place à une nouvelle pratique basée sur la prévision et la prévention.

Ainsi, l'essor de la pharmacogénomique requiert la formation et l'éducation des praticiens afin de pouvoir donner aux individus une information la plus claire et la plus complète possible. C'est pourquoi il faudrait peut être envisager d'intégrer le conseil génétique aux disciplines enseignées durant le cursus des études de médecine. En effet, les généralistes doivent pouvoir, au même titre que les spécialistes, informer le patient sur les conséquences d'un test génétique, avant de l'orienter vers un spécialiste. Or, bien souvent, étant donné la charge de travail du médecin généraliste, ce dernier délivre peu d'information sur le test par manque de temps ou de connaissance et a tendance à orienter trop vite vers un spécialiste ou vers un conseiller en génétique. Cette démarche a pour conséquence d'augmenter énormément les consultations en conseil génétique avec certains patients, qui une fois informés, ne souhaitent pas faire de test. Cette situation pourrait être évitée si le médecin généraliste avait expliqué au préalable au patient les implications sociales, médicales et psychologiques d'un test génétique.

Les compétences des professionnels de santé en communication sont indispensables pour discuter de l'approche probabiliste des tests génétiques. Certains éléments du conseil génétique traditionnel sont adaptés aux protocoles de recherche en pharmacogénomique, c'est à dire une approche non directive, le respect de l'autonomie du patient et le respect de la confidentialité. Les médecins généralistes auront besoin d'être bien informés sur la structure et la catégorie de recherche proposée afin de conseiller et d'accompagner au mieux les patients.

Lorsque la pharmacogénomique sera intégrée dans la pratique médicale de routine, et permettra de prescrire le traitement adapté après une analyse génétique, on peut imaginer le nouveau visage de la médecine avec, sur le bureau du médecin, une puce à ADN. Il sera alors important d'informer le patient, avant le test, des risques potentiels concernant les domaines assurantiels et de l'emploi. En effet certains patients rentreront dans la catégorie des non-répondeurs à un traitement ou seront à haut risque de développer des effets secondaires importants.

Les biotechnologies pharmaceutiques¹⁰⁹, la pharmacogénomique, la chimie combinatoire, en étroite relation avec les techniques de criblage haut-débit, et la bio-informatique constituent des avancées majeures qui donnent une nouvelle direction aux sciences pharmaceutiques. Pour répondre aux besoins de cette nouvelle ère de la recherche pharmaceutique la formation pharmaceutique doit évoluer pour rester dans la course des challenges des technologies de pharmacogénomique¹¹⁰. Le développement de nouveaux programmes de formation, lors du cursus universitaire et post-universitaire doit être axé sur la pratique pharmaceutique et la recherche et le développement des médicaments. Il s'agit d'amener les étudiants ayant le savoir et les compétences à devenir plus compétitifs dans les domaines des systèmes de santé, des différents champs pratiques de la pharmacie, de l'industrie pharmaceutique et, de la recherche et du développement. Il est de la responsabilité des enseignants et des étudiants de voir comment mettre en place ces nouveaux programmes.

¹⁰⁹ Définition (de la Fédération européenne de biotechnologie) : utilisation intégrée de la biochimie, de la microbiologie, du génie génétique conduisant à l'application technologique des capacités des micro-organismes, des cultures cellulaires et des organismes entiers, en tout ou partie.

¹¹⁰ Vizirianakis I.S. Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 15 : 243-250.

On est passé d'une approche orientée sur le médicament à une approche basée sur le patient. Il est fondamental d'intégrer l'apprentissage des technologies de la génomique lors des études de pharmacie afin de développer les compétences des pharmaciens pour répondre aux besoins actuels de la société et de l'industrie.

Selon le récent rapport annuel du Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), plus de 360 médicaments issus des biotechnologies sont en développement aux Etats-Unis. Chaque année 5 à 12 médicaments issus des biotechnologies obtiennent une autorisation de mise sur le marché et ce nombre tendra à augmenter considérablement dans les années à venir.

Ainsi, l'impact des biotechnologies sur la recherche pharmaceutique ouvre de nouvelles voies pour développer des thérapies et de nouveaux domaines de recherche :

- émergence de la pharmacogénomique reliant l'expression du gène à l'action d'un médicament laquelle fait suite à la pharmacogénétique où la réponse à un médicament était reliée aux variations génétiques individuelles,
- la technologie des puces à ADN, pour analyser rapidement le taux d'expression de nombreux gènes, qui renforce notre capacité à identifier l'activation ou la répression de gènes dans de nombreuses maladies,
- la bio-informatique pour analyser une quantité énorme d'informations génétiques,
- des approches innovantes pour les protocoles de thérapie génique et le développement de dispositifs médicaux site-spécifique avec de nouveaux vecteurs, liposomes ou autres,
- le développement de nouvelles techniques sophistiquées de détection pour un criblage haut-débit (HTS) afin de sélectionner les molécules pharmaceutiques potentielles dans les séries de composés de bas poids moléculaire synthétisés par chimie combinatoire,
- la carte génétique des PSNs,
- la protéomique.

Malgré les avancées de la chimie combinatoire, du HTS et de la bio-informatique, les besoins en terme de retrait et d'analyse d'une quantité importante de données, constituent un problème fondamental dans le domaine de la recherche de nouveaux médicaments.

