

# Pourquoi mon patient réagit-il différemment à ce médicament?

## Pharmacogénomique et médecine personnalisée dans la pratique

Christoph Handschin, Urs A. Meyer


Biozentrum, Abteilung Pharmakologie/Neurobiologie, Universität Basel, Schweiz

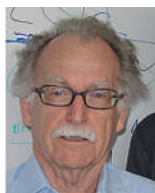
### Quintessence

- Une variabilité interindividuelle et intra-individuelle s'observe fréquemment au niveau de l'action des médicaments. Les causes de ces différences sont multiples et chez chaque patient, elles se présentent en combinaison différente. Parmi les principales causes figurent la diversité génétique, ainsi que des facteurs environnementaux changeants comme l'alimentation, la prise d'autres médicaments et le mode de vie.
- La variabilité peut affecter la pharmacocinétique, par ex. le métabolisme, ou la pharmacodynamique, c.-à-d. le mécanisme d'action d'un médicament. Ces différences individuelles au niveau de la réponse à un médicament constituent une composante essentielle du concept de «médecine personnalisée», dont l'objectif est d'administrer un traitement sur mesure à chaque patient, c.-à-d. le médicament adéquat pour le problème personnel du patient, administré à la bonne dose.
- Grâce aux percées dans les technologies de la génomique, il est devenu possible de mieux étudier la variation génétique de l'action des médicaments. Ces études ont conduit à la mise au point de tests génétiques moléculaires permettant de mieux prédire l'efficacité ou le risque d'effets indésirables.
- A l'heure actuelle, la médecine personnalisée est le plus souvent utilisée dans le traitement du cancer ou dans le cas des infections au VIH; toutefois, elle est aussi de plus en plus utilisée dans d'autres domaines thérapeutiques. Cet article résume les situations actuellement connues, qui présentent un intérêt pour la pratique.
- Les patients de la génération Internet sont mieux informés sur leur maladie et sur le traitement qu'ils reçoivent. A l'avenir, un nombre croissant de patients se présenteront aussi au cabinet en disposant déjà d'informations sur leur séquence génétique ou sur certains tests génétiques.

combinaison différente. Dans cet article, nous souhaitons exposer les causes des différences interindividuelles au niveau du traitement médicamenteux, discuter des recommandations relatives à la gestion de ce problème et résumer les applications possibles de la médecine personnalisée dans la pratique. Par ailleurs, nous émettons des hypothèses sur la place que pourrait occuper la médecine personnalisée dans la pratique future du médecin.

### Variabilité de l'action d'un médicament

Toute action d'un médicament et toute maladie sont le fruit d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et des facteurs inhérents au patient. Certains de ces facteurs, qui ont une influence sur l'action individuelle ou «personnelle» du médicament, sont résumés dans la figure 1 . Il a été démontré que tous ces facteurs pouvaient avoir un impact sur la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique d'un médicament, et donc sur l'intensité et la durée de l'action d'un médicament, ce qui finit par affecter l'efficacité et le profil d'effets indésirables du médicament [2–4]. Certains de ces facteurs (compliance, effet placebo) sont des modulateurs connus et évidents de l'action des médicaments. Les répercussions des insuffisances organiques (entre autres reins, foie, cœur) sur la cinétique de nombreux médicaments ou sur l'importance des interactions médicamenteuses ont également bien été étudiées, tandis que les mécanismes à la base de bon nombre des autres facteurs mentionnés sont encore mal compris (sexe, âge, origine ethnique, poids corporel et constitution corporelle, statut hormonal, etc.). Parmi les facteurs environnementaux également susceptibles d'influencer l'action des médicaments figurent le comportement alimentaire (par ex. composition et quantité de nourriture, nombre de repas, jeûne), la consommation de cigarettes, d'alcool et d'autres stupéfiants, l'exposition à des substances chimiques (par ex. pesticides), les rythmes circadiens et saisonniers, ainsi que l'activité physique. En tenant compte du plus grand nombre possible de ces facteurs d'influence, il est possible d'évaluer l'action pharmacologique de certains médicaments majeurs. Par ex. environ 60% de la variation de la dose de l'anticoagulant warfarine (Coumadin®, qui n'est pas commercialisée en Suisse; un médicament comparable est l'acénocoumarol [Sintrom®]) qui est nécessaire pour obtenir une anticoagulation satisfaisante peut être prédite si d'autres facteurs génétiques, environnementaux et inhérents au patient sont pris en compte en plus des polymorphismes génétiques connus du



Urs A. Meyer

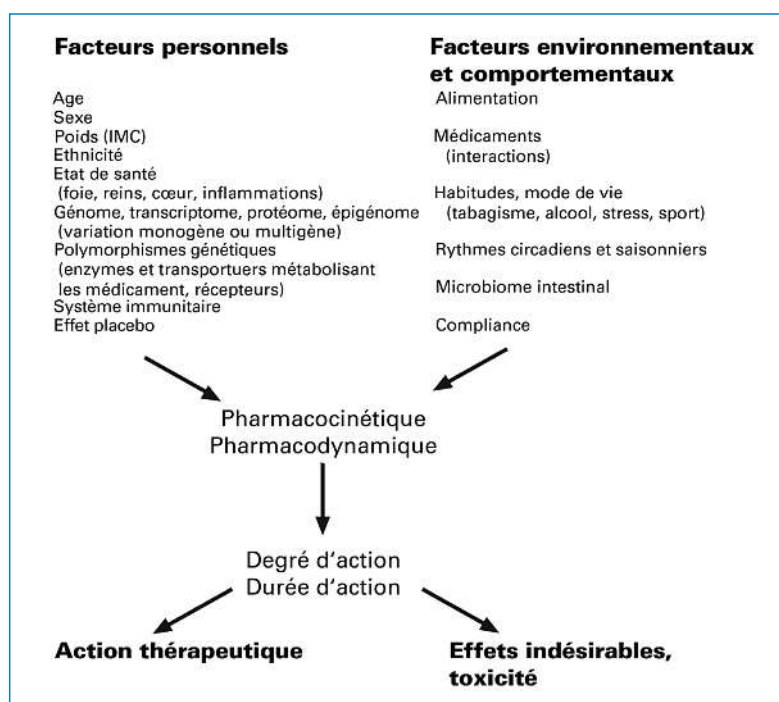


Christoph Handschin

### Introduction

Chaque médecin a déjà fait l'expérience que le même médicament, administré à la même dose, ne fournit pas le même bénéfice thérapeutique chez tous les patients. En effet, pour de nombreuses maladies comme l'asthme, la dépression, l'hépatite, la migraine ou les cancers, les médicaments agissent uniquement chez un nombre limité de patients, qui n'est que de l'ordre de 25 à 60% [1]. Les effets indésirables des médicaments ne surviennent également que chez certains patients, tandis que d'autres sont épargnés. Les causes de ces différences sont multiples et chez chaque patient, elles se présentent en

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.



