

## Le thérapeute généticien

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D.

Doyen, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Plusieurs comités et commissions ont été créés au cours des derniers mois afin de discuter de la restructuration des soins de santé, du partage des actes, du besoin d'interprofessionnalisme, de l'individualisation des soins, de la participation de plus en plus active des patients à leur thérapie... Pensons entre autres à la Commission Romanow, au Rapport Bernier, au Comité Carignan, à la Commission Clair, aux États généraux en pharmacie, etc. Sur le plan du partage des actes et de la reconnaissance des compétences, plusieurs pharmaciennes et pharmaciens, associations et groupes de la profession font des représentations importantes pour créer des ouvertures permettant une pratique toujours plus professionnelle de la pharmacie et repoussant les barrières pouvant limiter le développement des actes reconnus à l'exercice de la profession. Ces actions sont justifiées, nécessaires et obligatoires afin de continuer à assurer le développement de la profession. De plus, nous proposons des structures de soins faisant appel à une collaboration étroite avec les médecins, infirmières, infirmières cliniciennes et autres professionnels de la santé. Mais de façon un peu plus visionnaire, ne devrions-nous pas aussi inclure à nos discussions ce nouveau spécialiste qu'est le « thérapeute généticien »?

Le 4 mars 2002, j'ai accédé au site Pub-Med et tapé les mots « *Gene therapy* » dans la fenêtre recherche. Le résultat fut étonnant : on m'affichait la page 1 de 861; soit les 20 premiers articles de 17 205 articles publiés sur ce thème. Je n'ai même pas osé ajouter d'autres éléments à ma recherche, éléments représentant des domaines à la base du concept des biotechnologies comme les molécules antisens, les molécules issues des techniques d'ADN recombinant, les anticorps monoclonaux et le *Rational Drug Design*. Le résultat aurait été astronomique. On peut croire que tout cela demeurera du domaine de l'imaginaire et ne verra le jour que dans 10 ou 20 ans. J'ai donc voulu aller un peu plus loin et répéter une recherche avec comme mots clés « *Gene therapy AND clinical trials* ». Le résultat : 75 pages et 1 492 références!

Nous devons réaliser que les découvertes récentes en biologie cellulaire et moléculaire et en génétique auront un impact éminent sur nos approches thérapeutiques. Les connaissances acquises influencent dès maintenant le développement de nouveaux produits à visée thérapeutique et font en sorte qu'un constat important doit être fait en regard de trois aspects importants de la thérapie :

- Les médicaments étaient jusqu'à maintenant généralement des entités chimiques naturelles ou dérivées, ou alors complètement synthétiques. Les produits issus de la biotechnologie vont de la protéine, à l'ADN complémentaire, au virus transfecté, au dispositif thérapeutique induit de différentes substances (médicaments, ADN, virus, etc.).
- La majorité des médicaments utilisés actuellement en clinique ont été développés pour modifier les fonctions d'une protéine (récepteur, enzyme). Les produits issus de la biotechnologie ont généralement comme cible l'ADN.
- Les médicaments permettent généralement une approche palliative. Les produits issus de la biotechnologie permettent l'élaboration de traitements de nature curative.

On peut aussi croire, pour ne parler que de la thérapie génique, que celle-ci ne s'appliquera qu'à des maladies rares et impliquant un nombre limité de gènes. Les meilleurs exemples sont la mucoviscidose, la fibrose kystique, l'hémophilie, l'hypercholestérolémie familiale, la phénylcétonurie, la thalassémie, le Parkinson, le syndrome du long QT, etc. Cependant, nous devons réaliser que les connaissances actuelles permettent d'ajouter à cette liste des pathologies impliquant des facteurs régulant non seulement la fonction mais aussi l'expression des gènes. Ainsi, nous devons ajouter à cette liste le traitement curatif potentiel de différents cancers et des maladies liées à l'apoptose. On touche alors à plusieurs maladies cardiovasculaires, immunologiques et infectieuses. La thérapie génique pourra donc, dans un avenir assez rapproché, être applicable à plusieurs maladies localisées ou diffuses.

Il m'apparaît aussi important de noter le changement de terminologie utilisée pour les approches thérapeutiques développées récemment. Subtilement, on ne parle plus de « médicaments » mais de produits issus des biotechnologies, de dispositifs thérapeutiques ou de produits avec une visée thérapeutique. Plusieurs pharmaciens plus ou moins à l'aise avec ces produits présents actuellement dans nos établissements de santé négligent leur gouvernance et leur contrôle. Des exemples : des études cliniques utilisant un tuteur coronarien radioactif ou induit d'une molécule antisens, de VEGF et même d'héparine ou autres médicaments; des défibrillateurs implantables qui libèrent des médicaments;

des injections de molécules antisens dans des chirurgies vasculaires ou cardiaques.