Il est clair, aujourd'hui, qu'un pharmacien désirant travailler dans l'industrie pharmaceutique devra être familiarisé et capable de comprendre, d'utiliser et d'exploiter ces biotechnologies basées sur la génomique et celles de la bio-informatique appliquée aux procédures de recherche et de développement de médicaments, d'autant plus que le pharmacien industriel se retrouve en compétition avec des scientifiques et des biologistes.

Impact des technologies de la génomique sur la formation pharmaceutique

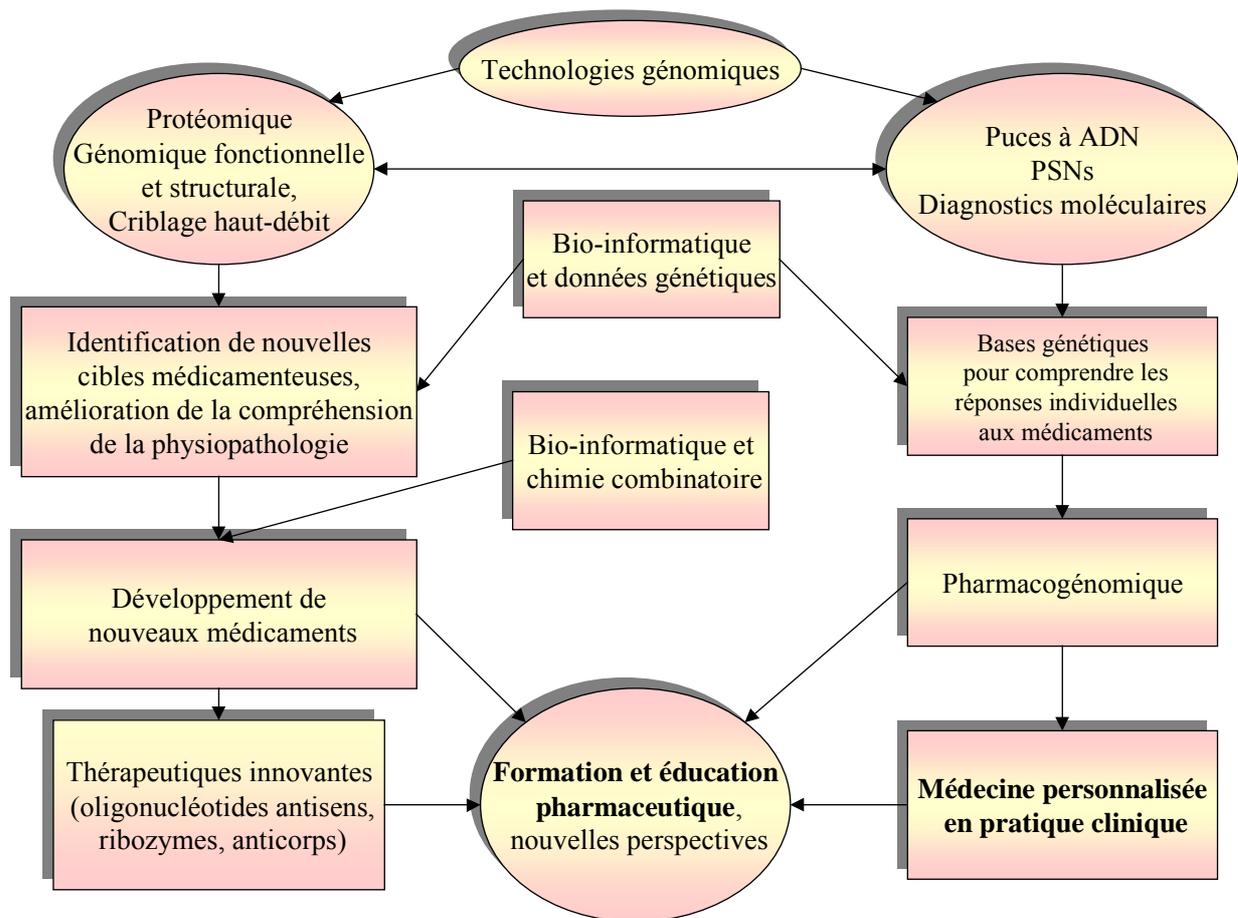


Figure : Vizirianakis I.S. Formation pharmaceutique et nouvelles avancées en génomique et autres technologies dans les domaines de la découverte de médicaments et de la médecine personnalisée¹¹¹.

L'identification de PSNs fonctionnels dans des gènes impliqués dans la réponse à un traitement ou à l'apparition d'effets indésirables sont maintenant utilisés comme marqueurs prédictifs de réponse à un traitement chez un individu donné.

L'enseignement de la pharmacologie durant les études de pharmacie devra, donc, prendre en compte ces nouvelles technologies et avancées. Par exemple, en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, l'enseignement de la pharmacologie s'y rapportant ne pourrait omettre de parler des avancées de la génomique dans ce domaine, comme l'évaluation de l'importance pronostique clinique de certaines variations génétiques dans la population affectant la prévalence et la progression de ces pathologies cardiovasculaires¹¹².