**Figure 1**  
Variation de l'action pharmacologique des médicaments due à divers facteurs personnels et environnementaux.

CYP2C9 et de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) [5, 6]. Aux Etats-Unis, les hémorragies consécutives à un surdosage d'anticoagulants, comme la warfarine, sont la cause la plus fréquente d'admission aux urgences de personnes âgées [7].

Il semblerait également que la prédisposition génétique, autrement dit la variation héréditaire présente au sein de la séquence génomique personnelle d'un individu, joue un rôle essentiel dans le profil d'efficacité et d'effets indésirables d'un médicament. Les altérations somatiques de la séquence génétique, de la transcription et de l'expression protéique, qui font d'une cellule une cellule cancéreuse, varient d'un patient à l'autre et elles influencent son cancer et dès lors, les décisions thérapeutiques pour le traitement «personnalisé». L'une des principales vocations de cet article est de discuter de ces nouveaux concepts pharmacogénétiques et pharmacogénomiques, car ces connaissances ainsi que leur mise en application dans des tests diagnostiques moléculaires représentent une composante essentielle de la médecine personnalisée.

### Pharmacocinétique

La pharmacocinétique décrit la relation entre la dose administrée et la concentration sanguine d'un principe actif. Une grande partie des substances thérapeutiques utilisées sont lipophiles, c.-à-d. solubles dans les corps gras. Cette propriété physico-chimique permet d'atteindre des structures cibles (par ex. récepteurs) dans les organes ou les cellules, notamment en franchissant la barrière que constitue la membrane cellulaire. Toutefois, cette propriété est également à l'origine d'une rétention de ces substances dans l'organisme. Afin de permettre leur excrétion et de protéger notre organisme contre l'accumulation de médicaments, ces substances

sont transformées en molécules plus hydrophiles, c.-à-d. plus solubles dans l'eau. Ce processus se déroule en grande partie dans le foie.

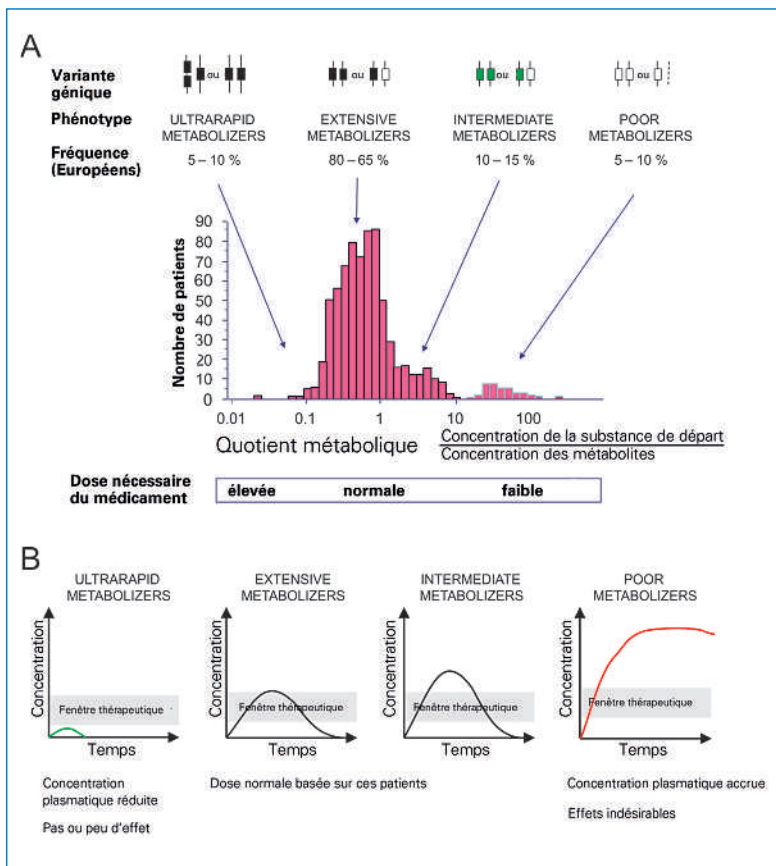
Le métabolisme des médicaments peut être décomposé en différentes phases: au cours de la phase I, le médicament fait l'objet d'une oxydation, d'une réduction et d'une hydrolyse. Différentes enzymes en sont responsables, comme oxydases, estérases, amidases ou époxydes hydrolases. Les enzymes qui jouent de loin le rôle le plus important sont celles de la famille des monoxygénases à cytochrome p450 (CYP). Les CYP sont des hémoprotéines qui, en se servant du cofacteur NADPH et d'oxygène, font subir une hydroxylation au médicament, autrement dit un groupe OH est attaché à la structure chimique. Ce groupe réactif est ensuite essentiellement utilisé par les enzymes de phase II afin de conjuguer le principe actif avec d'autres molécules hydro-solubles et donc, faciliter davantage son élimination. Les enzymes de phase II incluent par ex. les sulfatases, les glutathion-transférases, les acétylases ou les glucuronidases. La phase III ne correspond pas au métabolisme médicamenteux à proprement parler, mais elle décrit le transport de médicaments par la membrane cellulaire. Les systèmes de transport jouent un rôle majeur à la fois dans l'absorption et dans l'élimination des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme), y compris des médicaments. Plus de 200 gènes codent pour ces enzymes et transporteurs. Les variations fréquentes au niveau de ces gènes, également appelées polymorphismes génétiques, déterminent le profil personnel de biotransformation, c.-à-d. la clairance, la demi-vie, etc. du médicament ou de ses métabolites pharmacologiquement actifs et inactifs chez un patient. Ces variations déterminent ainsi son «individualité pharmacologique».

### Pharmacodynamique

Les substances thérapeutiques exercent leur action par le biais d'interactions spécifiques avec des structures cibles comme des récepteurs ou des canaux ioniques. Ces protéines également présentent le plus souvent des différences d'origine génétique au niveau de leur structure et de leur régulation, avec des répercussions sur l'efficacité d'un traitement. Les effets indésirables involontaires se produisent souvent par une liaison spécifique ou non spécifique des médicaments à d'autres protéines, comme interactions avec des cellules du système immunitaire qui peuvent être à l'origine d'allergies médicamenteuses (par ex. abacavir [Ziagen®, Trizivir®, Kivexy/Epzicom®]) ou carbamazépine [Tegretol®]).

