

Pharmacogénétique dans la pratique: pourquoi, comment, quand? Partie 2

Anne B. Taegtmeyer^{a, b}, Alessandro Ceschi^{a, c}, Gerd A. Kullak-Ublick^a, Alexander Jetter^a

^a Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich

^b affiliation actuelle: Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital, Basel

^c affiliation actuelle: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum STIZ, Zürich

Quintessence

- En médecine interne, dans certaines situations données, par ex. en cas d'utilisation de phenprocoumone, clopidogrel, statines ou analogues de la thiopurine, des analyses pharmacogénétiques peuvent servir à expliquer des effets indésirables ou une absence d'efficacité.
- Pour la détection des variants génétiques, de multiples possibilités techniques sont disponibles, allant de la recherche ciblée de mutations ponctuelles connues jusqu'au dépistage et à la comparaison de gènes entiers par rapport à des séquences de référence.
- Mises à part les informations génétiques, il convient également de tenir compte de facteurs démographiques, des traitements concomitants et du fonctionnement des organes pour garantir une interprétation adéquate du résultat du test.
- Le rôle de la génétique dans le transport des médicaments, dans les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et dans la toxicologie fait l'objet de plus en plus de recherches.

Pharmacogénétique dans la médecine interne

Système de coagulation

En cas d'anticoagulation par dérivés coumariniques et d'inhibition de l'agrégation plaquettaire par clopidogrel, il existe des influences pharmacogénétiques cliniquement pertinentes. Ainsi, il a été démontré à de multiples reprises pour la warfarine, qui est principalement utilisée dans les pays anglophones, que des mutations de l'enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 qui causent une réduction de l'activité fonctionnelle, et des variants de la vitamine K époxyde réductase 1 (VKORC 1), avaient une influence sur la réponse au traitement et le taux d'hémorragies; des algorithmes ont été développés permettant d'individualiser la dose en fonction du génotype [1, 2].

La phenprocoumone utilisée dans les régions germanophones est moins dépendante du génotype CYP2C9 car elle est également métabolisée via le CYP3A4. Aucune influence génétique pertinente n'a pour l'instant été constatée pour cette enzyme. Un algorithme pour le dosage de la phenprocoumone en fonction du génotype a récemment été développé, permettant d'expliquer près de 60% de la variabilité. L'utilité de l'algorithme pour déterminer la dose initiale et la dose d'entretien de phenprocoumone est évaluée dans des études randomisées [1].

Le clopidogrel est bioactivé par le biais de deux étapes, qui sont médiées par plusieurs enzymes du cytochrome P450.

L'influence de polymorphismes génétiques, en particulier au niveau de l'enzyme CYP2C19, est débattue de manière controversée. Un dosage basé sur le génotype n'est certes pas encore recommandé actuellement en Suisse, contrairement aux Etats-Unis, mais certains algorithmes suggèrent de privilégier le prasugrel chez les patients avec une activité du CYP2C19 réduite sur le plan génétique [3].

Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole, éso-méprazole (énantiomère S de l'oméprazole), rabéprazole et pantoprazole sont des substrats et inhibiteurs plus ou moins puissants du CYP2C19. En Asie de l'Est, il a été démontré qu'il existait une influence considérable des génotypes CYP2C19 sur le succès d'une trithérapie de l'ulcère à base d'oméprazole, ce qui suggère de réaliser un génotypage CYP2C19 avant d'initier un tel traitement. Toutefois, les variants du CYP2C19 à l'origine d'une réduction de l'activité fonctionnelle sont relativement rares dans la population européenne (2%), de sorte que le génotypage CYP2C19 est réservé aux patients ayant développé des effets indésirables.

Les variants du CYP2C19 qui sont à l'origine d'une augmentation de l'activité fonctionnelle et d'une absence d'efficacité malgré un dosage suffisant de l'inhibiteur de la pompe à protons sont extrêmement rares. Dès lors, un génotypage de routine avant l'initiation du traitement n'est pas rentable. Il peut néanmoins être pertinent de réaliser un génotypage chez les patients chez lesquels les inhibiteurs de la pompe à protons cités sont inefficaces malgré l'administration de doses élevées.

