

# Pharmacogénétique dans la pratique: pourquoi, comment, quand?

## Partie 1

Anne B. Taegtmeyer<sup>a, b</sup>, Alessandro Ceschi<sup>a, c</sup>, Gerd A. Kullak-Ublick<sup>a</sup>, Alexander Jetter<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> affiliation actuelle: Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

<sup>c</sup> affiliation actuelle: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum STIZ, Zürich

### Quintessence

- La pharmacogénétique s'intéresse à l'influence des gènes sur les actions des médicaments.
- Dans les informations professionnelles, des tests génétiques sont actuellement uniquement préconisés avant un traitement par carbamazépine et avant un traitement antirétroviral par abacavir.
- Un examen pharmacogénétique peut également être utile pour expliquer des effets indésirables ou une absence d'efficacité pour certains autres médicaments. Parmi ces médicaments figurent par exemple les médicaments psychiatriques, ainsi que le tamoxifène et certains opioïdes.

### Introduction

Chaque être humain réagit différemment aux médicaments. Le plus souvent, les différences sont trop petites pour devenir cliniquement pertinentes, de sorte que la plupart des médicaments peuvent être administrés à la même dose à tous les patients. Pour quelques médicaments seulement, la variabilité interindividuelle fait que la dose standard entraîne un effet trop faible ou provoque des effets indésirables et des toxicités.

Pour certains médicaments, la dose peut être ajustée sur la base de paramètres cliniques, mais l'effet médicamenteux ne peut pas toujours être mis en rapport avec des marqueurs de substitution simples et réagissant de manière dose-proportionnelle, comme la pression artérielle et le pouls en cas d'administration des bêtabloquants. Entre la prise d'une dose et l'effet se produisent les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Les différences au niveau de ces processus et au niveau des structures moléculaires par lesquelles est médié l'effet du médicament revêtent un intérêt majeur lorsqu'il s'agit d'ajuster une dose en fonction des particularités d'un patient.

Depuis environ 30 ans, le métabolisme des médicaments est connu pour être une source importante de la variabilité. Le transport (transmembranaire) des médicaments s'est avéré être un autre facteur d'influence majeur. Les influences génétiques sur le métabolisme et le transport des médicaments ont été évaluées en profondeur en laboratoire et dans des études cliniques le plus souvent réalisées avec des volontaires sains, mais également avec des patients. Il est ressorti de ces travaux de recherche pharmacogénétique que pour l'utilisation de quelques

rares médicaments, il était pertinent d'examiner les informations génétiques pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de ces médicaments. De tels tests peuvent être réalisés soit avant le début d'un traitement, par ex. pour prévenir des effets indésirables ou déterminer la dose correcte permettant d'obtenir un effet suffisant, soit pendant le traitement, par ex. pour expliquer des effets indésirables ou une absence d'efficacité ou pour déterminer si la non-réponse au traitement est due à une observance insuffisante ou à des raisons génétiques.

En Suisse, dans le cadre de la révision de la liste des analyses en 2009, tous les examens pharmacogénétiques ont fait l'objet d'un déremboursement par l'assurance-maladie obligatoire. Seuls le génotypage HLA-B\*5701 avant la prise d'abacavir et le génotypage HLA-A\*3101 avant l'initiation d'un traitement par carbamazépine sont préconisés dans les informations professionnelles de ces médicaments et remboursables en tant que typage HLA.

### Analyses pharmacogénétiques pour adapter les traitements

Pour de nombreux médicaments, une analyse pharmacogénétique ne conduirait pas à une modification du traitement en raison d'un manque de données. Il existe toutefois certains exemples dans lesquels un examen pharmacogénétique réalisé avant ou pendant le traitement peut être utile pour traiter de façon plus adéquate le patient. L'étendue du spectre des examens pharmacogénétiques a récemment été décrite dans cette revue [1]. Quant à cet article, il se penche sur les applications pratiques possibles des tests pharmacogénétiques dans les différentes spécialités médicales.

