

Montre-moi ton ADN, je te dirai qui tu es...

Isabelle Laverdière^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Chantal Guillemette^{3,4}, Ph.D.

¹Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, Québec (Québec) Canada;

²Étudiante au doctorat, Centre de recherche du CHU de Québec et Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Directrice du Laboratoire de pharmacogénomique Centre de recherche du CHU de Québec, Titulaire de la Chaire de recherche du Canada en pharmacogénomique-CHU de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 12 septembre 2013; Accepté après révision le 28 septembre 2013

Le domaine de la génétique et de la génomique a fait des progrès remarquables au cours de la dernière décennie. Après treize ans d'effort et de collaboration internationale, l'achèvement du séquençage du génome humain a été annoncé en 2003. Cette réalisation majeure marquait le cinquantième anniversaire de la découverte de la structure de l'ADN par Watson et Crick, et il en coûta près de trois milliards de dollars américains. Parallèlement à ce projet ambitieux, l'objectif de pouvoir séquencer le génome humain rapidement, en terme de jours et pour moins de mille dollars, stimula les compagnies de biotechnologies à développer de nouvelles approches plus efficaces. Après presque trente ans d'inertie dans le domaine du séquençage basé sur la méthode de Sanger, on assistera littéralement à une effervescence des technologies. C'est en 2005 qu'apparaissent les premiers séquenceurs de nouvelle génération à haut débit, rendant maintenant possible la réalisation de projets à large échelle en génomique, comme le Projet 1000 Génomes. Ce dernier vise à caractériser le génome de plus de deux mille individus à travers le monde afin d'établir un vaste catalogue public des variations génétiques présentes chez l'humain¹.

L'ensemble de ces avancées en génomique a permis de découvrir des milliers de variations génétiques. Certaines d'entre elles sont associées notamment au risque et à la progression des maladies ou à l'efficacité des médicaments, ce qui ouvre la porte à une personnalisation du traitement médical basée sur la susceptibilité génétique du patient ou de sa maladie. La pharmacogénomique est partie intégrante de cette approche dite médecine personnalisée ou médecine 4P. Cette dernière repose sur quatre concepts, dont la capacité de *prédire* la susceptibilité de l'individu aux maladies et de *personnaliser* la thérapie selon des déterminants permettant d'identifier les personnes qui répondront au traitement et le toléreront. L'anticipation de la maladie ou de sa progression permet d'adopter des mesures *préventives* pour éviter l'apparition ou l'évolution de la pathologie. Le tout n'étant possible que par la *participation* proactive de l'individu dans la prise en charge de sa santé. En étudiant la relation entre les profils génétiques des individus et la réponse aux médicaments, la pharmacogénomique a pour objectif de déterminer quels sont les facteurs génomiques permettant de différencier les personnes qui répondent au traitement de celles qui n'y répondent pas, d'identifier les

personnes qui subiront des effets indésirables graves avec tel ou tel médicament ou de déterminer à quelles doses un médicament devra être utilisé^{2,3}.

Actuellement, la monographie de plus de cent médicaments autorisés par la Food and Drug Administration présente de l'information pharmacogénomique liée à l'exposition au médicament, à la variabilité de la réponse clinique, au risque d'effets indésirables et au dosage des médicaments. Par contre, l'utilisation concrète de cette information en clinique n'est pas encore largement répandue, et un nombre somme toute restreint de tests génétiques sont faits de routine pour orienter le choix des médicaments⁴. L'oncologie est sans aucun doute le domaine médical auquel la pharmacogénomique a contribué le plus jusqu'à maintenant. Notamment, plusieurs thérapies ciblant une caractéristique moléculaire clef du développement de la tumeur, comme une mutation activatrice oncogénique du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF), sont maintenant disponibles. De ce fait, ce type de thérapie est efficace uniquement dans un sous-groupe de patients présentant ce trait. C'est sur la base de caractérisation moléculaire de la tumeur que sera déterminée l'accessibilité à la molécule⁵. Notamment, le Mayo Clinic Cancer Center (USA), le Translational Genomics Research Institute (USA) et l'Ontario Institute for Cancer Research (Canada) sont des exemples d'institutions innovantes en recherche translationnelle. Grâce à un étroit partenariat entre les cliniciens et les scientifiques, ces centres découvrent et surtout intègrent maintenant en clinique de nouveaux marqueurs moléculaires du cancer pour le bénéfice du patient. Les patients ont notamment accès à des projets de recherche visant à caractériser du point de vue moléculaire la maladie (ex. tumeur) et à personnaliser leur traitement pharmacologique en fonction de l'information mise en évidence par des technologies de pointe en génomique.

Mais pourquoi l'intégration des connaissances pharmacogénomiques en clinique n'est-elle pas aussi rapide et facile qu'on pourrait l'espérer? Nul doute que cette science est très prometteuse, par contre plusieurs barrières législatives, scientifiques, professionnelles et éthiques sont considérées comme des freins au déploiement de la pharmacogénomique dans la pratique quotidienne⁶. Dans

le présent numéro, l'article intitulé « La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénomique », l'auteur présente différentes applications de la pharmacogénomique dans diverses disciplines médicales et soulève également quelques enjeux, notamment socio-éthiques, liés à la communication des informations génétiques au patient et à sa famille⁷.

