

**Etats généraux de la bioéthique :
Réflexions du réseau national de pharmacogénétique (RNP Gx) sur l'utilisation des tests
pharmacogénétiques**

Dans le contexte des états généraux de la bioéthique, mais aussi de l'avènement du séquençage à haut débit en santé, le **réseau national de pharmacogénétique (RNP Gx)** regroupant des professionnels de santé issus de laboratoires majoritairement hospitaliers souhaite apporter des éléments de connaissance sur l'utilisation potentielle de données génétiques individuelles concernant le **domaine du médicament**.

La pharmacogénétique en France en 2018, situation actuelle et perspectives

La pharmacogénétique s'intéresse aux conséquences des variations génétiques constitutionnelles sur la réponse **aux médicaments** afin de développer des tests simples permettant d'identifier les individus pouvant présenter des anomalies de réponse (inefficacité, toxicité). La caractérisation des facteurs prédictifs de la réponse aux médicaments a pour objectifs à la fois d'améliorer la prise en charge thérapeutique (pour le malade lui-même) et de diminuer les coûts d'hospitalisations liées aux effets indésirables ou à une inefficacité des traitements médicamenteux (pour la collectivité). Chaque année, en France, l'iatrogénie médicamenteuse serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations, pour un coût global estimé à 320 millions d'euros (extrait d'un rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2001). Une enquête réalisée par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en 1998 a montré que l'incidence des hospitalisations liée à un effet indésirable d'un médicament était de 3,2 % en France. Une nouvelle édition de l'étude, menée en 2007, soit 10 ans après la première, montre que cette incidence n'a pas diminué et reste de l'ordre de 3,6%. Ces chiffres démontrent que **les variations interindividuelles de réponse aux médicaments incluant notamment des causes génétiques représentent un problème médical et de Santé Publique important**.

Cette discipline entre dans le champ d'application de l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (JORF n°0130 du 7 juin 2013) et une quarantaine de laboratoires publics ou privés, fédérés au plan national au sein du RNP Gx, proposent d'ores et déjà des tests en routine dans ce domaine.

Certains de ces tests font actuellement partie de la « liste complémentaire » de la nomenclature et d'autres sont effectués au titre du RIHN. Ils ne sont donc pas remboursés par la sécurité sociale et ne s'adressent ainsi qu'à des patients pris en charge par un établissement de santé public ou privé.

Les tests pharmacogénétiques réalisés en routine par les laboratoires s'appliquent à des combinaisons « gène(s) -médicament » qui ont été définies sur la base d'études cliniques ayant mis en évidence une association entre une variation génétique et l'efficacité ou la toxicité d'un médicament.

Plusieurs situations existent concernant les règles d'utilisation des tests pharmacogénétiques :

- **L'obligation légale de réaliser le test avant administration** du médicament : ce sont des cas limités, par exemple l'abacavir (gène HLA*B5704) et l'éliglustat (gène CYP2D6) ;
- La **mention dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la possibilité de réaliser un examen de pharmacogénétique** : elle précise alors que la posologie pourra être adaptée ou le traitement contre-indiqué selon le résultat du test. Ces tests concernent donc tout patient devant recevoir le médicament, quel que soit son lieu de vie.
- Pour d'autres médicaments bien que la prescription et la réalisation d'un examen de pharmacogénétique ne soit pas formellement recommandée dans les RCP, l'utilité clinique des tests a fait l'objet d'études et est reconnue par des publications ou des recommandations professionnelles.

En France, le RNPgX, à l'instar du consortium international pour l'implémentation clinique de la pharmacogénétique (CPIC) qui publie depuis une dizaine d'années des « guidelines » régulièrement mises à jour, a proposé une série de recommandations pour l'utilisation des tests pharmacogénétiques (1, 2).

Comment ces tests pharmacogénétiques sont-ils concrètement mis en œuvre en 2017?

Ces tests sont réalisés uniquement à la demande des prescripteurs, après obtention du consentement signé par le patient. Ils sont le plus souvent effectués à visée de dépistage pré-thérapeutique et les demandes portent alors sur le/les couple(s) « gène-médicament » correspondant(s) au(x) médicament(s) que le patient va recevoir au cours de son hospitalisation. Ces tests peuvent également être réalisés a posteriori pour documenter une réponse thérapeutique inappropriée (efficacité insuffisante ou toxicité). Ils permettent ainsi de **choisir une stratégie thérapeutique** ou de **réaliser un ajustement posologique pour chaque patient**. Le point sur lequel il convient d'insister est que les « **biomarqueurs** » **pharmacogénétiques sont prédictifs** et donc utilisables **avant l'instauration** du traitement

En 2016, plus de 24000 examens de pharmacogénétique ont été déclarés à l'agence de la biomédecine, représentant 5,6% de l'activité nationale de génétique moléculaire. Ces chiffres montrent que, si la pharmacogénétique est une activité reconnue, le nombre de patients qui en bénéficient est très largement inférieur à celui de la population cible, constituée des patients recevant les traitements concernés (anticancéreux, immunosuppresseurs mais aussi médicaments d'usage très courant comme les anticoagulants, les antidépresseurs ou les hypocholestérolémiants). Cette **inégalité d'accès aux tests pharmacogénétiques au plan national** repose davantage sur une méconnaissance de leur intérêt par les médecins prescripteurs que sur des raisons scientifiques ou organisationnelles.