Ces derniers temps, on retrouve également dans la presse grand public des discussions autour de la question de savoir si un «dépistage génétique» doit être réalisé pour évaluer les risques de maladies et pour initier précocement un traitement, comme cela est par ex. proposé sur une base privée aux Etats-Unis. L'analyse des gènes d'enzymes et de transporteurs du métabolisme des médicaments pourrait être intégrée dans un tel dépistage afin de pouvoir immédiatement choisir la bonne dose lors du traitement éventuel d'une maladie.

Toutefois, le génotype est uniquement l'un des nombreux facteurs ayant une influence sur l'action des médicaments. Ainsi, une analyse pharmacogénétique est uniquement pertinente si l'impact de facteurs non génétiques est également pris en compte lors de l'évaluation



Anne B. Taegtmeyer

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

**Tableau 1**

Médicaments non oncologiques dont l'information professionnelle américaine et suisse (signalés par \*) mentionne une influence génétique sur l'action pharmacologique et/ou sur la pharmacocinétique [2]. Des exemples de noms commerciaux figurent entre parenthèses.

Médicament (nom commercial)	Gène
Abacavir (Ziagen®, compris dans Kivexa® et Trizivir®)*	HLA-B*5701
Aripiprazole (Abilify®)*	CYP2D6
Atomoxétine (Strattera®)*	CYP2D6
Azathioprine (Imurek®)*	TPMT
Carbamazépine (Tegretol®)*	HLA-A*3101 HLA-B*1502 (uniquement chez les personnes d'origine asiatique)
Carvédilol (Dilatrend®)*	CYP2D6
Célécoxib (Celebrex®)*	CYP2C9
Clopidogrel (Plavix®)*	CYP2C19
Clozapine (Leponex®)	CYP2D6
Codéine*	CYP2D6
Diazépam (Valium®)	CYP2C19
Doxépine (Siquan®)*	CYP2D6
Esoméprazole (Nexium®)*	CYP2C19
Fluoxétine (Fluctine®)*	CYP2D6
Isoniazide*	NAT2
6-mercaptopurine (Puri-Nethol®)*	TPMT
Métoprolol (Beloc Zok®)*	CYP2D6
Oméprazole*	CYP2C19
Paracétamol	UGT1A1
Propafénone (Rytmonorm®)*	CYP2D6
Propranolol (Inderal®)	CYP2D6
Rabéprazole (Pariet®)*	CYP2C19
Rispéridone (Risperdal®)*	CYP2D6
Tétrabénazine (Xenazine®)*	CYP2D6
Terbinafine (Lamisil®)	CYP2D6
Toltérodine (Detrusitol®)*	CYP2D6
Tramadol (Tramal®)*	CYP2D6
Venlafaxine (Efexor®)	CYP2D6
Voriconazole (Vfend®)*	CYP2C19

du résultat et de l'émission de recommandations concernant le traitement; parmi ces facteurs non génétiques figurent par ex. la co-médication, les maladies concomitantes, la fonction hépatique et rénale, ainsi que des facteurs démographiques. Le génotype doit avoir un impact supplémentaire pertinent sur le phénotype (par ex. activité d'enzymes ou de transporteurs) ou sur le résultat thérapeutique (succès, effets indésirables). Enfin, il convient aussi de prendre en considération les coûts qui, en fonction de la technique et du nombre d'analyses génétiques, sont actuellement de l'ordre de quelques centaines de francs. Le tableau 1  fournit un aperçu des médicaments non oncologiques dont l'information professionnelle mentionne des influences génétiques sur l'action pharmacologique, les effets indésirables ou la pharmacocinétique [2].