Traitement par statines

Dans le traitement par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase), l'association entre des variants du transporteur «Organic Anion Transport Protein 1B1» (OATP1B1) et le développement d'une myopathie sous simvastatine mérite d'être signalée [4]. L'OATP1B1 est responsable de la pénétration de toutes les statines dans les hépatocytes. En cas de pénétration réduite, la concentration de statine dans la circulation augmente, ce qui est à l'origine d'une augmentation de l'exposition et de la toxicité musculaires. La fréquence d'un allèle responsable d'une réduction de l'activité fonctionnelle (SLCO1B1*5) était de 15% chez des patients britanniques victimes d'infarctus du myocarde. Les porteurs homozygotes de l'allèle avaient un risque jusqu'à 16,9 fois plus élevé de développer une myopathie par rapport aux patients sans cette mutation [4]. Toutefois, il n'est pas encore recommandé de réaliser un génotypage avant l'initiation d'un traitement par statine en raison de l'absence de données prospectives. En revanche, un génotypage peut d'ores et déjà être pertinent pour élucider les causes d'une myopathie induite par statines.



Anne B. Taegtmeyer

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

Traitement tuberculostatique

Tout comme la dapsoné, la sulfasalazine et le procainamide, l'agent tuberculostatique isoniazide est métabolisé via la *N*-acétyltransférase 2 (NAT2). L'activité de cette enzyme est régulée génétiquement et la population européenne compte à la fois des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides (50–70% et 30–50%); la population asiatique est presque exclusivement composée d'acétyleurs rapides. Ainsi, il a été montré que lors de l'initiation d'un traitement par isoniazide, il pouvait être pertinent chez les Européens

Il n'est pas recommandé de réaliser un génotypage avant l'initiation d'un traitement par statine en raison de l'absence de données prospectives; en revanche, un génotypage peut être pertinent pour élucider les causes d'une myopathie induite par statines

d'adapter la dose en fonction du génotype NAT2 afin d'éviter des sous-dosages et des surdosages [5]. Un ajustement de la dose est par ailleurs pertinent pour expliquer ou éviter des effets indésirables, par ex. une neuropathie périphérique sous isoniazide [6] ou des symptômes de lupus sous sulfasalazine [7].

Immunosuppression par analogues de la thiopurine

Les analogues de la thiopurine azathioprine, 6-mercaptopurine et 6-thioguanine (Imurek®, Puri-Nethol® et Lanvis®) sont des promédicaments, qui sont activés en 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) par le biais de plusieurs étapes enzymatiques. L'enzyme polymorphe thiopurine méthyltransférase (TPMT) est impliquée dans la désactivation de la thiopurine. Une activité réduite de la TPMT entraîne une accumulation de 6-TGN et une myélosuppression sous thiopurine administrée aux doses usuelles. Par conséquent, les patients présentant une activité réduite de la TPMT (env. 11% des Européens [8]) ont besoin de doses plus faibles pour obtenir le même effet thérapeutique, mais également pour éviter une toxicité médullaire. La mesure de l'activité de la TPMT dans les érythrocytes (phénotypage) et le génotypage permettent d'identifier les patients présentant une activité amoindrie. Etant donné que le phénotypage n'est pas fiable après transfusion érythrocytaire, il convient de privilégier le génotypage. La détermination du génotype TPMT avant l'initiation d'un traitement par analogues de la thiopurine est recommandée aux Etats-Unis [9]. Après ajustement de la dose, il est souhaitable de surveiller l'héмограмme, les valeurs hépatiques et les concentrations des métabolites de la thiopurine car sous analogues de la thiopurine, une myélosuppression peut survenir après un délai de plusieurs semaines [10].

Traitement de l'infection par le VIH

A l'heure actuelle, le choix du traitement antirétroviral comporte dans la plupart des cas une recherche de mutations de résistance du VIH. Par ailleurs, des enzymes du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de la plupart des agents antirétroviraux. Des interactions ont avant tout été observées pour les inhibiteurs de protéase, tandis que des influences génétiques pertinentes sur la pharmacocinétique ont été trouvées pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse éfavirenz et névirapine [11]. Alors que la détermination des concen-

trations plasmatiques des substances antirétrovirales en vue d'une individualisation du traitement est bien établie, les analyses génétiques des protéines impliquées dans le métabolisme et le transport ne sont pas réalisées en routine.