Les connaissances sur les bases pharmacologiques des gènes de prédisposition, leurs fonctionnements et dysfonctionnements sont indispensables aux étudiants en pharmacie pour

¹¹¹ Cf. précité Note 110

¹¹² Winkelmann B.R., Marz W., Boehm B.O., Zotz R., Hager J., Hellstern P., Senges J. Rationale and design of the LURIC study: a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001; 2(Suppl.) : S1-S73.

qu'ils comprennent, par exemple, les prescriptions et la dispensation d'un médicament seul ou en association dans les cas de maladies cardiovasculaires. Une formation solide en génétique, biochimie, biologie moléculaire et physiologie est nécessaire aux étudiants et leur sera très utile.

Il est donc fondamental de réviser les programmes des études de pharmacie en y intégrant l'enseignement des nouvelles technologies de la génomique et leurs applications au domaine de la pharmacie. L'intégration de nouvelles disciplines risque de prendre du temps et étant donné la rapidité à laquelle se développent ces nouvelles technologies, les enseignements demanderont un travail d'actualisation très important. En développant de nouveaux cours basés sur les technologies de la génomique, on peut s'attendre à une augmentation de la compétitivité des pharmaciens que ce soit dans l'industrie pharmaceutique ou le domaine de la santé en général.

III.3.3. La pharmacogénomique : porte d'entrée vers la brevetabilité du vivant

Les sociétés de biotechnologie comme Genset, Millenium Pharmaceuticals Inc. et Incyte Pharmaceuticals Inc. concentrent leurs efforts sur la description des PSNs avec, comme objectif final, de breveter les régions génétiques intéressantes¹¹³. Ce ne sont pas des compagnies altruistes et si l'on assiste à une course aux biotechnologies, que ce soit de la part des industries pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologies, c'est parce que ces firmes connaissent parfaitement bien les bénéfices qu'elles pourront en tirer. Ces sociétés souhaitent réaliser d'importants profits des séquences de gènes à la fois parce qu'elles sont capables de breveter les séquences décrites ou parce que d'autres compagnies leur paieront une licence d'accès aux cartes qu'elles produisent.

Dans le cas du séquençage génétique, les techniques sont communément utilisées, et il s'agit plus de décrire que d'inventer. Or un brevet est une licence pour faire payer ou pour protéger la propriété intellectuelle d'une invention. Les séquences génétiques existent dans la nature et ne constituent pas une invention.

La législation en matière de brevet

Dans le domaine des brevets, la seule règle à l'échelle mondiale concerne la durée de protection des brevets, qui est de vingt ans.

Le système européen des brevets, qui repose sur deux traités internationaux (la convention de Munich sur le brevet européen de 1973 et la convention de Luxembourg sur le brevet communautaire de 1975), n'entraîne aucune protection à l'échelle européenne. En effet, le brevet européen demeure régi par les différentes lois nationales des pays concernés. La Commission européenne a proposé en juillet 2000 la création d'un brevet communautaire, qui devrait permettre une protection uniforme pour l'ensemble de l'Union européenne. A l'heure actuelle, les travaux n'ont toujours pas abouti. Les Etats membres entendent favoriser l'adoption rapide de ce brevet dans la mesure où celui-ci assurerait une plus grande efficacité juridique. Des discussions sont encore prévues pour aboutir à un accord unanime. Le 10 avril 2002, le Parlement européen a approuvé la proposition de la Commission moyennant certains amendements. Le brevet communautaire ne se substituera pas aux autres brevets mais coexistera avec les mécanismes nationaux et européens. L'inventeur sera libre de choisir le mode de protection qui sera le mieux adapté à ses besoins.

Deux points ne sont pas modifiés :

¹¹³ Cf. précité Note 61

- Les conditions de brevetabilité restent identiques. Ainsi, le brevet communautaire ne sera délivré que si l'invention est nouvelle, si elle implique une activité inventive et si elle est susceptible d'application industrielle ;
- La demande est adressée à l'Office Européen des Brevets (OEB) qui délivrera le brevet communautaire. Le demandeur pourra choisir, une fois sa demande examinée, entre un brevet communautaire ou un brevet européen.

Le 16 mai 2002, la Présidence du Conseil de l'Europe, se fondant sur le document qui lui avait été soumis, a fait une proposition qui couvre les principaux aspects suivants : rôle des Offices nationaux de brevets, régime linguistique et coûts, répartition des recettes et certains éléments du système juridictionnel. A l'heure actuelle, la réflexion engagée s'est portée essentiellement sur un document de travail de la Commission européenne, qui traite des questions relatives à la juridiction prévue en matière de brevet communautaire.

Le certificat de protection supplémentaire (CPS)

La protection offerte par un brevet a une durée de 20 ans à partir du dépôt de brevet. Mais l'autorisation de commercialisation n'étant acquise que quelques années après, le monopole de vente ne dure en fait qu'une dizaine d'années. Pour prolonger la période d'utilisation effective du brevet, une protection supplémentaire de cinq ans, sous forme de certificat complémentaire, peut être obtenue. Le certificat complémentaire européen a une durée variable, garantissant une protection effective maximale (à partir de la délivrance de l'AMM) de quinze ans.

Génomique et brevetabilité : quels enjeux aujourd'hui ?