Outre l'utilisation de tests génétiques dans un contexte de soins encadrés par des professionnels de la santé, ce type de test est maintenant offert directement au consommateur en un clic sur internet. En effet, un nombre croissant de compagnies proposent d'évaluer votre susceptibilité à différentes maladies, de déterminer votre capacité à répondre à un large éventail de médicaments, de confirmer votre paternité, de découvrir qui étaient vos ancêtres et même vous dire quel type d'alimentation ou de sport vous conviendrait le mieux selon votre profil, le tout basé sur votre code génétique! Une telle pratique soulève plusieurs questions. Si pour certains ces tests peuvent paraître amusants, pour d'autres ils seront une source d'anxiété et mèneront à des consultations médicales multiples. À l'heure actuelle, aucune mesure législative concrète n'a été adoptée pour encadrer cette pratique et protéger le consommateur. De ce fait, ces compagnies ne sont nullement obligées de fournir un counseling génétique afin d'aider le patient à interpréter les résultats du test. La qualité et la valeur prédictive de ces tests varient, tout comme la pertinence et la spécificité des biomarqueurs qu'ils incluent. Il s'agit de surcroît d'un marché très lucratif. Par contre, ces tests peuvent jouer un rôle dans l'éducation de la population en matière de génétique et stimuler certaines personnes à prendre en charge leur santé, d'où le terme de médecine participative⁸. La sortie publique d'Angelina Jolie en mai dernier, concernant sa décision de procéder à une mastectomie bilatérale préventive en raison de son profil génétique hautement susceptible au développement du cancer du sein et de l'ovaire, a été largement médiatisée et a suscité beaucoup de discussions⁹. Si cette annonce a certes contribué à l'éducation du public, elle semble avoir également créé un engouement pour les tests de dépistage génétique.

La première question que les pharmaciens peuvent se poser est de savoir s'ils sont prêts à faire face à la musique. Qu'on

le veuille ou non, tôt ou tard nous serons appelés, en tant que spécialistes du médicament, à interpréter des tests pharmacogénomiques et à optimiser la pharmacothérapie des patients en intégrant l'information génétique au même titre, par exemple, que la pharmacocinétique des médicaments. Au Québec, la pharmacogénomique a fait son entrée dans le cursus universitaire depuis peu. On voit également émerger, notamment aux États-Unis, des programmes de résidence clinique spécialisés en pharmacogénomique. Des ressources disponibles en ligne, comme les sites PharmGKBTM et PharmGenEdTM, peuvent aider le pharmacien à parfaire et à maintenir ses connaissances en pharmacogénomique clinique^{10,11}. Le pharmacien pourrait donc être l'acteur principal de l'intégration à plus grande échelle de la pharmacogénomique en clinique. Pour ce faire, il sera appelé à collaborer avec une équipe pluridisciplinaire élargie pouvant inclure, entre autres, des biologistes moléculaires, des biostatisticiens, des spécialistes de l'éthique, des psychologues et des généticiens. De plus, il devra absolument acquérir de nouvelles connaissances et aptitudes inhérentes à cette discipline¹². Quoi qu'il en soit, il n'est peut-être pas si loin le jour où un patient se présentera à vous en ayant en main son profil génétique complet...

Financement

Isabelle Laverdière obtient du soutien de la part du Fonds de recherche Santé Québec et des Instituts de recherche en santé du Canada. Chantal Guillemette est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en pharmacogénomique. Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. National Human Genome Research Institute. [en ligne] <http://www.genome.gov> (site visité le 25 août 2013).
2. P4 MEDECINE Institute. [en ligne] <http://p4mi.org> (site visité le 25 août 2013).
3. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:217-44.
4. U.S. Food and Drug Administration. [en ligne] <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> (visité le 25 août 2013).
5. McLeod HL. Cancer pharmacogenomics : early promise, but concerted effort needed. *Science* 2013;339:1563-6.
6. Pasic MD, Samaan S, Yousef GM. Genomic medicine: new frontiers and new challenges. *Clin Chem* 2013;59:158-67.
7. Letarte N, Lavoie A, Sheehan N, Hurlimann T, Robb L, Lambert JP et coll. La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénomique. *Pharmactuel* 2013;46:258-68.
8. Bellcross CA, Page PZ, Meaney-Delman D. Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. *Cancer J* 2012;18:293-302.
9. Jolie A. My medical choice. *The New York Times*. [en ligne] http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0 (site visité le 25 août 2013).
10. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF et coll. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:414-7.
11. University of California, San Diego. Pharmacogenomics education program. [en ligne] <https://pharmacogenomics.ucsd.edu/> (visité le 25 août 2013).
12. Roederer MW, Van Riper M, Valgus J, Knaf G, McLeod H. Knowledge, attitudes and education of pharmacists regarding pharmacogenetic testing. *Personalized Medicine* 2012;9:19-27.