

INTRODUCTION A LA PHARMACOGENETIQUE

1. Vue d'ensemble sur la pharmacologie médicale

Le terme la Pharmacologie Médicale englobe l'ensemble des connaissances relatives à la découverte, à l'étude et à l'utilisation des médicaments chez l'Homme. L'Organisation Mondiale de la Santé définit la pharmacologie clinique comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ainsi qu'à leur usage :

- 1° étude des réponses à l'administration des substances : **pharmacocinétique et pharmacodynamie humaine.**
- 2° évaluation de l'efficacité des médicaments: **essais cliniques.**
- 3° étude de la destinée des molécules dans l'organisme: **pharmacocinétique.**
- 4° détection, évaluation, compréhension et prévention des risques d'effets indésirables des médicaments : **pharmacovigilance.**
- 5° détection, évaluation, surveillance du potentiel addictif des médicaments et substances licites : **pharmacodépendance.**
- 6° évaluation des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament par l'analyse des rapports coût/efficacité, coût/utilité du médicament avant et après A.M.M.: **pharmacoéconomie.**
- 7° caractérisation de l'utilisation des médicaments dans les différentes populations ou groupes sociaux : **pharmacoépidémiologie.**
- 8° variation des effets ou de la cinétique des médicaments en fonction des caractéristiques génétiques de l'individu : **pharmacogénétique.**
- 9° interactions multidirectionnelles entre le médicament, les partenaires impliqués de sa découverte à son utilisation finale et la société : **pharmacologie sociale.**
- 10° conseil sur les modalités individuelles d'utilisation du médicament : **aide à la prescription et informations sur le médicament.**

2. Historique :

La pharmacogénétique est apparue pour la première fois en 1953 avec la description du phénotype « acétyleur lent » de l'isoniazide, un antituberculeux. Ce phénotype a été rapidement associé à une augmentation de la neurotoxicité de cet antituberculeux couramment prescrit. Dans les années 1950 sont successivement décrits des syndromes particuliers que l'on rattache à des déficits constitutionnels en différentes protéines (glucose-6-phosphate déshydrogénase et anémie hémolytique aux dérivés de la quinine, apnées à la succinylcholine chez des patients déficients en cholinestérase).

Dans les années 1960, des médecins colligent des effets indésirables survenus chez leurs patients avec certains médicaments ; ces effets sont associés à des concentrations circulantes très élevées de ces médicaments. C'est en constatant l'élimination extrêmement lente de quelques médicaments par certains

patients que l'on découvre les enzymes hépatiques responsables du métabolisme des médicaments (cytochromes P450 ou CYP). Les premiers cas décrits soulignent déjà à l'époque que ces phénotypes « métaboliseur lent » sont rattachés à des modifications d'ordre génétique car ils se transmettent selon un mode mendélien. Il faut attendre les années 1980 et les progrès de la biologie moléculaire pour l'identification des gènes codant les protéines du métabolisme. Les mutations responsables des phénotypes « métaboliseur lent » sont alors progressivement publiées.

C'est avec l'apparition des tests génétiques et le séquençage du génome humain, et au début des années 2000, puis 2003, que la pharmacogénétique a pris un nouvel essor dans le développement et le suivi des médicaments. Le développement considérable de la pharmacogénétique, attesté par un nombre croissant, voire exponentiel de publications qui y sont consacrées, depuis une vingtaine d'années, couvre aujourd'hui trois grands domaines. Ils sont tous impliqués dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments. Ces trois domaines sont les suivants : les enzymes du métabolisme des médicaments, les transporteurs transmembranaires des médicaments et les récepteurs ou sites « cibles » des médicaments.

Concernant l'application des tests génétiques en pharmacogénétique, quatre questions peuvent être formulées :

- qu'est-ce que la pharmacogénétique ?
- dans quel(s) domaine(s) de santé la pharmacogénétique est-elle le plus largement utilisée ?
- quel est son impact possible sur la qualité des soins ?
- quelles perspectives de développement ?

3. Définition de la pharmacogénétique

La désignation de pharmacogénétique est une compaction de deux termes qui mettent en relation deux notions simples, à savoir que la réponse de l'organisme à un médicament donné (pharmaco-) dépend de la variation de séquence d'un ou de quelques gènes (-génétique). C'est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la variation interindividuelle de la réponse aux médicaments.

Les variations individuelles dans la réponse aux médicaments et les effets indésirables de ces derniers sont des problèmes cruciaux.