Les débats actuels sur la brevetabilité du vivant mettent en lumière la mise en application délicate des législations sur les brevets dans le domaine des biotechnologies. Le retard de la France dans la ratification de la directive européenne de 1998 sur les inventions biotechnologiques en est une illustration.

Avec l'avènement des techniques de la génomique, la découverte accélérée de nouvelles séquences d'ADN chez les espèces vivantes, et en particulier chez l'homme, se pose la question de la valorisation de ces recherches. Les travaux actuels ouvrent en effet des perspectives d'innovations dont les bénéfices potentiels sont immenses : médicaments de demain, tests diagnostics, nouvelles sources d'aliments, lutte contre la pollution... Ceci a rendu indispensable la réflexion sur la protection industrielle dans ce domaine, et notamment sur les séquences de gènes. L'Union européenne s'est enfin prononcée sur le sujet, dans une directive de 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

La directive 98-44 CE sur la brevetabilité des inventions biotechnologiques

La directive 98-44 CE a une portée importante pour les biotechnologies car elle confirme la possibilité de breveter la séquence totale ou partielle d'un gène dès lors que la fonction assurée par cette séquence, et l'application industrielle sont concrètement exposées.

Après dix ans de débats européens, cette directive a été adoptée en juillet 1998. Elle devait être transposée en droit national en juillet 2000. Mais au printemps 2000, plusieurs pétitions ont été lancées en France, la première par les députés français et allemand J.F Mattei et W. Wodarg.

Le principal élément remis en cause concerne l'art. 5 de la directive, qui précise « qu'un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y

compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer un élément brevetable, même si la séquence de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. » Cela est contradictoire avec la loi de bioéthique de juillet 1994 qui a introduit le principe selon lequel le corps humain, ses éléments et ses produits ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain, ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet de brevets¹¹⁴.

La directive 98/44 du Parlement européen et du Conseil de l'Europe, du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, constitue indiscutablement un signal fort de l'Europe en faveur du développement industriel des sciences du vivant.

L'article 5 de la directive réaffirme la distinction entre découverte (non brevetable) et invention. Elle implique qu'un élément naturel, isolé de son milieu et produit de façon technique, devient brevetable dès lors qu'il remplit les critères de la brevetabilité. En conséquence cet article affirme la non brevetabilité du corps humain en tant que tel, (ou la simple découverte d'un de ses éléments), mais admet qu'un gène, ou une séquence génétique est brevetable, dès lors qu'il est isolé par un procédé technique et susceptible d'une application industrielle, même si, comme cela est précisé, cet élément est identique à l'élément naturel.

En résumé, pour breveter un gène, il est nécessaire :

- D'en identifier la séquence, la fonction ou la signification biologique ;
- De pouvoir le produire *in-vitro* ;
- De justifier un intérêt industriel de son utilisation.

Mais cette Directive ne fait pas l'unanimité au sein des pays membres, lesquels sont partagés sur sa mise en œuvre et les problèmes éthiques qu'elle soulève. La crainte sous-jacente est de conférer à ces inventions un statut similaire à celui de n'importe quelle autre invention, en ignorant le caractère particulier qui les lie au vivant. Cinq des États membres ont ratifié la directive, d'autres, comme la France, examinent encore ses implications.

La Commission européenne a annoncé par un communiqué en date du 19 décembre 2002 qu'elle avait demandé instamment aux pays de l'Union européenne n'ayant pas encore transposé en droit national la Directive 98/44 de le faire. La Commission maintient toujours sa position ferme quant à la nécessité de transposer ce texte notamment face au constat, établi par de précédents rapports, que l'absence de précisions relatives au droit des brevets lorsqu'il s'applique aux inventions biotechnologiques ne permet plus à l'Union européenne de « lutter à armes égales » avec le Japon ou les États Unis en matière de recherche sur les sciences du vivant.

Les débats actuels portent essentiellement sur le statut du corps humain, et de ses éléments. Ainsi, les membres de l'ONU ont proclamé, dans leur Déclaration de 1997 sur le génome humain, qu'il « est le patrimoine de l'Humanité », qu'« en son état naturel [il] ne peut donner lieu à des gains pécuniaires, » et que « le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit. » En France, le Comité consultatif national d'éthique a réaffirmé, en juin 2000¹¹⁵ que « la connaissance de la séquence d'un gène ne peut en aucun cas être assimilée à un produit inventé et n'est donc pas brevetable (...). En revanche, les inventions laissant libre l'accès à cette connaissance peuvent faire l'objet de brevet. » En attendant la ratification de la directive européenne, les limites du champ de la brevetabilité sont ainsi régies par le code français de la propriété intellectuelle¹¹⁶ : « Ne sont

¹¹⁴ Moreau A., Rémond S., Weinmann N. L'industrie pharmaceutique en mutation. Notes et études documentaires. 2002; N°5154 : 135.

¹¹⁵ CCNE : avis n° 64 du 8 juin 2000.

¹¹⁶ Article L 611-17 du code de la propriété intellectuelle.

pas brevetables : les inventions dont la publication ou la mise en oeuvre serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs ; à ce titre, le corps humain, ses éléments et ses produits ainsi que la connaissance de la structure totale ou partielle d'un gène humain ne peuvent, en tant que tel, faire l'objet d'un brevet. » Rappelons dès à présent que la directive reprend dans son article 3 le fait qu'un élément dans son élément naturel ne peut-être brevetable.