Nous devons concevoir que le « thérapeute généticien » serait d'ores et déjà une personne clé dans nos établissements de santé puisqu'il ferait face à plusieurs défis en ce qui a trait aux nouveaux produits issus des biotechnologies. Ce spécialiste, bien que possédant peu d'information sur la quantité de molécules à administrer, devrait recommander une dose, la fréquence d'administration de ces gènes pour avoir un effet durable, la conservation et l'entreposage de ces produits, les voies d'administration les plus appropriées, la préparation et la reconstitution nécessaire avant usage. Il devrait aussi participer à l'éducation et l'information des patients, se prononcer quant aux effets secondaires et à la sécurité des produits. Il devrait assurer leur disponibilité, contrôler les coûts et s'assurer des remboursements adéquats. Enfin, il devrait être un expert en vue d'assurer une thérapie bien individualisée; personne ne veut voir modifier ses gènes de façon aléatoire.

La question maintenant se pose : quel spécialiste de la santé doit remplir le rôle de « thérapeute généticien »? Le médecin spécialiste, l'infirmière spécialisée, le médecin biochimiste, le pharmacien ou le biologiste moléculaire? Ou encore, quel sera le rôle du pharmacien s'il décide de ne pas occuper le rôle du spécialiste recherché?

De fait, Kane et Kuth avaient déjà proposé en 1992 le profil du « thérapeute généticien » :

*« Pharmacists will skillfully ride the coming biotechnology drug wave into the 21<sup>st</sup> century, where they'll reign as the unchallenged drug therapy experts, designing, dispensing, counseling (about) and monitoring (the effects of) medicines in the brave new world of genetic engineering. »*

ou

*«The (biotechnology drug) wave will sweep past most pharmacists and biopharmaceuticals, with their short half-lives and unique delivery systems, will largely be dispensed by specialists, most of whom are non-pharmacists. »*

Je souhaite que des pharmaciens pionniers, à la suite d'une formation additionnelle, décident de relever le défi en s'affichant dans un rôle de « thérapeute généticien » afin de paver la voie pour une évolution importante de la carrière. Une plus grande complicité entre le pharmacien et le médecin biochimiste pourrait facilement permettre de couvrir tous les aspects techniques et professionnels requis de cette nouvelle spécialité. Enfin, je souhaite de plus que des modifications législatives permettent d'élargir la définition de l'exercice de la pharmacie afin de ne pas limiter les champs d'expertise reconnus du pharmacien. La notion de médicament doit entre autres être revue et élargie pour couvrir les produits à visée thérapeutique issus des biotechnologies.

### Quelques références d'intérêt.

Friedmann, T., Noguchi, P. et Mickelson, C. The evolution of public review and oversight mechanisms in human gene transfer research: joint roles of the FDA and NIH.

Frim, D.M et Le, H.N. Gene therapy for Parkinson's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:151-161.

Goldspiel, B.R., Green, L. et Calis, K.A. Human gene therapy. *Clin Pharm* 1993;12:488-505.

Huber, S.L. Strategic management of biotechnology agents. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:S31-S33.

Kane, B.J. et Kuhn, J.G. Biotechnology: New roles and challenges for the pharmacist in Ambulatory care. *Drug Topics* 1992; Suppl. 3-13.

Kiechle, F.L. et Zhang, X. The postgenomic era. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:255-262.

Kwong, Y.L. Gene therapy: perspectives and promises. *HKMJ* 1997;3:163-172.

Mohr, L., Geissler, M. et Blum, H.E. Gene therapy for malignant liver disease. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:163-175.

Nemunaitis, J. et O'Brien, J. Head and neck cancer : gene therapy approaches. Part 1. Adenoviral vectors. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:177-185.

Piasecik, M.M. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:S4-S13.

Piasecik, P. Getting information about biotechnology products. *Am Pharm* 1993;NS33:18-19.

Piasecik, P. Biotechnology : an overview of the tools, therapeutic agents, and applications to pharmacy practice. *Pharm Pract Manage Q* 1998;18:1-12.

Schneider, P.F. Reengineering the retail/ambulatory pharmacy for provision of biotechnology pharmaceutical services. *Pharm Pract Manage Q* 1998;18:32-26.

Simari, R.D. et O'Brien, T. Clinical trials in vascular gene therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:317-319.

Stewart, C.F. et Fleming, R.A. Biotechnology products : new opportunities and responsibilities for the pharmacist. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:S4-S8.

Tami, J. et Evens, R.P. Evaluation of biotechnology products. *Pharmacotherapy* 1996;16:527-536.