Les médicaments sont des substances chimiques exerçant un effet (pharmacodynamie) par l'intermédiaire de leur(s) interaction(s) sur un ou plusieurs systèmes biologiques de complexité variable. Un médicament agit sur une cible cellulaire (récepteur membranaire, canal, enzyme, transporteur, ...) soit directement, soit par l'intermédiaire d'un système effecteur (on parle alors de signalisation). La localisation et de la (ou des) cible(s) et le type d'effecteur déterminent la réponse provoquée par l'interaction du médicament avec sa cible biologique.

De nombreux facteurs peuvent influencer la réponse du patient au médicament. Le choix du médicament et les doses optimales dépendent de plusieurs facteurs y compris : l'âge, le sexe, le poids corporel, la comorbidité, les fonctions des organes, les interactions médicamenteuses, le mode de vie, l'origine ethnique, la génétique, l'alimentation...etc.

De telle sorte qu'il existe souvent (mais pas toujours) une importante variabilité de la réponse individuelle à l'administration d'une dose standard de médicament.

La réponse d'un individu à l'administration d'un médicament est constituée d'effets souhaités (correspondant à un objectif thérapeutique) et d'effets non souhaités (les effets indésirables qui sont plus ou moins prévisibles).

Cependant, la variation génétique peut représenter jusqu'à 95% de la variabilité dans la disposition et l'effet de la drogue. L'attention s'est concentré sur les polymorphismes génétiques de type SNP comme cause principale de la variation de la réponse aux médicaments et sont devenus une cible de recherche représentant de la pharmacogénétique.

Le développement considérable de la pharmacogénétique, attesté par un nombre croissant, voire exponentiel de publications qui y sont consacrées, depuis une vingtaine d'années, couvre aujourd'hui trois grands domaines qui sont tous impliqués dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments.

Historiquement, la pharmacogénétique s'est focalisée sur des protéines intervenant dans l'absorption, le métabolisme (enzymes de phase I et II) et l'élimination de certains médicaments. En effet, c'est en mesurant les concentrations plasmatiques ou urinaires de certains médicaments que l'on a pu identifier des sujets dits « métaboliseur lent ». À cette époque, les techniques de biologie moléculaire n'étaient pas développées et le phénotypage se basait seulement sur les dosages des molécules mères et/ou des métabolites dans le sang ou les urines.

Il faut attendre les années 1960 et 1970 et l'identification progressive des principales enzymes du métabolisme ainsi que les cytochromes P450 pour caractériser les voies métaboliques défectueuses chez les patients métaboliseurs lents. L'identification des gènes et des polymorphismes génétiques responsables des phénotypes dits « métaboliseur lent » s'est ensuite rapidement faite avec les progrès de la biologie moléculaire. Finalement, c'est le séquençage du génome humain qui va permettre de développer de façon spectaculaire la pharmacogénétique et l'analyse des variants alléliques impliquant soit un seul nucléotide, soit plusieurs situés dans différentes régions du gène (exons, introns ou promoteur). Par la suite, avec la découverte de millions de « Single Nucleotide Polymorphisms » (SNPs) couvrant l'ensemble de notre génome, la pharmacogénétique s'est étendue aux gènes représentant la cible des médicaments (récepteurs, canaux, enzymes...) ainsi qu'aux protéines assurant la transduction du signal (protéines G, kinases, phosphatases, cholinestérase...).

Il est important de souligner que l'immense majorité de ces SNPs n'entraîne pas de modification fonctionnelle (soit le niveau d'expression du gène d'intérêt, soit la composition de la protéine demeurant inchangée, ou la modification de la séquence d'acide aminé n'entraîne pas de modification d'activité). Mais dans un faible nombre de cas, un ou plusieurs SNPs peuvent altérer le niveau d'expression de la protéine ou son activité. Cependant, ce n'est pas pour autant que le SNP dit « fonctionnel » aura une traduction clinique. Seule une faible minorité des polymorphismes fonctionnels a une réelle traduction clinique, et là encore la pertinence clinique en termes d'option thérapeutique n'est pas toujours évidente.

Dans le prolongement de ces définitions et de ces constats, on peut dire que l'enjeu de la discipline « pharmacogénétique » est d'établir la traduction fonctionnelle de l'ensemble des SNPs des gènes de notre génome codant pour des protéines intervenant dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments et d'en définir les conséquences cliniques potentielles.