### Principes pharmacogénétiques et pharmacogénomiques à l'origine des différences au niveau de l'action d'un médicament: variantes génétiques et polymorphismes

La pharmacogénétique et la pharmacogénomique sont des disciplines qui décrivent et étudient l'influence de gènes individuels ou de l'ensemble du génome sur l'action individuelle d'un médicament. Il y a une différence d'env. 1% de la séquence génomique entre les personnes



**Figure 2**

Différences interindividuelles au niveau de l'action pharmacologique des médicaments en raison de polymorphismes génétiques, avec pour exemple le cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) (modifié selon [5]; Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet. 2004;5(9):669–76, reproduction avec permission).

- A Différentes variantes génétiques du CYP2D6 surviennent à différentes fréquences chez les patients et déterminent, du fait de la combinaison personnelle, le phénotype métabolique du patient. Le dosage d'un médicament qui est métabolisé par le CYP2D6 doit donc être adapté à ce phénotype métabolique.
- B «Normale» correspond à la dose de médicament adaptée au phénotype métabolique le plus fréquent («extensive metabolizer»). Cette dose n'agit pas suffisamment chez les «ultrarapid metabolizers» ou résulte en une concentration sanguine accrue chez les «intermediate» et les «poor metabolizers», pouvant provoquer des effets indésirables.

non apparentées. En sachant que le génome diploïde compte au total plus de 6 milliards de paires de bases, cette variation touche tout de même environ 60 millions de nucléotides individuels qui ont une séquence différente, ce qui contribue à l'unicité de chaque individu. Les différences les plus fréquentes sont les «single nucleotide polymorphisms» (SNP). A ce jour, ~15 millions de SNP sont connus, ce qui représente env. 95% du nombre total présumé de SNP dans un génome [8]. D'autres différences sont d'ordre structurel; il s'agit notamment d'insertions, de délétions et de duplications, par ex. de «copy number variations» (CNV). Grâce aux avancées techniques, il est possible d'analyser les 500 000 à 1 million de SNP les plus fréquents sur des «chips» ou des «beads» au prix d'un test de laboratoire usuel, ce qui a abouti à la réalisation de centaines de *genome-wide association studies* (GWAS – www.genome.gov/gwastudies). Les patients souffrant d'une maladie particulière ou présentant un effet indésirable dangereux (par ex. toxicité hépatique) et les groupes contrôle cor-

respondants peuvent ainsi être comparés. On pensait ainsi pouvoir cerner la majorité des facteurs de risque génétiques de maladies et des différences individuelles au niveau de l'action pharmacologique. Pourtant, comme nous le décrivons plus tard dans cet article, cet espoir s'est uniquement concrétisé dans une très faible mesure. Il a néanmoins été possible d'acquérir des connaissances de tout premier ordre, qui permettent de prendre des décisions thérapeutiques personnalisées.

## Polymorphismes pharmacocinétiques

Des polymorphismes génétiques touchant l'action des médicaments ont déjà été observés bien longtemps avant que la séquence génomique humaine ne soit connue, il y a plus de 50 ans [5]. Le polymorphisme génétique signifie que la variation dans la population générale (en bonne santé) survient à une certaine fréquence (>1%) et altère l'action des médicaments. Les variantes génétiques de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) dans les érythrocytes, connu sous le nom de favisme, en sont un exemple typique. Lorsque les porteurs d'une variante avec activité enzymatique amoindrie prennent certains médicaments, comme la nitrofurantoïne (Euradantin®, Uvamin®), ils développent une hémolyse. Plusieurs des enzymes essentielles au métabolisme des médicaments sont contrôlées par des polymorphismes cliniquement pertinents. Ainsi, il existe plus de 80 variantes génétiques du cytochrome P450-CYP2D6, impliqué dans le métabolisme d'env. 20% de tous les médicaments, qui sont susceptibles d'influencer la concentration plasmatique et l'efficacité de ces médicaments [19]; www.cypalleles.ki.se). Les patients qui ont hérité de deux variantes du CYP2D6 (donc, l'une de la mère et l'autre du père) n'exerçant pas d'activité enzymatiques métabolisent les médicaments lentement, présentant par conséquent une concentration plasmatique accrue et une présence prolongée du médicament dans l'organisme. Ces individus «homozygotes» sont considérés comme des «poor metabolizers» ou «métaboliseurs lents». Toutefois, comme les CYP ne sont pas uniquement impliqués dans l'élimination des médicaments mais également dans la conversion de précurseurs inactifs de médicaments («pro-drugs») en substances thérapeutiques actives, le mode d'action des médicaments qui doivent être activés par le CYP2D6 est fortement affaibli chez les «poor metabolizers». La codéine est par ex. transformée sous la dépendance du CYP2D6 en morphine qui, après des étapes métaboliques supplémentaires, exerce son action analgésique principalement sous forme de morphine-6-bêta-glucuronide. Par conséquent, la codéine a uniquement une action analgésique très limitée, voire aucune action analgésique, chez les «poor metabolizers» déficients en CYP2D6 (env. 5–10% des patients). Par opposition, les personnes ayant des polymorphismes activant le CYP2D6, par ex. duplications du gène du CYP2D6, présentent une activité très élevée du CYP2D6 et elles sont par conséquent considérées comme des «ultrarapid metabolizers». Ainsi, ces patients réagissent fortement à la morphine formée de manière accrue à partir de la



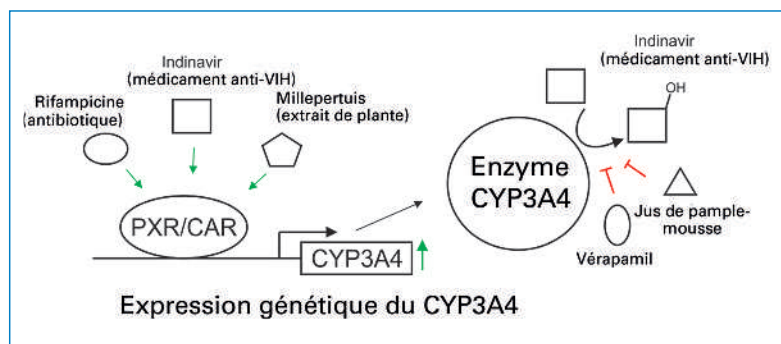


Figure 3

Fondements moléculaires des interactions médicamenteuses.

Différents médicaments et autres xénobiotiques, par ex. la rifampicine, l'indinavir ou l'extrait de millepertuis, peuvent se lier au PXR (pregnane X receptor) et/ou au CAR (constitutive androstane receptor), les deux plus importants régulateurs de l'induction médicamenteuse des cytochromes P450 (CYP), et ainsi accélérer mutuellement leur dégradation. Des interactions peuvent également survenir en raison de la modulation de l'activité enzymatique des CYP, par ex. le ralentissement du métabolisme de l'indinavir par le CYP3A4 en cas de prise concomitante de vérapamil ou de jus de pamplemousse.