## Abacavir et HLA-B\*5701

Avant le début d'un traitement antirétroviral à base d'abacavir (Ziagen®, compris dans Kivexa® et Trizivir®), il convient, d'après l'information professionnelle, de réaliser un test pharmacogénétique de l'allèle HLA-B\*5701 car les porteurs de l'HLA-B\*5701 présentent un risque considérablement accru de développer un syndrome d'hypersensibilité potentiellement fatal. Vu que ce test est préconisé dans l'information professionnelle, les coûts sont remboursés par les caisses-maladie sans avoir besoin de faire une demande de garantie de prise en charge des coûts [3]. D'après l'étude PREDICT-1, 48–61% des patients porteurs de l'HLA-B\*5701 développent une réaction d'hypersensibilité au cours d'un traitement par abacavir, contre seulement 0–4% des patients non-porteurs de cet allèle [4].

Le génotypage HLA-B\*5701 remplit les critères pour un test pharmacogénétique pertinent étant donné qu'il y a une étroite corrélation entre génotype et phénotype et que le génotype est relativement fréquent (7,3% des Européens) [5]; en cas de résultat positif, il convient de renoncer à la prise d'abacavir. Le test présente un bon rapport coût-efficacité vu qu'il permet d'éviter des incidents potentiellement fatals.

## Carbamazépine et HLA-A\*3101

Depuis 2012, il est recommandé dans l'information professionnelle de la carbamazépine (Tegretol® et génériques) de vérifier la présence du génotype HLA-A\*3101 car les porteurs de ce génotype présentent un risque accru de réactions cutanées et de réactions d'hypersensibilité induites par la carbamazépine allant d'un exanthème maculo-papuleux jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson. L'association décrite auparavant entre l'allèle HLA-B\*1502 et des réactions d'hypersensibilité est pratiquement insignifiante en Suisse, vu que ce génotype est uniquement présent chez les Asiatiques. En revanche, le génotype HLA-A\*3101 est présent chez env. 2–5% des Européens.

Le risque de réaction d'hypersensibilité cutanée s'élève à 26% chez les porteurs du gène, contre seulement 3,8% chez les personnes ne présentant pas cette variante génétique [6]. Ainsi, environ une personne sur quatre porteuse de l'HLA-A\*3101 et traitée par carbamazépine est victime d'une réaction d'hypersensibilité. Dans la mesure où ces réactions surviennent uniquement au cours des premières semaines et des premiers mois de traitement, le test est uniquement pertinent dans le cadre d'un nouveau traitement par cette substance. En raison de la sévérité des réactions et des possibilités améliorées d'éviter de telles réactions, il est recommandé de réaliser ce test génétique en cas de nouveau traitement par carbamazépine.

## Pharmacogénétique dans la psychiatrie

De nombreux antidépresseurs et neuroleptiques, comme l'amitriptyline (Saroten®), l'imipramine (Tofranil®), la ris-

**Tableau 2**

Substrats du CYP2D6 fréquemment prescrits et conséquences possibles en cas d'activité du CYP2D6 absente («poor metabolizer») et augmentée («ultrarapid metabolizer»).

Médicament	Activité du CYP2D6 absente	Activité du CYP2D6 augmentée
Codéine (promédicament)	Analgésie insuffisante, mais effets indésirables accrus, par ex. euphorie ou dysphorie, sédation, vertiges et prurit [9]	Symptômes de surdosage morphinique (somnolence, dépression respiratoire) [10]; la prise de codéine par les mères allaitantes peut être à l'origine d'un surdosage morphinique chez le nourrisson [12]
Tramadol (promédicament)	Analgésie insuffisante [13]	Bonne action analgésique, mais effets indésirables accrus, comme nausées [11]
Oxycodone (promédicament)	Analgésie insuffisante; effets indésirables accrus, comme nausées et vomissements [14]	Disposition accrue à des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. kétoconazole; par «shunting» via le CYP2D6) [15]
Nortriptyline	Effets indésirables accrus (par ex. sécheresse buccale, constipation) [16]	Effet inconnu
Fluoxétine	Pas de conséquence car un métabolite actif est formé [17]	Effet non connu, mais probablement pas de différence par rapport à la population générale en raison de la formation d'un métabolite actif
Carvédilol	Incidence accrue de vertiges en cas de renforcement du traitement	
Métoprolol	Pas de preuves d'une action diminuée ou d'effets indésirables accrus [18]	