4. Pharmacogénétique et pharmacogénomique :

Les deux termes « pharmacogénomique » et « pharmacogénétique » sont très souvent utilisés de la même manière ou pour caractériser la même idée. Les termes « pharmacogénétique » et « pharmacogénomique » sont fréquemment utilisés dans la littérature concernant la médecine personnalisée. Même s'il n'existe encore aucun véritable consensus sur les définitions propres à chacun de ces termes, il est néanmoins possible de dégager certaines caractéristiques permettant de les distinguer.

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population.

La pharmacogénomique est un terme qui a été introduit à la fin des années 1990 et qu'on peut définir de manière large comme étant l'étude des variations des effets toxiques ou thérapeutiques des médicaments sur la base d'une analyse des informations contenues dans le génome entier d'un individu. Les études pharmacogénomiques portent aussi bien sur les variations interindividuelles des séquences génétiques elles-mêmes que sur les variations de l'expression des gènes.

Par contraste, le terme « pharmacogénétique » est utilisé depuis les années 50 pour désigner les recherches portant sur des gènes candidats spécifiques susceptibles d'expliquer l'existence de variations dans la manière dont un individu répond à un médicament en termes d'effets secondaires ou d'efficacité clinique.

Les gènes candidats visés dans les études pharmacogénétiques sont sélectionnés en fonction de mécanismes dont on sait déjà ou dont on suspecte qu'ils sont impliqués dans les prédispositions à développer certaines maladies, ou dans l'absorption, le métabolisme, le transport ou l'excrétion de médicaments. Cette sélection de gènes peut également avoir lieu sur la base de cibles médicamenteuses. Par opposition, la pharmacogénomique suit une approche libre de toute hypothèse et porte sur l'ensemble du génome.

Malgré ces différences notables, il existe une interdépendance entre ces deux champs de recherche. Aussitôt que des recherches pharmacogénomiques portant sur l'ensemble du génome, incluant les notions de transcriptomique et de protéomique, ont permis d'identifier des gènes ou des marqueurs génétiques impliqués dans les mécanismes influençant l'action ou les effets secondaires d'un médicament, chaque gène doit ensuite faire l'objet d'études pharmacogénétiques.

5. Pharmacogénétique et domaines d'application

Étant donné le nombre considérable d'articles et de revues sur la pharmacogénétique, il est impossible de faire une revue exhaustive des données sur les gènes dont les polymorphismes sont susceptibles d'avoir des conséquences cliniques dans différents domaines. Cependant, force est de constater qu'à ce jour les tests pharmacogénétiques sont peu développés dans la médecine de tous les jours.

- Recommandations de la FDA

La Food and Drugs Administration (FDA) a été la première agence d'enregistrement à prendre position dès 2003, en exigeant et mentionnant explicitement dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) la réalisation de tests pharmacogénétiques avant l'introduction de certains médicaments « à risque »

d'entraîner des effets indésirables graves voire mortels chez certains patients. Les tests faisant actuellement l'objet d'un marquage par la FDA concernent les enzymes du métabolisme des médicaments suivants : TPMT (6-mercaptopurine), UGT1A1 (irinotecan), CYP2C19 (voriconazole), CYP2C9 et VKORC1 (antivitamines K)

La plupart des études sont rétrospectives ou de type cas-témoins, portent sur des effectifs parfois insuffisants, ou sont des études d'association, avec des biais majeurs en ce qui concerne la reproductibilité des résultats. Il faut aussi souligner le manque d'informations pertinentes quant à la communication concernant des résultats des essais cliniques de nouveaux médicaments en développement, ayant fait l'objet d'étude de pharmacogénétique.

Ces auteurs soulignent la nécessité de la création d'infrastructure réglementée et la création de bases de données disponibles sur Internet, ayant le même objectif que celle mise en place avec succès par le National Institutes of Health (NIH) et le National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou d'autres bases plus orientées vers la pharmacologie qui comportent des intersections avec la génétique comme la base « Drug-Interactions.com », initialisée par David Flockhart (Indiana University, États-Unis), ou la base intitulée « The Human CYP Allele Nomenclature » initiée par Magnus Ingelman-Sundberg (Karolinska Institute, Suède).

L'objectif d'une telle base dédiée à la pharmacogénétique serait d'archiver les résultats d'études de pharmacogénétique industrielle ou institutionnelle renseignant plus précisément sur les phénotypes associés aux différents génotypes observés à travers plusieurs populations issues d'ethnies différentes, au même titre que les bases de données médicales mises à disposition « on line ». Les seuls tests pharmacogénétiques actuellement « labellisés » reposent sur la survenue d'événements cliniques majeurs, à savoir des surdosages graves chez les patients porteurs à l'état hétérozygote ou homozygote d'un ou plusieurs variants alléliques.