Le Professeur Jean-François Mattei, ministre actuel de la Santé, s'oppose fortement à la directive européenne, citée plus haut, qui établit qu'« *un gène est brevetable s'il est séparé du corps humain* ». Il souligne la complexité du débat pour deux raisons principales : le problème de la faible différence entre une découverte (non brevetable) et une invention, et le fait qu'« *un brevet sur un gène humain renvoie à la question de l'indisponibilité du corps humain.* »

Dans son rapport de janvier 2002, intitulé « Réviser les lois de bioéthiques », Alain Claeys, député de la Vienne, résume les contradictions internes à la Directive : « *À quoi sert-il d'affirmer qu'on ne peut breveter le gène alors qu'au total, l'application et la fonction étant décrites, le gène ou sa séquence seront bel et bien inclus dans le brevet ? Par ailleurs, une fois ce type de brevet acquis, l'inventeur initial a-t-il le droit de percevoir des redevances sur toute invention née de la mise en évidence d'une nouvelle fonction et application du gène concerné ?* »

A titre d'exemple, en 1990, la société américaine Human Genome Science (HGS) dépose un brevet sur une séquence d'ADN codant une protéine membranaire (nommée CCR5) intervenant dans la transmission de signaux cellulaires. Les revendications de ce brevet portent sur le contrôle de la croissance et des régulations cellulaires liées à la protéine produite et tout autre usage. A la fin des années 90, une équipe de chercheurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB) découvre que CCR5 est également un co-récepteur du virus d'immunodéficience humaine, indispensable à sa pénétration dans la cellule. Ces résultats, issus d'un travail d'investigation des banques de séquences et d'une analyse biologique, ne devaient rien à l'activité ni à l'inventivité de la firme HGS.

Celle-ci fit néanmoins jouer son droit de licence pour bénéficier des multiples applications de la découverte de l'ULB, notamment dans la production de nouveaux médicaments contre le SIDA. Il semble, dans ce cas, quelque peu injustifié de laisser un avantage et un monopole à une société qui a breveté une séquence sans y associer la fonction. Il est donc particulièrement important de limiter les revendications aux seules applications inventées et fonctions du gène démontrées, sachant aujourd'hui que de multiples fonctions peuvent être associées à une même séquence.

S'appuyant sur l'étude menée à Genopole et sur les travaux en cours, le Laboratoire d'éthique médicale de l'hôpital Necker a émis des recommandations qui devraient contribuer à la réflexion menée actuellement. Tout d'abord, préciser la distinction entre découverte et invention, c'est-à-dire exclure du champ de la brevetabilité les gènes dont la connaissance est aujourd'hui issue de méthodes de routine (clonage, séquençage et comparaison avec des banques de données publiques). Ensuite, laisser la séquence des gènes dans le domaine public et ne pas les inclure dans le champ des revendications du brevet ou tout au moins limiter les revendications aux strictes dérivés de l'invention. Certains, d'ailleurs, proposent d'ores et déjà de les exclure de la brevetabilité.

Dans cette optique M.Claeys recommandait dans son rapport de décembre 2001 « la création d'un centre international de dépôts de séquences génétiques humaines. » Enfin, comme dans le domaine pharmaceutique, il semble important de permettre les licences de dépendances et d'offices dans le souci de non-limitation du développement et de la

disponibilité de produits bénéfiques pour la santé publique. Le gouvernement a ainsi inscrit dans un projet de loi des dispositions nouvelles élargissant le champ de ces licences obligatoires aux dispositifs médicaux et diagnostiques. Ceci serait une simple application d'une régulation déjà existante mais encore peu appliquée dans le domaine des brevets, imposant aux dépositaires du brevet de ne pas garder le monopole sur son application, si le besoin s'en faisait sentir.

Bien des questions restent aujourd'hui ouvertes : doit-on garder le même système, en favorisant une meilleure diffusion des critères de brevetabilité auprès des professionnels, ou doit-on proposer des modifications du système actuel (limitation des revendications, précisions sur ce qui est brevetable...) ? Mais que faire alors des nombreux brevets déjà existant et dont le nombre ne cesse de croître !

Légiférer dans le domaine de la brevetabilité du vivant devient urgent. L'abandon de la protection juridique des inventions biotechnologiques reviendrait à stopper le développement industriel de certaines innovations qui, faute de protection, ne seraient pas exploitées.

Dans le contexte actuel de la révision des lois de bioéthique, sur la question de la non-brevetabilité du vivant, Monsieur Mattei n'a pas caché la complexité de la tâche : Trouver une rédaction interdisant de breveter « un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique », sans se mettre en contradiction avec la directive européenne 98-44/CE, qui ne l'exclut pas.

Les patients font déjà les frais du flou qui règne en la matière, puisque certains chercheurs préfèrent publier leurs résultats scientifiques, empêchant par la suite toute exploitation de leur invention. L'absence de débat en France sur le sujet, ou le refus de se poser une autre question que celle de l'opposition à ce système, fait prendre à la France un retard conséquent, et ne permet pas de tenter de construire, autour du système existant, une meilleure prise en compte de la dignité de l'homme et du besoin de développement de la science.