**Tableau 1. Médicaments pour le traitement du cancer dont l'emploi nécessite un test pharmacogénomique préalable au niveau du tissu tumoral<sup>1</sup>.**


Médicament		Test sur
Anastrozole	(Arimidex <sup>®</sup> , G <sup>2</sup> )	Récepteurs hormonaux
Cetuximab	(Erbix <sup>®</sup> )	KRAS de type sauvage
Crizotinib	(Xalkori <sup>®</sup> )	Fusion de EML4-ALK
Dasatinib	(Sprycel <sup>®</sup> )	Translocation de BCR-ABL (Ph+) <sup>3</sup>
Erlotinib	(Tarceva <sup>®</sup> )	Mutations de l'EGFR
Exémestane	(Aromasin <sup>®</sup> , G <sup>2</sup> )	Récepteurs hormonaux
Fulvestrant	(Faslodex <sup>®</sup> )	Récepteurs des œstrogènes
Géfitinib	(Iressa <sup>®</sup> )	Mutations de l'EGFR
Imatinib	(Glivec <sup>®</sup> )	BCR-ABL (Ph+) <sup>3</sup> , PDGF $\alpha/\beta$ , c-kit
Lapatinib	(Tyverb <sup>®</sup> )	Expression de ErbB2 (HER2)
Letrozol	(Femara <sup>®</sup> )	Récepteurs hormonaux
Nilotinib	(Tasigna <sup>®</sup> )	Translocation de BCR-ABL (Ph+) <sup>3</sup>
Panitumumab	(Vectibix <sup>®</sup> )	KRAS de type sauvage, expression de l'EGFR
Torémifène	(Fareston <sup>®</sup> )	Récepteurs hormonaux
Trastuzumab	(Herceptin <sup>®</sup> )	Expression de ErbB2 (HER2)
Vemurafenib	(Zelboraf <sup>®</sup> )	BRAFV600E

<sup>1</sup> Les médicaments mentionnés font l'objet d'un test obligatoire en Allemagne, pour plus de détails voir: [www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert) (à l'exception du crizotinib et du vemurafenib, qui n'ont été introduits que récemment) et les références indiquées dans le texte.

<sup>2</sup> G = Substance également disponible sous forme générique.

<sup>3</sup> Ph+ = Chromosome Philadelphie positif.

codéine. Un cas parlant concerne un patient de 62 ans souffrant de pneumonie à l'Hôpital universitaire de Genève. En plus du traitement antimicrobien, il a reçu 25 mg de codéine trois fois par jour afin de soulager ses quintes de toux. Après quelques heures, il est devenu léthargique et a dû être placé sous ventilation artificielle. Les médecins ont soupçonné à juste titre une intoxication aux opioïdes et l'administration intraveineuse de naloxone a eu un effet dramatique sur sa conscience. Un test génétique réalisé par la suite pour détecter des variantes du CYP2D6 a révélé que le patient était un «ultra-

rapid metabolizer» [10]. Les nouveau-nés et les enfants sont particulièrement sensibles à la formation accrue de morphine à partir de la codéine. Le décès d'un nouveau-né, qui avait reçu une grande quantité de morphine par le biais du lait de sa mère «ultra-rapid metabolizer», ainsi que d'autres cas d'intoxications sévères à la morphine chez des enfants «ultra-rapid metabolizer» ont également été rapportés (aperçu dans [11]). Une situation pharmacocinétique identique s'observe également pour le tramadol et l'oxycodone; pour ces deux antalgiques, la formation du métabolite pharmacologiquement actif dépend du CYP2D6. Des cas portant sur la situation de «ultra-rapid metabolizer» pour ces médicaments ont été décrits dans la littérature, mais le problème a été moins bien étudié que pour la codéine [11]. Par ailleurs, chez ces individus, la probabilité est plus grande que les médicaments métabolisés via le CYP2D6 résultent en des concentrations plasmatiques plus faibles et donc, qu'un effet thérapeutique moindre voire nul soit obtenu. Les «ultra-rapid metabolizers» se distinguent des patients ayant une activité «normale» du CYP2D6, les «extensive metabolizers», et des patients présentant uniquement une activité légèrement affaiblie du CYP2D6, les «intermediate metabolizers» (fig. 2 ). Les transporteurs de médicaments présentent aussi souvent des polymorphismes génétiques et ils influencent par ex. l'absorption d'un médicament dans le foie ou le passage de la barrière hémato-encéphalique. Une faible absorption dans le foie peut se traduire par une augmentation de la concentration sanguine et donc par des effets toxiques des médicaments. C'est le cas pour la simvastatine et pour différentes autres statines utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie [12]. Très rarement (env. 1 patient sur 10 000), ces patients développent un syndrome avec douleurs musculaires et atrophie musculaire, en tant qu'effet indésirable du traitement par statine. Le risque de développer une myopathie liée au traitement par statine est fortement augmenté en présence d'une variante génétique du «solute carrier organic anion transporter» qui porte le nom de SLCO1B1. Le produit du SLCO s'appelle «organic anion-transporting polypeptide» et il est responsable de l'absorption des statines dans le foie. La capacité de transport moindre de la variante OATP1B1\*5 résulte en une absorption moindre et donc en des concentrations sanguines accrues des différentes statines. Chez les patients porteurs de la variante OATP1B1\*5, il serait opportun d'abaisser le taux de cholestérol en utilisant d'autres traitements ou une statine qui n'est pas transportée par l'OATP1B1, comme la fluvastatine (Lescol<sup>®</sup>).

## Polymorphismes pharmacodynamiques

Une variation génétique au niveau de l'expression ou des propriétés de structures cibles peut être à l'origine d'une action variable des médicaments. Un exemple éducatif concerne le principe actif géfitinib (Iressa<sup>®</sup>), un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (Non-

Small Cell Lung Cancer [NSCLC]). Les premières études cliniques ayant évalué ce médicament pour le traitement des patients atteints de NSCLC ont montré une efficacité significative, mais uniquement chez env. 10–15% des patients traités, la grande majorité des patients n'ayant pas répondu au traitement. Des études plus approfondies ont révélé que le géfitinib pouvait uniquement exercer son action inhibitrice en présence de variations de séquence très précises, qui activent ce récepteur. Si aucune de ces variantes génétiques n'est retrouvée à la biopsie tumorale, le médicament est le plus vraisemblablement inefficace [13]. Dans ce cas, il n'y a pas d'intérêt à traiter ces patients par géfitinib, car ce traitement serait uniquement source d'effets indésirables et de coûts. Par conséquent, d'autres traitements médicamenteux doivent être utilisés chez ces patients. Dans le traitement du cancer, il existe déjà de nombreux exemples similaires qui imposent un traitement personnalisé et donc la réalisation de tests pré-thérapeutiques (tab. 1 ↻).