Il faut souligner une avancée positive dans cette direction a été franchie avec la création de **l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)** et la mise en place d'un registre central international des essais cliniques en cours.

Les tests pharmacogénétiques sont peu, voire sous-employés à ce jour, pour différentes raisons :

- Premièrement, l'information apportée par les chercheurs en pharmacogénétique est la plupart du temps parcellaire.
- Deuxièmement, les critères usuels caractérisant les tests génétiques ne sont pas employés, soit par méconnaissance de la méthodologie des tests diagnostiques, soit par omission volontaire.
- Enfin troisièmement, l'idée reçue la plus fréquente est qu'un test génétique va permettre à coup sûr de faire le diagnostic de telle ou telle affection avec des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de 100 % chacune.

Cela revient à penser que la ou les mutations étudiées expliquent l'ensemble de la pathologie recherchée. En effet, cette notion est souvent mal exploitée et il faut bien avoir à l'esprit que ce n'est pas parce qu'un test pharmacogénétique est « positif » que le sujet va systématiquement manifester des effets indésirables attendus du médicament (par exemple dans le cas d'un surdosage). De même, ce n'est pas parce que le test sera négatif que le sujet sera à 100 % certain de ne pas présenter d'effets indésirables.

On peut classer les tests pharmacogénétiques en deux catégories :

- **les tests dont la VPP est proche de 100 % avec une VPN médiocre** : dans ce cas, lorsque le sujet a un test « positif », on est à même de pouvoir prédire que l'événement indésirable (EI) attendu se produira. Cependant, le fait d'avoir un test négatif n'empêchera pas le patient de développer un EI, ce dernier pouvant avoir de multiples causes ;
- **les tests dont la VPP et la VPN sont médiocres (< 80 %)** : c'est le cas le plus fréquent pour les tests pharmacogénétiques. Ces tests estiment un risque tout en étant relativement peu informatifs à l'échelon individuel.

- ***Neuropsychiatrie***

Ce domaine a été un des premiers terrains de développement de la pharmacogénétique. Un nombre considérable de publications sont disponibles, mais soit leur intérêt clinique est faible, soit la reproductibilité des résultats publiés est insuffisante.

Le test génétique visant à identifier les différents variants du cytochrome P450, CYP2D6, métabolisant les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques, est l'un des plus anciens ; il reste cependant peu utilisé au quotidien. Sa réalisation chez des patients devant recevoir des neuroleptiques permet de prédire des dyskinésies tardives, des hypotensions. Son niveau de preuve reste incertain avec des VPP de l'ordre de 61 % et une VPN de 51 %, lui conférant une valeur de pertinence clinique faible.

En ce qui concerne la réalisation de ce test chez des patients prenant des antidépresseurs tricycliques, son objectif est de déceler des patients potentiellement « non répondeurs », mais le niveau de preuve reste incertain et sa pertinence clinique faible.

- ***Domaine cardiovasculaire***

Dans ce domaine, de nombreux polymorphismes génétiques ont été étudiés, sans application clinique pour l'instant en raison d'un niveau de preuve insuffisant. Seuls deux gènes impliqués dans le domaine de la thrombose et du maniement des anticoagulants oraux (AVK) sont actuellement pertinents : le gène codant CYP2C9 qui métabolise les AVK (les métaboliseurs lents et intermédiaires représentent 0,7 et 14 % de la population occidentale) et le gène codant l'époxyde vitamine K réductase (VKORC1) qui recycle la vitamine K oxydée. Des études récentes ont montré la pertinence clinique importante de ces tests en évaluant et confirmant que ces 2 gènes expliquent près de 50 % de la variabilité interindividuelle de réponse aux AVK. Le niveau de preuve est considéré comme « fort » puisque la VPP est de 80 % et la VPN de 58 %.

La réalisation de ces tests pharmacogénétiques permet de prédire le risque hémorragique et d'optimiser la dose à l'état d'équilibre chez des patients devant recevoir des AVK.

- ***Oncologie***

Dans ce domaine, les gènes étudiés sont très nombreux. Les tests les plus « prometteurs » actuellement concernant la pharmacogénétique de la tumeur étudient les gènes BCR-ABL ou le récepteur membranaire de l'EGF (couplé à une tyrosine kinase).

Le premier et plus ancien test est celui du génotypage de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) impliquée dans l'élimination de l'azathioprine et la 6-mercaptopurine utilisées dans les leucémies de l'enfant et la maladie de Crohn.