CONCLUSION

La révision des lois de bioéthique devrait permettre d'améliorer l'encadrement des progrès de la recherche biomédicale ainsi que certaines pratiques afin de garantir leur qualité et leur innocuité. Dans le domaine de la pharmacogénomique, les points à faire évoluer concernent plus particulièrement le stockage et l'utilisation d'échantillons biologiques. En effet, la réflexion actuelle dans le cadre de la révision des lois de bioéthique porte d'une part sur le consentement libre, exprès et éclairé à donner aux patients dont on prélève un échantillon biologique en vue d'une étude génétique. D'autre part, sur l'information à donner au participant sur les conditions de stockage et d'utilisation des échantillons.

De plus, la révision des lois de bioéthique devrait obliger tout investigateur d'une recherche nécessitant une collection d'échantillons biologiques à obtenir l'accord des autorités compétentes. Et ces collections pourront être gérées par des organisations nationales ou internationales, sur la base du respect des principes éthiques.

Une autre disposition du projet de loi concerne la non-brevetabilité du vivant. Un article *12bis* avait été ajouté par l'Assemblée nationale disposant « un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peut constituer une invention brevetable ». Le gouvernement présente deux amendements. L'un vise selon Monsieur Mattei, à « mettre en exergue le caractère non brevetable des inventions dont l'exploitation serait contraire à la dignité de la personne humaine, à l'ordre public ou aux bonnes mœurs, et des séquences totales ou partielles d'un gène en tant que telles ». L'autre vise selon le ministre de la Santé, à « renforcer le régime des licences obligatoires et des licences d'office prises dans l'intérêt de la santé publique ».

La validation des recherches en pharmacogénomique constitue une étape indispensable avant son introduction en pratique clinique. Le rôle de chaque instance CCPPRB/AFSSAPS mériterait d'être mieux défini, ainsi que la qualification des études avec ou sans bénéfice individuel direct.

Avec la mise en application prochaine de la Directive européenne et sa transposition en droit français, les industriels souhaitent participer activement à l'élaboration des textes dérivés de la directive et à la transposition. Ils souhaitent également obtenir des documentations similaires à déposer au CCPPRB et à l'AFSSAPS, aboutir à des évaluations parallèles (sans délai supplémentaire entre les deux instances) et préciser la spécificité des deux instances : validation de la rigueur scientifique du projet et de la protection des personnes par les CCPPRB et évaluation des produits (qualité pharmaceutique) et des protocoles (rapport efficacité/tolérance) par l'AFSSAPS. Enfin, les industriels souhaitent une harmonisation européenne des procédures.

Les procédures d'évaluations nécessiteraient d'être délocalisées par rapport aux agences nationales. En effet des structures de veille au niveau régional seraient plus performantes qu'une agence nationale pour assurer l'évaluation des pratiques. Aujourd'hui, il semble indispensable que les agences nationales puissent avoir des délégations sur le terrain, plus proches des réalités des pratiques médicales et de recherche. Il est donc important de s'interroger dès maintenant sur l'évolution des agences nationales sur le terrain.

Les compétences et les connaissances requises pour la découverte de médicaments grâce à la pharmacogénomique nécessitent une étroite collaboration entre les industries pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie et les établissements de recherche durant les phases de recherche et de développement.

L'approche la plus fondamentale pour trouver des solutions aux questions éthiques est l'éducation en sciences et en génétique des professionnels de santé, des législateurs (et plus

largement du gouvernement) mais aussi et surtout du public. En effet, la pharmacogénomique provoque la nécessité d'un changement d'attitude chez les professionnels de santé qui ne sera possible qu'à travers l'éducation et la formation de ces derniers.

Il ne s'agit pas de créer des équipes spécialisées dans le domaine de la génomique et des enjeux éthiques soulevés par cette nouvelle discipline car cette démarche ne pourrait que déresponsabiliser les professionnels de santé.

La pharmacogénomique est un domaine qui encourage les questionnements. D'un point de vue éthique, est-ce que des instances réglementaires, comme l'EMA en Europe, pourraient imposer un profil génétique spécifique pour l'attribution et l'utilisation d'un médicament ? Est-ce qu'une personne sera obligée de donner son profil génétique avant de souscrire une assurance ? Est-ce que des personnes ayant un profil génétique très rare risquent d'être mis à l'écart des études ? Qui pourra bénéficier de ces nouvelles technologies ? Est-ce que les grandes firmes pharmaceutiques ne sont pas terrifiées à l'idée de devoir développer un médicament pour chaque type d'hypertension dans quelques années ? Il appartient à la société de ne pas prendre cette voie.

La pharmacogénomique est à la pointe de la recherche pharmaceutique et les conséquences sociales et éthiques qui en découlent doivent continuer à être le sujet d'un débat public et d'une évaluation permanente. La représentation que se fait le public de la pharmacogénomique et des biotechnologies à travers les propos des industriels, des professionnels de santé et des médias, peut être parfois faussée par trop d'enthousiasme et il n'est pas éthique de faire croire au public que la pharmacogénomique trouvera des solutions à toutes les maladies. Néanmoins le large champ de la pharmacogénomique justifie d'être au premier plan de la recherche.