péridone (Risperdal®), l'halopéridol (Haldol®) ou l'aripiprazole (Abilify®), sont métabolisés par l'enzyme cytochrome P450 CYP2D6. Cette enzyme présente un important polymorphisme génétique qui fait qu'env. 8% de la population européenne ne présente pas d'enzyme active, tandis que chez 1% des Européens, il y a une activité enzymatique très élevée. Il est depuis longtemps tenté d'utiliser ces connaissances pour optimiser les traitements, ce qui est compliqué par le fait que l'action de la plupart des médicaments psychiatriques débute de manière retardée et sans rapport étroit avec les concentrations sanguines.

Il est possible d'établir un lien plus étroit entre certains effets indésirables et les concentrations sanguines et donc les différences d'activité du CYP2D6. Ainsi, par ex. chez les personnes ne possédant pas d'enzyme CYP2D6 fonctionnelle, la demi-vie de l'aripiprazole est doublée par rapport aux patients exprimant normalement l'enzyme CYP2D6. L'absence de CYP2D6 augmente l'exposition et peut être à l'origine d'un surdosage chronique et d'effets indésirables dose-dépendants, comme un allongement du QTc. Dès lors, les génotypes CYP2D6 chez les patients prenant des médicaments psychiatriques substrats du CYP2D6 sont le plus souvent réalisés pour expliquer des effets indésirables. Les tests pharmacogénétiques peuvent également être utilisés pour expliquer de faibles concentrations sanguines de médicament: lorsqu'un patient est porteur des informations génétiques indiquant une activité enzymatique très élevée («ultrarapid metabolizer»), cela explique que le patient ne présente que de très faibles concentrations sanguines d'un substrat du CYP2D6 et le dispense des soupçons de mauvaise observance. En fonction de la substance, il convient d'augmenter la dose ou de passer à un autre médicament qui n'est pas un substrat du CYP2D6.

## Pharmacogénétique dans le traitement de la douleur

Les opioïdes codéine, tramadol et oxycodone sont bio-activés par le CYP2D6 et en particulier les métabolites de ces substances sont pharmacologiquement actifs. En conséquence, les relations entre le génotype et les changements au niveau de l'action pharmacologique sont inversées par rapport à la plupart des antipsychotiques: une activité enzymatique accrue est à l'origine d'une action augmentée, tandis que l'absence de l'enzyme CYP2D6 est à l'origine d'une action faible voire inexistante de l'opioïde en question (tab. 2 ). Dans ces cas, un examen du gène CYP2D6 peut permettre de clarifier la cause. Sur le plan clinique, il est possible dans de tels cas de passer à un opioïde qui n'est pas métabolisé via le CYP2D6 (par ex. morphine, qui est glucuronidée).

## Pharmacogénétique en oncologie

En oncologie, le traitement est de plus en plus adapté en fonction des particularités génétiques de la tumeur (par ex. imatinib en cas de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif). En particulier en cas d'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase, d'inhibiteurs d'aromatase ou d'anticorps dirigés contre des structures tumorales particulières, il apparaît nécessaire de tester au préalable si le tissu tumoral exprime ou surexprime la structure cible. Ces procédés pharmacogénétiques ne peuvent néanmoins pas être présentés plus en détails dans cet article.

Toutefois, l'action de certains médicaments oncologiques est également influencée par des variabilités (génétiques) au niveau des activités d'enzymes et de transporteurs. Ainsi, l'influence de l'activité de la dihydropyrimidine

déshydrogénase sur l'action et les effets indésirables du 5-fluorouracile est déjà connue depuis longtemps. A cet égard, il s'avère problématique que le gène présente de nombreuses variantes dans la population européenne. Leur influence respective sur l'activité enzymatique, les actions pharmacologiques et les effets indésirables a généralement fait l'objet de peu de recherches, ce qui complique la réalisation d'une analyse génétique pertinente.