### Interactions médicamenteuses


Les médicaments administrés concomitamment peuvent s'influencer mutuellement dans leur action, ce qui constitue un autre motif de variation interindividuelle des traitements médicamenteux. Un mécanisme fréquent des interactions médicamenteuses est la modification du métabolisme des médicaments. Certains médicaments peuvent renforcer ou «induire» leur propre métabolisme ou le métabolisme d'autres médicaments. Une inhibition mutuelle du métabolisme est également possible. L'antibiotique rifampicine (Rimactan®) ou tant que composant de préparations combinées) induit plusieurs enzymes du CYP (CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19), mais également des enzymes de phase II comme les UDP-glucuronosyltransférases et des transporteurs de phase III. Parmi les autres médicaments majeurs qui induisent le métabolisme médicamenteux figurent par ex. la carbamazépine (Tegreto®), l'éfavirenz (Stocrin®), le ritonavir (Norvir®), le bosentan (Tracleer®), l'étravirine (Intelence®) ou le modafinil (Modasomil®). Le mécanisme à l'origine de l'induction des systèmes métabolisant les médicaments a en grande partie été élucidé lors de la découverte des récepteurs nucléaires CAR (constitutive androstane receptor) et PXR (pregnane X receptor) [14]. Ces récepteurs sont également des facteurs de transcription et ils se lient aux sites régulateurs des gènes qui codent pour ces enzymes et transporteurs. D'autres récepteurs déterminent l'induction d'un autre CYP, le CYP1A2, par ex. par des composants de la fumée de tabac ou par le montélukest (Singulair®). En effet, les récepteurs CAR et PXR peuvent être activés par une multiplicité étonnante de substances différentes. Des interactions se produisent en raison d'un chevauchement au niveau de la spécificité de substrat des enzymes et transporteurs. Ainsi, la prise concomitante de l'antibiotique rifampicine et du médicament anti-VIH indinavir (Crixivan®) entraîne une élimination plus rapide de ces médicaments, car les deux se lient aux récepteurs PXR et augmentent donc le CYP3A4, qui favorise

alors le métabolisme des deux médicaments. Il y a quelques années, la naissance de «miracle babies» avait suscité un certain émoi aux Etats-Unis: un nombre inhabituellement élevé de femmes étaient tombées enceintes malgré la prise de contraceptifs oraux. Après étude plus précise, il s'est avéré que ces femmes, en plus de prendre les contraceptifs, avaient également pris des substances inductrices bien connues comme la rifampicine, mais également les extraits de millepertuis (en Suisse, les produits à base d'extraits de millepertuis commercialisés sont Hypericum®, Remotiv®, Jarsil® et Lucilium®) afin d'améliorer leurs symptômes dépressifs. L'hyperforine, qui entre dans la composition du millepertuis, est un activateur très puissant des récepteurs PXR et de ce fait, la concentration des hormones contraceptives est passée en dessous de la concentration thérapeutique efficace. Les extraits de millepertuis ont également été décrits comme étant à l'origine de réactions de rejet aigu après transplantation cardiaque, car ils contribuent à un métabolisme plus rapide de la ciclosporine A (Sandimmun®, Sandimmun-Neoral®) [15]. Par ailleurs, un grand nombre de médicaments peuvent avoir une influence négative directe sur l'activité enzymatique de certains CYP et donc altérer le métabolisme d'autres médicaments qui sont métabolisés par les mêmes CYP. Un exemple est le vérapamil (Flamon®, Isoptin®, ainsi que dans la préparation combinée Tarka®), un antagoniste calcique qui est utilisé en cas d'angine de poitrine, d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme cardiaque. Le vérapamil diminue l'activité du CYP3A4 et ralentit dès lors le métabolisme, par ex. de l'indinavir (Crixivan®), ce qui se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique d'indinavir. Dans cette catégorie figurent également, mis à part des médicaments synthétiques, des substances provenant d'aliments ou d'autres sources naturelles, comme des composants du jus de pamplemousse qui inhibent également l'activité du CYP3A4. En inhibant l'activité de différents CYP, le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité du vérapamil de jusqu'à 50%, alors que la prise concomitante d'extraits de millepertuis peut diminuer la disponibilité du vérapamil de jusqu'à 80% en induisant les CYP qui sont responsables du métabolisme du vérapamil. Ces exemples montrent que les interactions métaboliques peuvent être à l'origine de la variabilité interindividuelle de l'action des médicaments. Des informations relatives au risque d'interactions sont disponibles dans une rubrique spéciale des informations produits du Compendium suisse des médicaments, ainsi que dans diverses banques de données Internet (<http://new.compendium.ch/interactions/ia-list.aspx>; Epocrates, Medscape, etc.). Les interactions mentionnées y sont documentées.

### Médecine personnalisée et traitement médicamenteux personnalisé

Le concept de «médecine personnalisée» se base sur le fait que chaque être humain est unique, non seulement en ce qui concerne sa séquence génomique et ses propriétés épigénétiques, mais également en ce qui concerne ses propriétés héréditaires. Dès lors, il serait optimal

que chaque patient bénéficie d'une prise en charge sur mesure. La stratégie de médecine personnalisée peut être divisée en quatre stades [16, 17]: (1) diagnostic pré-symptomatique et évaluation du risque, y compris diagnostic prénatal, l'objectif étant d'obtenir un diagnostic et un traitement précoces, et éventuellement des mesures préventives; (2) sous-classification diagnostique et pronostic des maladies (diagnostic «personnel», par ex. analyse de l'expression des gènes en cas de lymphomes, de leucémies, de cancer du sein); (3) traitement individuel et personnalisé; (4) exploration du résultat des décisions médicales en se basant sur l'individu (par ex. qualité de vie).