BIBLIOGRAPHIE

(par ordre alphabétique)

- Amin A.R. Potential impact of pharmacogenomics on the future of drug development and practice of rheumatology. *Rev. Rhum.* 2002; 69 : 1-3.
- Austin M.A. Ethical issues in human genome epidemiology : a case study based on the Japanese American Family Study in Seattle, Washington. *Amm. J. Epidemiol.* 2002; 155 : 585-592.
- Bonicke R., Reif W. Enzymatic inactivation of isonicotinic acid hydrazide in humans and animals. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1953; 220 : 321-333.
- Bonnes Pratiques cliniques pour les Essais des Médicaments dans la Communauté Européenne. 4ième colloque DPHM/INSERM. L'Europe du médicament : réalités et ambitions INSERM vol.213, 1990 : 433-474.
- Brockmoller J., Kirchheiner J., Meisel C., Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1 : 125-51.
- Cantor C.R. Biotechnology in the 21st century. *Trends in biotechnology* 2000; Vol.18 : 6-7.
- CCNE : avis n° 64 du 8 juin 2000.
- Clarke A., English V., Harris H., Wells F. Ethical considerations. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2001; 15 : 89-94.
- Coats A.J. Pharmacogenomics : hope or hype ? *International Journal of Cardiology* 2000; 76 : 1-3.
- Collins F.S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for Medical Science. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 285 : 540-544.
- de Montgolfier S., Moutel G., Beaumont C., Hervé C. Le rôle des comités d'éthique de la recherche dans l'évaluation de la constitution et de l'utilisation des biothèques : analyse auprès de 28 comités en France ([http : //www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique))
- de Montgolfier S., Moutel G., Hervé C. Gestion des biothèques : analyse des pratiques au sein de 20 services hospitaliers. *Press. Med.* 2000; 29 : 1752-8.
- de Montgolfier S. Enjeux éthiques du fonctionnement des banques d'ADN dans les centres de soins et de recherche. DEA d'éthique médicale et biologique (1998), Faculté Necker. ([http : //www.inserm.fr/ethique](http://www.inserm.fr/ethique))

- Deschênes M., Cardinal G., Knoppers B.M., Glass K.C. Human genetic research, DNA banking and consent : a question of form ? *Clin. Genet.* 2001; 59 : 221-239.
- Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001. Dictionnaire permanent, Bioéthique et biotechnologies, bulletin 103, juin 2001, p 7514-7519.
- Drews J.S. Drug discovery : a historical perspective. *Science* 2000; 287 : 1960-1964.
- Dubreuil C., Duchier J., Cambon-Thomsen A. Médecins, chercheurs et patients face aux banques d'échantillons biologiques humains. *La revue du praticien* 2001; 51 : 469-472.
- Duchange Nathalie. Aspects éthiques dans la constitution de banques d'ADN : L'exemple d'une recherche en pharmacogénétique dans une cohorte de patients infectés par le VIH. DEA d'éthique médicale et biologique (2002), Faculté Necker.
- EUROGAPP PROJECT 1999-2000. Data storage and DNA banking for biomedical research : informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. European Society of Human Genetics.
- Evans J.P, Skrzynia C., Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001; 322 : 1052-56.
- France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-548 du 1er juillet 1994 relative aux traitements des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. JO République française, 2 juillet 1994 : 9559-9560.
- France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. JO République Française, 30 juillet 1994 : 11056-11059.
- France. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. JO République Française, 30 juillet 1994 : 11060-11068.
- Genetic databases. Assessing the benefits and the impact on the human and patient rights. Working group report sept 2001. European Partnership on patient's right and citizen's empowerment. Network of the World Health Organization.
- Gidal B.E., Radulovic L.L., Kruger S., Rutecki P., Pitterle M., Bockbrader H.N. Inter- and intra-subject variability in gabapentine absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res.* 2000; 40 : 123-127.
- Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine : revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol.* 2001; Vol. 19, N°12 : 491-499.

- Huriet, C. (2001) Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Rapport d'information 267. [http : //www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html](http://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-267.html).
- Issa A.M. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21 : 247-249.
- Jeunemaître X. Les espoirs de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique. *Progrès génétique et HTA* n°12-2002 : 4-6.
- Knoppers B.M. Enjeux éthiques de la recherche en génétique. (<http://www.inserm.fr/ethique>.)
- Knoppers B.M. Towards a reconstruction of the « genetic family » : new principles ? *Int. Digest. Health. Legisl.* 1998; 49 : 241-253.
- Knoppers B.M., Laberge C. Ethique et génome : défi 2000, l'être humain n'est-il qu'une autre sorte d'espèce ? *Médecine/sciences* 2000; 16 : 64-66.
- Knoppers B.M. Genetic information and the family : are we our brother's keeper ? *Trends Biotechnol.* 2002; 20 : 85-86.
- Lassale C. Colloque juin 2002. Faculté de médecine des Saints pères. Commission nationale CCPRB.
- Lawrence R. Biocomputing : impact of the genomic revolution. *DDT* 2001; Vol 6, n°8 : 403-405.
- Lawrence R. Jürgen Drews discusses the future of the industry. *DDT* 2001; Vol.6, N°7 : 338-341.
- Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients : a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 : 1200-5.
- Lee V.H.L., Sporty J.L., Fandy T.E. Pharmacogenomics of drug transporters : the next drug delivery challenge. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001; 50 : 33-40.
- Leport C., de Montgolfier S., Duchange N., Moutel G., Theodorou I. et le groupe d'étude APROCO. Réflexions éthiques liées à la pharmacogénétique, à partir de la mise en place d'une banque d'ADN dans une cohorte de patients infectés par le VIH, ayant débuté un traitement avec inhibiteurs de protéase. [http : //www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf](http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf).
- Ligget S.B. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors : relevance to asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000; 105 : 487-492.