Perspectives de recherche

Pharmacogénétique des transporteurs de médicaments

Le rôle des transporteurs de médicaments dans les effets souhaités et dans les effets indésirables des médicaments est de plus en plus reconnu. Les transporteurs de médicaments sont divisés en deux familles: les transporteurs de type «ATP-binding-cassette» (ABC) servent à éliminer les substances des cellules, tandis que les transporteurs de type «solute-linked-carrier» (SLC) facilitent la pénétration de substances dans les cellules. Plus de 34 transporteurs de médicaments différents ont été caractérisés dans les intestins et le foie [12].

Des polymorphismes au niveau du gène du transporteur d'efflux ABCB1 (codant pour la «multidrug resistance protein 1» MDR-1, également appelée glycoprotéine P) et du gène du transporteur d'influx SLCO1B1 (codant pour la «organic anion transport protein» OATP1B1) sont avant tout associés à des effets

indésirables médicamenteux [4, 13]. Toutefois, des études cliniques ayant évalué l'association entre des polymorphismes du gène ABCB1 et la pharmacocinétique des substrats les plus variés ont abouti à des résultats contradictoires [14–17], de sorte que ces analyses ne sont pas établies dans la pratique clinique. Tandis que l'influence du SLCO1B1 sur la toxicité des statines est bien démontrée, des résultats d'études, qui justifieraient l'utilisation des tests correspondants dans la pratique de routine, font encore défaut pour de nombreux autres polymorphismes de transporteurs.

En revanche, en cas de suspicion d'une cholestase intra-hépatique congénitale, qui a par ex. été exacerbée par l'administration d'un médicament et démasquée à cette occasion, ou en cas de suspicion d'une cholestase de grossesse, un séquençage des gènes codant pour les transporteurs des acides biliaires «multidrug resistance protein 3» (MDR3), «bile salt export pump» (BSEP) et «familial intrahepatic cholestasis 1» (FIC1) peut s'avérer utile [18].

Toxicogénomique et lésions hépatiques d'origine médicamenteuse

Le toxicogénomique évalue, par le biais d'analyses de l'expression des gènes, les mécanismes d'action de différentes substances nocives sur les systèmes biologiques [19, 20]. Les trois principaux objectifs de la toxicogénomique consistent à expliquer les événements moléculaires sous-jacents, à identifier de meilleurs biomarqueurs de toxicité et à comprendre les composantes génétiques de

Alors que la détermination des concentrations plasmatiques des substances antirétrovirales en vue d'une individualisation du traitement est bien établie, les analyses génétiques des protéines impliquées dans le métabolisme et le transport ne sont pas réalisées en routine

la susceptibilité individuelle à certaines substances nocives (*environmental stressors*) et leur relation avec des maladies [19]. Un autre aspect de la toxicogénomique est l'identification précoce d'effets indésirables potentiels lors du développement de médicaments [20–22].

La majorité des études toxicogénomiques se concentrent sur l'hépatotoxicité et sur les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse («drug-induced liver injury», DILI), car les troubles de la fonction hépatique constituent l'une des principales causes d'effets indésirables graves et de retrait du marché de nouveaux médicaments. Ainsi, par l'intermédiaire d'analyses du profil d'expression de gènes,

Dans la pratique diagnostique de routine, des techniques de réaction de polymérase en chaîne suivies d'une électrophorèse sur gel ou des technologies de PCR en temps réel sont souvent utilisées

les mécanismes de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol ont entre autres été évalués [23, 24] et les causes de l'hépatotoxicité de la trovafloxaquine ont été décrites [25]. Récemment, plusieurs allèles HLA prédisposant au développement de DILI sous traitement par amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) ont été identifiés [26]. Toutefois, les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse restent fort heureusement un phénomène rare, qui résulte le plus souvent d'une interaction de plusieurs substances nocives [23]. Pour cette raison, la réalisation d'un examen préventif de détection des gènes prédisposant à des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse avant l'initiation d'un traitement potentiellement hépatotoxique n'est pas considérée comme efficace, même dans les cas où des associations claires existent.