Cet article aborde uniquement l'aspect du traitement médicamenteux personnalisé. L'objectif est d'utiliser le traitement médicamenteux optimal en termes de choix du médicament et de dose pour chaque patient individuel, en tenant compte de sa personne et de sa maladie, grâce au recours aux techniques diagnostiques modernes [18]. Le tableau 2  présente quelques-uns des tests pharmacogénomiques actuellement imposés ou recommandés par les autorités et les sociétés savantes. Le recours à ces tests peut apporter les avantages suivants aux patients:

1. Identification d'un sous-groupe de patients répondant bien à un médicament, qui a uniquement présenté une efficacité insuffisante voire nulle dans les études cliniques. Ainsi, certaines substances qui sont passées par le processus coûteux et fastidieux du développement pharmaceutique peuvent parfois apporter un grand bénéfice thérapeutique à certains patients. Un exemple est le géfitinib (Iressa<sup>®</sup>), déjà mentionné plus haut, qui est uniquement efficace chez 10–15% des patients. Les mutations nécessaires au niveau du gène codant pour l'EGFR peuvent être mises en évidence par biopsies tumorales [13]. Un exemple similaire concerne le vémurafénib (Zelboraf<sup>®</sup>), qui est commercialisé depuis l'année dernière et qui présente une efficacité surprenante dans le traitement du mélanome métastaté, mais uniquement chez les patients porteurs d'une mutation spécifique de l'oncogène BRAF (BRAF-V600E) dans les cellules tumorales [19]. Ce concept vaut également pour d'autres médicaments qui sont utilisés dans le traitement du cancer ou dans le traitement des patients VIH/sida et il est également désigné par le terme de «médecine stratifiée». La population des patients avec un diagnostic donné est divisée en sous-groupes qui doivent être traités différemment. Les tests visant à détecter des altérations génétiques somatiques et l'expression de gènes dans le tissu tumoral constituent des aides décisionnelles déterminantes dans le traitement actuel du cancer. Le tableau 1 présente les médicaments pour lesquels un test diagnostique est prescrit dans de nombreux pays avant que le médicament ne puisse être administré; cette liste énumère les médicaments pour lesquels un test préalable est obligatoire en Allemagne dans le cadre de la médecine personnalisée en oncologie ([www.vfa.de/personalisiert](http://www.vfa.de/personalisiert)). Etant donné que les décisions thérapeutiques correspondantes sont prin-

Tableau 2. Tests pharmacogénomiques avec recommandations pour l'emploi dans la pratique. (part 1)

Médicament	Pathologie/système d'organes/ Symptôme	Qu'est-ce qui est testé? (% porteurs du gène) <sup>1</sup>	Conséquence	Importance pratique	Source Recommandation
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> , dans Kivexa <sup>®</sup> , Trizivir <sup>®</sup> )	VIH-sida	Réaction d'hypersensibilité, y compris SJS/TEN <sup>2</sup> dans 5–8% des cas	Traitement alternatif	Grande	K <sup>3</sup>
Azathioprin (Azaimmun <sup>®</sup> , Azarek <sup>®</sup> , Imurek <sup>®</sup> )	Immunosuppression dans le cadre de différentes pathologies	Suppression de la moelle osseuse dans jusqu'à 10% des cas	Dose réduite	Grande (ho) Moyenne (hé)	[33]
Carbamazépine (Tegretol <sup>®</sup> , Neuritol <sup>®</sup> , Carzol <sup>®</sup> , Timonil <sup>®</sup> )	Epilepsie, troubles affectifs bipolaires, névralgies, etc.	Réaction d'hypersensibilité, SJS/TEN <sup>2</sup> chez les Asiatiques (Chinois Han, Thaïs, Malaisiens, Indiens) 0,25% Européens/Japonais 0,1%	Traitement alternatif	Grande	[34]
Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> , G <sup>4</sup> )	Évènement athérothrombotique, thrombose de stent	Pas ou peu d'action sur l'agrégation plaquettaire dans ~25% des cas, avec graves événements cardiovasculaires	Traitement alternatif	Actuellement à l'étude	[35]
Codéine (Co-Dafalgan <sup>®</sup> , Co-Becetamo <sup>®</sup> ), Tramadol (G <sup>5</sup> ) Oxycodone (Oxycontin <sup>®</sup> , Oxynorm <sup>®</sup> , dans Targin <sup>®</sup> )	Douleurs	Aucune action analgésique chez les CYP2D6 <i>poor metabolizers</i> (5–10%) Sédation/dépression respiratoire chez les CYP2D6 <i>ultrarapid metabolizers</i> (5–15%) (1–15%)	Traitement alternatif (pPrasugrel [Eflient <sup>®</sup> ], ticagrelor [Brilique <sup>®</sup> ]) Analgésique alternatif	Moyenne (ho) Encore incertaine (hé)	[36]
			Analgésique alternatif	Moyenne	[11]
			Analgésique alternatif	Grande	

<sup>1</sup> Porteurs du gène = Fréquence des individus possédant au moins une variante du gène; ho = homozygote; hé = hétérozygote. <sup>2</sup> SJS = Syndrome de Stevens-Johnson; TEN = épidermolyse toxique.

<sup>3</sup> K = Information professionnelle du Compendium suisse des médicaments. <sup>4</sup> TPMT = Thiopurine méthyltransférase. <sup>5</sup> G = Génériques de ce médicament disponibles dans le commerce.

Tableau 2. Tests pharmacogénomiques avec recommandations pour l'emploi dans la pratique. (part 2)

Médicament	Pathologie/système d'organes/Symptôme	Problème	Qu'est-ce qui est testé? (% porteurs du gène) <sup>1</sup>	Conséquence	Importance pratique	Source Recommandation
Irinotécane (Camppto <sup>®</sup> , G <sup>5</sup> )	Chimiothérapie anticancéreuse	Leucopénie, diarrhée 25–30%	UGT1A1*28 <sup>6</sup> (5–10%ho)	Dose réduite	Moyenne	[37]
Maraviroc (Celsentr <sup>®</sup> )	VIH-sida	Aucune action si le VIH ne pénètre pas dans les cellules via le CCR5	Test sur le tropisme CCR5	Traitement alternatif en cas de tropisme manquant	Grande	K <sup>3</sup>
Mercaptopurine (Puri-Nethol <sup>®</sup> )	Leucémie lymphoïde et myéloïde aiguë	Suppression de la moelle osseuse (~10%)	Allèle ou activité TPMT <sup>4</sup> (1%ho, 3–14%hé)	Dose réduite	Grande (ho) Moyenne (hé)	[33]
Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> )	Scélrose en plaques	Risque de leucoencéphalopathie multifocale	Anticorps anti-JCV	Traitement alternatif	Moyenne	K <sup>3</sup>
Peginterféron- $\alpha$ (Pegasys <sup>®</sup> , PegIntron <sup>®</sup> )	Hépatite C	Efficacité du traitement par interférons	Génotype HCV 1,2,3	Influence les modalités du traitement	Grande	EASL Clinical Practice Guidelines
Nitrofurantoïne (Furadantin <sup>®</sup> , Uvamin <sup>®</sup> )	Infection des voies urinaires	Hémolyse en cas de déficit en G6PD	Polymorphisme à proximité du gène IL28B <sup>7</sup> (15–35%ho) ISG <sup>8</sup> à la biopsie hépatique	Traitement alternatif	Moyenne	[39]
Rasburicase (Fasturtec <sup>®</sup> )	Hyperuricémie		Variantes G6PD <sup>9</sup> en fonction de l'origine du patient	Traitement alternatif	Grande	[40]
Simvastatine (Zocor <sup>®</sup> , G <sup>5</sup> )	Hypercholestérolémie	Myopathie (0,01–0,4%)	Variantes SLCO1B1 <sup>10</sup> (2%ho, 25%hé)	Identification rétrospective Patients à risque qui ne doivent pas recevoir de forte dose de statines. Exception: probablement la fluvastatine (Lescol <sup>®</sup> , G <sup>9</sup> )	Moyenne	[12]
Tamoxifène (Novaldex <sup>®</sup> , G <sup>5</sup> )	Cancer du sein	Efficacité réduite chez les <i>CYP2D6 ultrarapid metabolizers</i> (5–10%)	Allèles CYP2D6 (5–10%ho)	Test chez une sélection de patients	Controversée	[41]
Warfarine <sup>11</sup> , Acénocoumarol (Sintrom <sup>®</sup> )	Troubles thrombo-emboliques	Dosage individuel nécessaire, dépendant de nombreux facteurs, tels que l'interaction avec les AINS <sup>12</sup>	Variantes CYP2C9-VKORC1	Prévention de surdosage/sous-dosage, mesure fréquente de l'INR <sup>13</sup>	Selon le génotype, moyenne à faible	[42]; [43]; [44]; [45]