La réalisation du génotypage de la TPMT permet de prédire des neutropénies sévères voire mortelles. Il existe de rares métaboliseurs lents (0,3 % de la population) et environ 10 % de métaboliseurs intermédiaires. Chez les patients métaboliseurs lents, on privilégiera un autre traitement où une diminution d'environ 90 % de la posologie sera nécessaire ainsi qu'une surveillance hématologique intensive. Ce test possède un niveau de preuve fort avec une VPP de 78 % et une VPN de 56 %. Sa pertinence clinique est jugée importante et actuellement bien connue des médecins.

Le deuxième test plus récent est celui du génotypage de l'UGT1A1 (recherche du variant UGT1A1*28). Cette enzyme est responsable du métabolisme de l'irinotecan (Campto®), anticancéreux prescrit de manière non négligeable. Chez les patients déficients en UGT1A1, il y a accumulation et surdosage de l'un des métabolites actifs et toxiques de l'irinotecan avec un risque de développer une leucopénie sévère de 50%. Ce génotypage n'est pas encore couramment réalisé en France, d'une part du fait de son niveau de preuve « incertain » avec une VPP de 50 % et une VPN de 95 %. Sa pertinence clinique est jugée « probable ».

Pour résumer, le génotypage de la TPMT est un des seuls tests pharmacogénétiques recommandés en France par les agences d'enregistrement alors qu'il fait l'objet d'un labelling déjà ancien aux États-Unis. Le génotypage de l'UGT1A1 est le deuxième labelling existant en pharmacogénétique dans le domaine oncologique. Il est probable que d'autres labellings suivront dans ce domaine.

- **Immunologie**

Des études de pharmacogénétique réalisées dans le domaine immunologique ont cherché à expliquer et prédire des événements indésirables graves, notamment des accidents immuno-allergiques rares mais souvent très graves voire mortels, associés à la prise de quelques médicaments. Les quelques études réalisées dans ce domaine ont permis cependant d'identifier des « patients à risque » possédant des groupes HLA particuliers.

L'un de ces variants, le HLA-B*5701+C4A*6, a été corrélé à de sévères cas d'hypersensibilité, avec fièvre, éruption cutanée, et troubles digestifs survenus chez des patients atteints de VIH traités par abacavir (Ziagen®) (inhibiteur de la transcriptase inverse du virus VIH-1). Le test génétique permet d'obtenir une information majeure, sachant que 4 % des malades traités ont présenté une sévère hypersensibilité et que l'arrêt du traitement fait régresser ces symptômes, mais qu'une réintroduction peut être fatale. On sait maintenant que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont 11,4 fois plus de risques que les autres de développer ce type de réaction. Le niveau de preuve de ce génotypage est fort, avec une VPP de 100 % et une VPN de 98 %.

Les patients à risque présentent des groupes HLA particuliers maintenant bien identifiés mais qui diffèrent pour chaque médicament. Leur pertinence clinique est sans conteste en général très importante, cependant du fait de l'extrême rareté de ces événements indésirables (plusieurs milliers de patients devraient être génotypés avant d'identifier le patient à risque) les autorités d'enregistrement tel que FDA et European Medicines Agency – EMA ont longuement débattu mais n'ont pas légiféré et n'ont pas à ce jour accordé de labelling pour ces génotypes.

6. Impact de la pharmacogénétique sur la qualité des soins

La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, utiliser des médicaments chez l'Homme avec l'objectif de traiter des situations pathologiques en tenant compte des sources de variabilité individuelle de

la réponse. L'objectif final est d'obtenir un rapport bénéfice / risque favorable au malade. En pratique, d'administrer le médicament approprié, à la bonne dose / posologie pendant la bonne durée de traitement avec un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables.

Bien que les sujets concernant la « médecine individualisée » fassent l'objet de nombreux congrès et articles dans la littérature médicale ainsi que dans la presse grand public, avec parfois des titres accrocheurs tels que « **à chaque patient le bon médicament et la bonne dose** », l'introduction des tests pharmacogénétiques dans l'arsenal thérapeutique tarde à apparaître.

Avec les tests pharmacogénétiques, on pensait accélérer le développement transversal des tests génétiques du laboratoire à la clinique. Mais en considérant la littérature et l'activité des laboratoires spécialisés en pharmacogénétique, les tests pharmacogénétiques en France, et en Europe, semblent être le plus souvent réalisés dans le cadre de protocoles de recherche ; malgré des résultats d'étude clinique montrant, pour un certain nombre d'entre eux, un intérêt majeur ou partiel en clinique, ces tests restent « cantonnés » à la pratique « hospitalière spécialisée » de quelques centres hospitalo-universitaires.