- Loi Huriet-Sérusclat. Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22/12/88), modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/01/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/01/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/01/93), et par une des Lois dites de Bioéthique [Loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26 /07/94)].
- Mathieu L. Une science nouvelle, la pharmacogénomique. *Science et Avenir* 2000; n°636.
- McCarthy J.J., Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat. Biotechnol.* 2000; 18 : 505-508.
- McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics : unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41 : 101-121.
- Meyer L., Magierowska M., Hubert J.B., Rouzioux C., Deveau C., Sanson F., Debre P., Delfraissy J.F., Theodorou I. Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression : relationship with viral load. The SEROCO Study Group. *AIDS* 1997; 11 : F73.
- Meyer U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; Vol. 356 : 1667-1671.
- Moreau A., Rémont S., Weinmann N. L'industrie pharmaceutique en mutation. *Notes et études documentaires* 2002; N°5154 : 135.
- Moutel G. Médecine prédictive : l'information du patient sur les risques de dérive. *Le Courrier de l'éthique médicale*, revue de la société française et francophone d'éthique médicale, 2001; 1 : 4-8.
- Moutel G., de Mongolfier S., Meningaud J.P., Hervé C. Bio-libraries and DNA storage : assessment of patient perception and information. *Med. Law.* 2001; 20 : 193-204.
- Nebert D.W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics : why is this relevant to the clinical geneticist ? *Clin. Genet.* 1999; 56 : 247-258.
- Nebert D.W., Bingham E. Pharmacogenomics : out of the lab and into the community. *Trends in Biotechnology* 2001; Vol.19, N°12 : 519-523.
- Norton R.M. Clinical pharmacogenomics : applications in pharmaceutical R&D. *DDT* 2001; Vol.6, N°4 : 180-185.
- Pirmohamed M., Park B.K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001; Vol.22, N°6 : 298-305.
- Ramsay S. Ethical implications of research on the human genome. *Lancet* 2001; Vol.357, N°9255 : 535.

- Rapport Louisot (1994) sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain, les banques de cellules et de données de l'ADN. Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie. Paris, Editions législatives 12 : 9692-9695.
- Reiss T. Drug discovery of the future : the implications of the human genome project. *Trends in biotechnology* 2001; Vol.19, N°12 : 496-499.
- Roses A.D. How will pharmacogenetics impact the future of research and development ? *DDT* 2001; Vol.6, N°2 : 59-60.
- Roses A.D. Pharmacogenetics. *Human Molecular Genetics* 2001; Vol. 10, N°20 : 2261-2267.
- Samani N.J., O'Toole L., Channer K., Woods K.L. A meta analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94 : 708-12.
- Schmitz G., Aslanidis C., Lacker K.J. Pharmacogenomics : implications for laboratory medicine. *Clinica. Chimica. Acta.* 2001; 308 : 43-53.
- Schuman K.A., Linas B.P. Pharmacoeconomics : state of the art. *Annu. Rev. Pub. Health* 1997;18 : 529-548.
- Sérusclat F. Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. Rapport 20 (1999-2000)- Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. [http : //www.senat.fr](http://www.senat.fr).
- The International SNP Map Working Group . A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409 : 928-933.
- Theodorou I. Early protective effect of CCR-5 delta 32 heterozygosity on HIV-1 disease progression : relationship with viral load. The SEROCO Study Group. *AIDS* 1997; 11 : F73.
- Vizirianakis I.S. Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 15 : 243-250.
- Vogel F. Moderne Problem der Humangenetik. *Ergib Inn Kinderheild* 1959; 12 : 52-125.
- Wang S., Saboorian M.H., Frenkel E., Hynan L., Gokaslan S.T., Ashfaq R. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens : comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J. Clin. Pathol.* 2001; 53 : 374-381.
- Weber W.W. The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutation research* 2001; 479 ; 1-18.

- Wieczorek S.J., Tsongalis G.J. Pharmacogenomics : will it change the field of medicine ? *Clinica. Chimica. Acta.* 2001; 308 : 1-8.
- Winkelmann B.R., Marz W., Boehm B.O., Zotz R., Hager J., Hellstern P., Senges J. Rationale and design of the LURIC study : a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001; 2(Suppl.) : S1-S73.
- Wolf C.R., Smith G., Smith R.L. Science, medicine, and the future : Pharmacogenetics. *BMJ* 2000; Vol.320 : 987-990.
- Wolf M., Gaillard L., Hervé C. Consentement : quelle est la question ? *La Presse Médicale* 1997; 36 : 1725-1729.
- Yan Q., Sadee W. Human membrane transporter database : a web-accessible relational database for drug transport studies and pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci.* 2000; 2 : 3.