L'inhibiteur de la topoisomérase 1 irinotécan est conjugué par l'enzyme UGT1A1, qui est responsable de la conjugaison de la bilirubine. L'activité de cette enzyme est considérablement réduite en présence du génotype UGT1A1\*28, ce qui se présente sur le plan clinique sous forme d'hyperbilirubinémie non conjuguée bénigne (maladie de Gilbert-Meulengracht, chez 8–12% des Européens). Chez ces patients, l'irinotécan est à l'origine d'une toxicité accrue (diarrhée, myélosuppression); il est dès lors recommandé de réduire la dose initiale et de surveiller l'hémogramme [3].

L'influence des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 sur l'efficacité du tamoxifène (Nolvadex®) est connue depuis quelques années. Les patientes avec une activité réduite du CYP2D6 présentent une plus mauvaise réponse au tamoxifène, car une trop faible quantité de métabolite actif (endoxifène) est formée [7, 8]. Cette relation a été confirmée dans plusieurs études. En outre, un génotypage plus précis et l'inclusion d'autres génotypes d'enzymes du cytochrome P450 améliorent la prédiction du métabolisme du tamoxifène. Toutefois, nous ne disposons pas encore de résultats d'études prospectives ayant évalué l'effet d'une posologie de tamoxifène adap-

tée au génotypage (ou l'utilisation d'un autre médicament en cas de génotype défavorable). A l'heure actuelle, on peut néanmoins constater que les patientes n'ayant pas d'enzyme CYP2D6 fonctionnelle tirent moins de bénéfices d'un traitement par tamoxifène que les patientes ayant une activité enzymatique normale. Il apparaît dès lors pertinent de réaliser un génotypage avant le début du traitement.

#### Correspondance:

PD Dr Alexander Jetter  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[alexander.jetter\[at\]usz.ch](mailto:alexander.jetter[at]usz.ch)

#### Références recommandées

- Amstutz U, Carleton BC. Pharmacogenetic testing: time for clinical practice guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:924–7.
- Handschin C, Meyer UA. Pourquoi mon patient réagit-il différemment à ce médicament? *Pharmacogénomique et médecine personnalisée dans la pratique.* *Forum Med Suisse.* 2012;12:425–33.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568–79.
- National Institute of Health Pharmacogenetics Research Network's PharmGKB: The Pharmacogenetics and the Pharmacogenomics Knowledge Base. [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org).
- Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:689–723.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).



## A quoi pensez-vous?



**Qu'en pensez-vous:** Une femme de 36 ans présente plusieurs furoncles axillaires et inguinaux, qui ressortent avant ses règles, sont douloureux et purulents, ont une odeur répugnante. Ils sont apparus à plusieurs reprises déjà et un traitement antibiotique n'a rien donné, pas plus que l'incision et le drainage. Cette patiente a par ailleurs des problèmes sociaux. Où est le problème?

Bruno Truniger

**Réponse:** Cette maladie touche quelque 1 % des gens, est une pathologie purulente douloureuse, chronique-récidivante des glandes apocrines – l'**hidrosadenite**, souvent familiale, prédominant chez les femmes jeunes, souvent en surpoids et fumeuses. En l'absence de traitement, ces furoncles disparaissent généralement en l'espace de 10 jours. Les analyses bactériologiques sont souvent négatives (ou surinfectées) – une maladie pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement officiel (stade I: clindamycine; stade III: clindamycine/triamcinolone et éventuellement cure chirurgicale). Une étude a montré que cette maladie n'était diagnostiquée qu'après 12 ans! (*N Engl J Med.* 2012;366:158–63.)