La recherche se porte actuellement sur les mécanismes à l'origine de réactions idiosyncrasiques, avec l'espoir de pouvoir parvenir à prédire et prévenir les réactions idiosyncrasiques et à trouver des traitements spécifiques. Par ailleurs, avec la toxicogénomique, on espère également réduire le nombre d'expérimentations animales lors du développement de médicaments [22] et trouver les bases servant au développement de nouvelles antidotes. Vu que la toxicogénomique ne permet pas d'étudier les mécanismes post-transcriptionnels de toxicité comme la liaison à des protéines ou les altérations de macromolécules, il existe des limites à l'utilisation de cette technique.

Analyses pharmacogénétiques: comment?

Différentes techniques sont disponibles pour le génotypage. Dans la pratique diagnostique de routine, des techniques de réaction de polymérase en chaîne (PCR) suivie d'une électrophorèse sur gel, techniques de type «array» ou des technologies de PCR en temps réel sont souvent utilisées. Par ailleurs, des copies supplémentaires de gènes peuvent être identifiées, par ex. pour le CYP2D6. Ces analyses permettent uniquement de détecter des mutations (ponctuelles) fréquentes du gène. En cas de non-détection de ces mutations, on conclut à un «type sauvage», dans le sens d'un diagnostic d'exclusion. Le plus souvent, les tests sont choisis de sorte que 90–95% des mutations pertinentes sont détectées dans la population européenne. En revanche, dans 5–10% des cas, une mutation rare, non recherchée, peut être présente et

ainsi, il peut y avoir une activité enzymatique altérée malgré un soi-disant «type sauvage». Ce pourcentage peut être bien plus élevé lors de la réalisation de ces analyses chez des sujets non européens.

Dans la pratique de routine, un séquençage de segments génétiques, qui permet de comparer le code génétique entier d'un segment à des séquences de référence, n'est que rarement réalisé. Par ailleurs, d'autres procédés de chromatographie en phase liquide à haute performance ou de «whole-genome-sequencing» sont disponibles, mais ils sont uniquement utilisés à des fins de recherche.

Le matériel de base pour le diagnostic de routine est l'ADN, qui est extrait des lymphocytes d'un échantillon de sang EDTA. D'après la législation suisse, avant une analyse génétique, les patients doivent recevoir des explications et fournir leur consentement éclairé écrit. A cet effet, la Société Suisse de Génétique Médicale met à disposition en ligne des formulaires.

A l'heure actuelle, en Suisse, des tests génétiques sont indiqués avant l'initiation d'un traitement par carbamazépine et abacavir

Il est important de souligner que mises à part l'analyse HLA-B*5701 avant l'initiation d'un traitement par abacavir et la vérification de l'allèle HLA-A*3101 avant l'initiation d'un traitement par carbamazépine, aucune analyse pharmacogénétique n'est remboursée sans l'octroi préalable de la garantie de prise en charge des coûts. En principe, le résultat génétique devrait être interprété dans un contexte clinique, car en particulier les interactions peuvent avoir un impact pertinent sur l'activité enzymatique, impact qui ne peut pas être mesuré par les analyses génétiques.

Conclusions

A l'heure actuelle, en Suisse, des tests génétiques sont indiqués avant l'initiation d'un traitement par carbamazépine et abacavir. Aux Etats-Unis, il existe différentes recommandations élaborées par des consortiums qui préconisent l'utilisation de tests génétiques dans le contexte clinique. Les recommandations actuellement disponibles concernent la warfarine, les thiopurines [9], ainsi que le clopidogrel et les polymorphismes du CYP2C19 [3]. Des recommandations pharmacogénétiques supplémentaires devraient voir le jour et ce, à la fois en raison des développements techniques, qui sont associés à une baisse des coûts et à une plus grande disponibilité des tests génétiques, et de résultats plus précis d'études, qui décrivent de manière plus valable l'intérêt des tests pharmacogénétiques pour améliorer l'efficacité et prévenir les effets indésirables. L'applicabilité de ces recommandations dans la pratique médicale dépendra également du remboursement par l'assurance-maladie obligatoire des tests pharmacogénétiques pertinents.

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)