La pratique actuelle de la plupart des laboratoires est d'effectuer les analyses pharmacogénétiques « à la demande » et de manière ciblée, c'est-à-dire en lien avec une prescription médicamenteuse particulière. Cette approche, se limitant à un faible nombre de variations génétiques va rapidement évoluer avec l'avènement des techniques de séquençage haut débit, au profit d'une analyse globale et quasi exhaustive, s'intéressant simultanément à toutes les variations de gènes potentiellement en lien avec la réponse à un médicament. Cette évolution technologique, qui semble inexorable et pour laquelle le RNPgX finalise actuellement la conception d'un **panel de « pharmacogènes »**, va radicalement changer la manière d'utiliser les résultats des

tests pharmacogénétiques au profit du patient. En effet, lorsque ces modalités d'analyse sont mises en œuvre comme c'est d'ores et déjà le cas dans certains centres à travers le monde, il apparaît que l'analyse de quelques « pharmacogènes » (parfois moins de 5) permet de mettre en évidence une anomalie justifiant de modifier la thérapeutique chez plus de 90% des patients et d'identifier jusqu'à 5% de patients à haut risque de toxicité. Ces taux très élevés d'identification de patients à risque s'expliquent par la prévalence élevée des polymorphismes de « pharmacogènes » dans la population générale et par la multiplicité des médicaments concernés.

Ainsi, avec l'avènement des panels de « pharmacogènes » ou plus généralement de l'analyse globale du génome (exomes, génome entier), l'avenir semble devoir se dessiner **selon deux orientations distinctes**, mais dont les implications pour le patient apparaissent être les mêmes :

- Les modalités de prescription restent identiques à ce qu'elles sont aujourd'hui, à savoir la recherche d'une variation génétique ciblée pour une prescription médicamenteuse donnée: or l'analyse étant réalisée avec un panel le génotype du patient sera disponible pour le gène d'intérêt dans le cadre du traitement actuel mais aussi pour d'autres gènes en lien avec des médicaments qu'il pourra recevoir dans le futur. La question qui se pose alors est de **savoir si, et comment, ces données incidentes seront utilisées pour les thérapeutiques futures** ;
- Compte-tenu des chiffres évoqués plus haut et du coût avéré de l'iatrogénie médicamenteuse, des établissements de santé en Europe et aux Etats-Unis mettent en œuvre des programmes de **pharmacogénétique dite « pré-emptive »** pour lesquels les patients ayant donné leur consentement sont génotypés de manière systématique pour un grand nombre de gènes à l'occasion d'une première prescription médicamenteuse ou à l'admission dans un service hospitalier. L'information ainsi générée **est intégrée dans leur dossier médical informatisé** et est **partagée avec tous les professionnels de santé** prenant en charge le patient. Cette analyse génétique élargie permettrait d'informer les patients à risque de toxicité médicamenteuse potentiellement graves voire mortelles et d'anticiper ainsi la survenue d'accidents iatrogéniques prévisibles, actuellement ou au cours de leur vie entière.

Quelles questions éthiques se posent pour l'avenir et comment les états généraux de la bioéthique peuvent-ils les aborder?

- **Disparité d'accès aux tests** : Il faudra bien sûr aborder la question de l'accès universel à ces explorations pour garantir l'égalité des soins pour tous ;
- D'un point de vue éthique, **comment justifier a posteriori un accident toxique alors qu'il existe des moyens de prédire sa survenue** ? Des patients ne bénéficient pas actuellement de la recherche de leurs caractéristiques génétiques susceptibles d'être à l'origine d'une toxicité ou d'une inefficacité de leur traitement médicamenteux, alors que cette information est facilement disponible, ce qui constitue une perte de chance pour le patient et pourrait poser la question de la responsabilité médicale ;
- **recueillir le ressenti des citoyens sur l'idée d'une analyse préemptive** à visée pharmacogénétique : y seraient-ils ouverts ou opposés? s'ils y sont ouverts, accepteraient-ils que ces données figurent dans leur dossier médical/pharmaceutique voire sur une carte à puce individuelle garantissant une traçabilité de l'information pharmacogénétique sous une forme facilement accessible aux médecins qui auront la responsabilité des traitements futurs de l'individu concerné ? Savent-ils que de telles applications sont d'ores et déjà sur le marché privé (par ex. le test *23 and me...*) et qu'en pensent-ils?

- nécessité d'**étendre les analyses aux autres membres de la famille** pour les « cas index » qui présenteraient une variation génétique pouvant conduire à un évènement potentiellement grave suite à l'administration d'un médicament.
- recueillir l'avis des professionnels de santé (pharmaciens, médecins) en la matière puisqu'ils seront en première ligne de la conduite à tenir face à ces informations si elles deviennent disponibles.
- En corollaire du point précédent, le **volet de la formation** (initiale et continue) **des professionnels de santé** devra être discuté car c'est actuellement par défaut de prescription et déficit d'information que ces tests ne sont pas réalisés et non pas par un manque de facilités puisque le maillage territorial est d'ores et déjà assuré par les laboratoires ;
- Sur le plan organisationnel, généraliser les analyses pharmacogénétiques impliquerait que les logiciels de prise en charge des patients (à l'hôpital mais aussi dans les pharmacies) intègrent un module pharmacogénétique. Cela pose-t-il un problème, si ce n'est éthique, au moins technique ? Comment les évolutions des connaissances concernant les relations entre variations génétiques et effets d'un médicament (avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments ou l'identification d'une association) pourront-elles être intégrées en temps réel dans le suivi thérapeutique des malades?

Références

- 1- **Numéro spécial de Thérapie Avril 2017** : Recommandations du Réseau National de Pharmacogénétique
- 2- Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F *et al.* Dépistage du déficit en dihydro-pyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines. **Bulletin du Cancer, 2018**, à paraître à partir du 23 février

Au nom du RNPgX : Marie-Anne Lorient, Chantal Barin-Le Guellec, Nicolas Picard, Laurent Becquemont, Jean-Christophe Boyer, Sylvie Quaranta

Paris le 12 février 2018