<sup>1</sup> Porteurs du gène = Fréquence des individus possédant au moins une variante du gène; ho = homozygote; hé = hétérozygote. <sup>2</sup> SJS = Syndrome de Stevens-Johnson; TEN = épidermolyse toxique.

<sup>3</sup> K = Information professionnelle du Compendium suisse des médicaments. <sup>4</sup> TPMT = Thiopurine méthyltransférase. <sup>5</sup> G = Génériques de ce médicament disponibles dans le commerce.

<sup>6</sup> UGT = UDP-glucuronosyle-transférase. <sup>7</sup> IL28B = Gène sur le chromosome 19, codant pour l'interleukine 28B (interféron- $\lambda$ 3). <sup>8</sup> ISG = Expression génétique stimulée par interférons.

<sup>9</sup> G6PD = Glucose-6-phosphate déshydrogénase. <sup>10</sup> SLCO1B1 = Solute Carrier Organic Anion Transporter, le produit de ce gène s'appelle OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide).

<sup>11</sup> La warfarine, l'anticoagulant le plus utilisé au monde, n'est pas en vente en Suisse. <sup>12</sup> AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que diclofénac, ibuprofène, naproxène, piroxicam, etc.

<sup>13</sup> INR = International Normalized Ratio.



cipalement prises par des médecins spécialistes et non pas par des médecins généralistes, les détails de ces procédures de test ne sont pas décrits dans cet article.

2. Identification des patients présentant un risque génétique d'effets indésirables dangereux, ce qui vaut par ex. pour l'abacavir (Ziagen<sup>®</sup>, également contenu dans la préparation combinée Trizivir<sup>®</sup> et Kivexa/Epzicom<sup>®</sup>), un inhibiteur de la transcriptase inverse virale qui est efficace en traitement d'association des infections à VIH. Environ 5–8% des patients traités par abacavir développent une réaction allergique potentiellement fatale. Ces patients sont porteurs d'une variante génétique de l'antigène d'histocompatibilité appelée HLA-B\*5701. La recherche de cette variante est aujourd'hui réalisée en routine; les patients positifs ne doivent pas être traités par abacavir. Depuis que ce fait est connu, des réactions d'hypersensibilité ne sont pratiquement plus observées, ce qui constitue un exemple impressionnant du traitement médicamenteux personnalisé basé sur des concepts pharmacogénomiques [20].
3. Grâce à la détermination de variantes génétiques pour des enzymes et d'autres protéines qui influencent la cinétique des médicaments, la dose probablement optimale pour un patient donné peut déjà être déterminée tôt. L'objectif est de raccourcir le processus de détermination de la dose optimale par le concept du «trial and error» et par la surveillance des concentrations de principe actif, et ainsi d'éviter les surdosages et les absences d'efficacité. Parmi les exemples figurent le clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), la codéine (Co-Dafalgan<sup>®</sup> entre autres), l'azathioprine (Imurek<sup>®</sup> entre autres) et la mercaptopurine (Putin-Nethol<sup>®</sup>), la warfarine, l'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>), ainsi que de nombreux autres médicaments (références bibliographiques dans le tab. 2).

### Utilisation de la médecine personnalisée

Au cours de ces dernières années, plusieurs pays ont introduit des programmes de médecine personnalisée dans le cadre de leur politique de santé, avant tout dans le domaine du traitement du cancer. Depuis 2006, l'Institut National du Cancer français (<http://www.e-cancer.fr/>) a établi 28 plateformes régionales en France, qui réalisent une batterie d'env. 20 tests génétiques chez, si possible, tous les patients atteints de certains types de cancer afin de déterminer le traitement optimal. Cette mesure a pour objectif de permettre à tous les patients un accès équitable aux traitements existants et nouveaux, d'éviter les traitements inutiles ou inefficaces et de privilégier les traitements présentant le meilleur rapport coût-bénéfice. Les plus grands progrès dans la prise en compte de biomarqueurs pharmacogénomiques ont été réalisés dans le traitement du cancer.

Sur les 31 nouveaux médicaments qui ont été autorisés entre 2004 et 2010 en Europe pour le traitement de 49 indications différentes dans le cancer, près de la moitié sont des substances qui sont uniquement efficaces dans certains sous-groupes moléculaires bien spécifiques, c.-à-d. uniquement chez une partie des patients. Plus de la moitié des coûts liés au traitement médicamenteux du cancer en France résultent justement de ces médicaments (<http://www.atih.sante.fr/>). D'après une estimation de l'Institut National du Cancer, le coût de ces traitements a pu être nettement réduit grâce à ce dépistage pharmacogénomique et aux décisions qui en ont résulté. Sur les 15 000 patients atteints de cancer du poumon, seul 1724 ont été traités par géfitinib (Iressa<sup>®</sup>) en se basant sur les résultats des tests, ce qui a coûté 35 millions d'euros pour le traitement plus 1,7 million d'euros pour le diagnostic par biomarqueurs. Par contre, si tous les patients avaient été traités d'emblée, les coûts se seraient élevés à env. 69 millions d'euros, alors que le traitement aurait été inefficace chez la majorité des patients. Ces chiffres attirent naturellement l'attention des politiciens du domaine de la santé. Des programmes similaires de traitement personnalisé du cancer sont en place dans différents pays ou sont planifiés. Au Massachusetts General Hospital à Boston, 122 mutations de 15 gènes qui influencent les traitements actuellement disponibles sont testées chez tous les patients atteints de cancer ([21] et communiqués de presse). Récemment, la Norvège a décidé, en tant que phase pilote, de séquencer le génome des cellules cancéreuses dans toutes les biopsies tumorales au cours des 3 prochaines années (<http://cancer-genomics.no>) et un programme similaire a été débuté en Grande-Bretagne (Nature News online, 26 août 2011). En Suisse, une vingtaine de laboratoires proposent 30 différents tests pharmacogénétiques ([www.bag.admin.ch/gumek](http://www.bag.admin.ch/gumek)).