Malgré les progrès considérables de ces dernières années et les « outils » de biologie moléculaire disponibles tels que les puces à ADN (micro array ou chips), le génotypage à « moyen » ou « haut débit », permettant des tests pharmacogénétiques sur un très grand nombre de gènes mais surtout des rendus de résultats extrêmement rapides en 24 h, leur utilisation reste malheureusement assez minoritaire à ce jour. La communauté médicale et les industriels tardent à mettre en pratique les tests pharmacogénétiques, lors du développement de leurs médicaments. On est en droit d'être surpris par l'immense décalage entre ce que les auteurs des meilleures revues médicales publient et l'absence de retour dans la pratique quotidienne.

Pour résumer, aujourd'hui de nombreux moyens sont disponibles pour analyser la variabilité interindividuelle environnementale et génétique de la réponse au médicament pour chaque individu devant recevoir un médicament précis. Par ailleurs, comme il a déjà été souligné dans les différentes parties de cette expertise, les coûts de ces tests génétiques sont en considérable diminution. L'obstacle majeur qui apparaît maintenant vis-à-vis du développement de ces tests est commun aux autres tests, à savoir un manque d'information en amont fournissant des éléments sûrs au conseil génétique et les difficultés d'interprétations des résultats même par des cliniciens ou biologistes spécialistes en pharmacogénétique.

Cependant, il faut rester prudent car même si le développement des tests génétiques nous permet d'identifier très précocement des individus « métaboliseur lent ou rapide » ou « répondeur lent ou rapide », nous ne pouvons pas encore prévoir tous les événements indésirables des médicaments ni même le pourcentage exact de personnes qui répondront correctement à de telles thérapeutiques. Les études in vitro d'activité métabolique ne suffisent pas, et là encore des études in vivo chez des populations de patients d'origines ethniques différentes sont nécessaires. Dans la même logique, des essais randomisés prospectifs de pharmacogénétique associant des critères de jugement liés à la pharmaco-économie sont nécessaires pour évaluer le bénéfice des tests pharmacogénétiques, comme par exemple la comparaison entre une adaptation de posologie en fonction du génotype ou en fonction de paramètres cliniques ou pharmacodynamiques (phénotype).

À ce jour, on ne peut que constater et déplorer que le développement de ces tests génétiques reste limité et semble curieusement modeste dans la pratique médicale quotidienne. L'état actuel du développement

clinique de la pharmacogénétique peut paraître assez décevant en regard des espoirs de certains cliniciens il y a une dizaine d'années et de la considérable importance des données de la littérature.

Il semble incontestable que l'évolution de la technologie va permettre de lever un certain nombre d'obstacles. Ainsi, nous pouvons de plus en plus combiner différents polymorphismes génétiques de différents gènes cibles (transport, métabolisme, récepteurs, enzyme cible, protéine impliquée dans la transduction du signal) afin d'améliorer les valeurs prédictives des tests. Du fait des progrès techniques, **des puces à ADN** permettant le génotypage de plusieurs milliers de polymorphismes seront prochainement disponibles à des coûts de plus en plus bas. Il est probable que ces génotypages étendus pourront être réalisés dès la naissance.

Ces informations seront alors utilisées au cours de la vie, et on peut imaginer qu'en fonction du traitement nécessaire, des logiciels de prescription et/ou d'adaptation de posologie nous indiqueront que ce médicament est contre-indiqué chez ce patient ou qu'il faut réduire les posologies d'un certain facteur ou qu'il faut renforcer la surveillance biologique vis-à-vis de tel ou tel événement indésirable.

Par ailleurs, il reste à définir dans les prochaines années quels sont les polymorphismes génétiques fonctionnels chez l'homme et identifier les futurs « tests pharmacogénétiques » cliniquement pertinents à promouvoir. Ceci est l'objectif principal de la pharmacogénétique.

Par ailleurs, il semble incontestable et nécessaire de légiférer sur une mise en commun « on line et publique » des résultats d'études de pharmacogénétique sur différentes populations afin d'augmenter et d'enrichir les informations cliniquement pertinentes déjà existantes. **Cela va nécessiter une plus grande collaboration entre les cliniciens, les pharmacogénéticiens et l'industrie pharmaceutique** afin de mieux informer les prescripteurs mais aussi les patients.