Par ailleurs, les instituts de pathologie s'occupent du diagnostic sur biopsies tumorales [22, 23]. Certains des tests pharmacogénomiques décrits sont mentionnés dans les informations produits du Compendium suisse des médicaments, mais ils font défaut pour de nombreux médicaments car les informations ne sont souvent pas actualisées. Les sociétés savantes publient de temps à autre des recommandations pour la pratique. Comme l'illustre l'exemple de l'Institut National du Cancer français, qui a démontré une baisse des coûts, les médecins, les assurances et les autorités suisses n'auront à l'avenir pas d'autre choix que d'engager une discussion concernant l'utilisation adéquate de la médecine personnalisée et des tests pharmacogénomiques [24–26]. A l'avenir, la médecine personnalisée influencera à n'en pas douter de nombreux domaines du système de santé, si ce n'est tous [27, 28].

### Résumé et perspectives

Les grands progrès accomplis dans les technologies de la génomique ont abouti à une meilleure compréhension

L'objectif est d'utiliser le traitement médicamenteux optimal pour chaque patient individuel, en tenant compte de sa personne et de sa maladie, grâce au recours aux techniques diagnostiques modernes



de nombreuses maladies et au développement de nouveaux médicaments. Ces progrès ont également révélé au grand jour à quel point nos patients sont complexes et différents et dans quelle mesure les facteurs génétiques et environnementaux influencent à la fois le risque de maladie, l'évolution des maladies et l'efficacité des médicaments. Nous comprenons aujourd'hui beaucoup mieux pourquoi de nombreux médicaments utilisés depuis des années, comme les anticoagulants, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les antidiabétiques (notamment la metformine) [29] ou les antihistaminiques [30], sont efficaces chez de nombreux patients, alors que chez certains ils ne procurent aucun bénéfice thérapeutique ou provoquent des effets indésirables. Même si les applications pratiques de ces connaissances sont encore la plupart du temps évaluées dans des études cliniques et même si ces connaissances sont avant tout utilisées comme aide à la prise de décision thérapeutique dans les hôpitaux et les centres de santé spécialisés, les différents aspects de la médecine personnalisée influenceront également la pratique quotidienne à l'avenir.

Deux technologies génomiques en particulier ont un impact majeur sur la médecine personnalisée: 1) l'analyse des variations des éléments constitutifs individuels de l'ADN, appelées «single nucleotide polymorphisms» (SNP), et 2) la détermination de toute la séquence du génome. Mise à part leur utilisation essentielle dans la recherche des causes de maladies dans le cadre d'études d'association (genome-wide association studies [GWAS]), ces technologies sont également proposées sous forme de «test génétique sur Internet» par différentes sociétés, avec la promesse de déterminer le risque individuel de survenue de maladies fréquentes. Toutefois, il n'existe que peu de maladies, par ailleurs généralement rares, qui sont exclusivement causées par des facteurs génétiques. Ces analyses de probabilité/risque sont dès lors discutables sur le plan scientifique, peu pertinentes et difficilement interprétables par le commun des mortels. En Suisse, ces tests génétiques sur Internet ont suscité une vive polémique. Selon toute vraisemblance, dans le futur, le séquençage total ou partiel de génome remplacera de nombreux tests du séquençage de gènes individuels [31]. Il y aura alors de plus en plus de patients dont le SNP voire la séquence génomique sera connu; de fait, les variantes qui ont une influence sur la pharmacogénomique et sur d'autres aspects de la médecine personnalisée seront également connues. A l'avenir, il pourrait également devenir possible de déterminer le

---

**Il y aura plus en plus de patients dont le SNP voire la séquence génomique sera connu**

---

«integrative personal omics profile» (iPOP) d'un individu, qui dresse un inventaire longitudinal de son génome personnel, de son transcriptome (ARNm et miARN), de son protéome (ensemble des protéines), de son métabolome (inventaire de tous les métabolites) et de son profil d'auto-anticorps [32]. Toutefois, de l'eau coulera certainement encore sous les ponts avant que la médecine personnalisée et une multitude d'informations de ce type ne fassent leur apparition au cabinet médical. Comme nous le savons tous, Internet et la société d'information jouent déjà aujourd'hui un rôle sans cesse grandissant dans la relation médecin-patient. D'après une étude récente de Swisscom (<http://www.swisscom.ch/fr/la-sante-en-reseau.html>), 84,4% de nos patients s'informent sur Internet, avant ou après la consultation médicale, au sujet de leurs maladies et traitements.

Les patients se présentent de plus en plus au cabinet avec des questions concernant ces informations et ils attendent du médecin qu'il les interprète pour eux. Notre article devrait contribuer à répondre à certaines de ces questions.

---

#### Correspondance:

Prof. Dr phil. II Christoph Handschin  
Biozentrum der Universität Basel  
Div. Pharmakologie/Neurobiologie  
Klingelbergstrasse 50/70  
CH-4056 Basel  
[christoph.handschin\[at\]unibas.ch](mailto:christoph.handschin[at]unibas.ch)

Prof. Urs A. Meyer  
Biozentrum der Universität Basel  
Div. Pharmakologie/Neurobiologie  
Klingelbergstrasse 50/70  
CH-4056 Basel  
[urs-a.meyer\[at\]unibas.ch](mailto:urs-a.meyer[at]unibas.ch)

---

#### Références recommandées

- Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011;12:217–44.
  - Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J.* 2010;429:435–49.
  - Meyer UA. Personalized medicine: a personal view. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):373–5.
  - Moch H, Blank PR, Dietel M, Elmberger G, Kerr KM, Palacios J, et al. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch.* 2012;460:3–8.
  - Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future Drug therapy. *Trend Pharmacol Sci.* 2011;32(2):72–81.
  - Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1144–53.
- La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).