

## Pharmacologie

# En route vers la médecine personnalisée

Caroline Flora Samer

Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée, Hôpitaux Universitaires de Genève

La variabilité interindividuelle dans la réponse thérapeutique constitue un défi majeur pour le clinicien notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. La même dose d'un médicament peut ainsi se révéler inefficace ou au contraire toxique chez un patient donné. Les facteurs modulant l'activité des enzymes du métabolisme tels que les co-médications ou des causes génétiques peuvent expliquer une partie de cette variabilité en modifiant les concentrations plasmatiques du médicament et la réponse médicamenteuse.

Les données pharmacogénétiques (à la fois au niveau des cibles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) s'étant accumulées ces dernières années, la personnalisation des traitements au bagage génétique du patient devient une réalité proche. Des recommandations basées sur le génotype sont maintenant disponibles pour certains médicaments afin de guider l'adaptation posologique, recommander un monitoring médicamenteux ou sélectionner une alternative thérapeutique. Des biomarqueurs pharmacogénétiques figurent également dans les informations professionnelles de certains médicaments. L'utilisation des données pharmacogénétiques en pratique clinique reste toutefois limitée et méconnue des cliniciens peu formés et outillés à les interpréter.

## Polymorphismes génétiques des cytochromes P450

60 à 80% des médicaments commercialisés sont métabolisés par des enzymes polymorphiques, les plus importants étant les cytochromes P450 (CYP). Ils catalysent principalement des réactions d'oxydo-réduction visant à éliminer les médicaments de l'organisme, mais peuvent aussi être responsables de la bio-activation de médicaments dont seul le métabolite est actif ou également de la formation de métabolites toxiques.

Des associations cliniquement significatives ont été mises en évidence entre les polymorphismes génétiques des CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19 et la réponse à certains traitements médicamenteux [1]. Le polymor-



phisme du CYP2D6 est le mieux décrit avec plus de 130 variantes génétiques et il métabolise près d'un quart des médicaments couramment prescrits, beaucoup ayant une marge thérapeutique étroite.

Les individus sont classifiés en différents groupes phénotypiques:

- Les *métaboliseurs lents* (PM) porteurs de deux allèles inactifs ont une activité enzymatique absente (5–10% des Caucasiens, rare en Asie);
- les *métaboliseurs intermédiaires* (IM) sont porteurs d'un allèle inactif ou de deux allèles défectueux (10–15% des Caucasiens, 30–50% en Afrique et Asie);
- les *métaboliseurs ultrarapides* (UM) sont porteurs de duplications géniques et plus prévalents dans les pays du sud de l'Europe (10%) et la corne de l'Afrique (20–30%);
- les *métaboliseurs normaux* (EM) représentent 60–85% des Caucasiens.

Le polymorphisme du CYP2D6 a un impact sur la réponse clinique de certains opioïdes, psychotropes, anti-arythmiques et du tamoxifène. Sous codéine, tramadol ou oxycodone, il est maintenant établi que les PM du CYP2D6 ont une réduction de la production de métabolite actif et donc une diminution marquée



Caroline Flora Samer

de l'efficacité analgésique de ces pro-médicaments. A l'inverse, les UM sont à risque de toxicité opiacée marquée. Les patients porteurs de polymorphismes génétiques sont aussi plus sensibles aux interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs du CYP3A (par ex. antifongiques, macrolides). Le phénotype UM est aussi reconnu comme cause d'inefficacité thérapeutique des antidépresseurs alors que les PM sont à risque augmenté de toxicité notamment sous désipramine, venlafaxine, amitriptyline et halopéridol. Les PM sont également à risque de toxicité sous certains anti-arythmiques (métoprolol, timolol, carvedilol et propafénone). L'efficacité du tamoxifène (pro-médicament) dépend également de l'activité du CYP2D6 et le phénotypage pourrait être utile à sélectionner le meilleur traitement adjuvant chez les femmes post-ménopausiques dans le cancer du sein.

Concernant le CYP2C19, la réduction de son activité a conduit à une diminution de la production du métabolite actif du clopidogrel, qui a été associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. Pour les inhibiteurs de la pompe à protons, les valeurs de pH intragastrique et les taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* ont été plus élevés chez les PM. Pour les antidépresseurs, les effets indésirables pourraient être plus marqués et des réductions de dose sont recommandées pour l'imipramine et la sertraline.

Le polymorphisme du CYP2C9 a été associé à une réduction des doses d'antivitamine K, à une augmentation du temps pour stabiliser le traitement et à un risque augmenté d'INR supratherapeutiques. Certaines données suggèrent également un risque augmenté de saignements gastro-intestinaux sous AINS et une toxicité augmentée sous phénytoïne.

Des groupes d'experts en pharmacogénétique ont établi des recommandations de doses en fonction des génotypes, publiées et mises à jour périodiquement [2]. La figure 1 résume les médicaments pour lesquels des données pharmacogénétiques cliniquement pertinentes au niveau des CYP sont disponibles et l'attitude à adopter en présence de variation de l'activité enzymatique: éviter le médicament et/ou choisir une alternative (rouge), adapter la dose et/ou faire un monitoring (jaune), être vigilant à une possible réduction de l'efficacité ou augmentation de la toxicité (turquoise). Les situations où un test génétique est recommandé/requis par certaines agences de régulations sont indiquées par un symbole. Le détail des attitudes thérapeutiques à adopter est disponible en ligne sur le site Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), qui analyse et regroupe toutes les informations pharmacogénétiques disponibles et leur pertinence clinique [2].

Des recommandations existent également pour d'autres enzymes du métabolisme de phase II (notamment thiopurine S-méthyltransférase, N-acétyl-transférase), certains transporteurs médicamenteux et de nombreuses cibles pharmacodynamiques.

### Tests diagnostiques mesurant l'activité des cytochromes P450

De nouvelles techniques ont été développées afin de rechercher des variantes alléliques spécifiques (génotypage) ou les variations dans la fonctionnalité/activité métabolique des CYP (phénotypage) [1]. Ils apparaissent ainsi comme des apports supplémentaires à la personnalisation médicamenteuse, à côté de la traditionnelle quantification des concentrations plasmatiques du médicament (TDM).

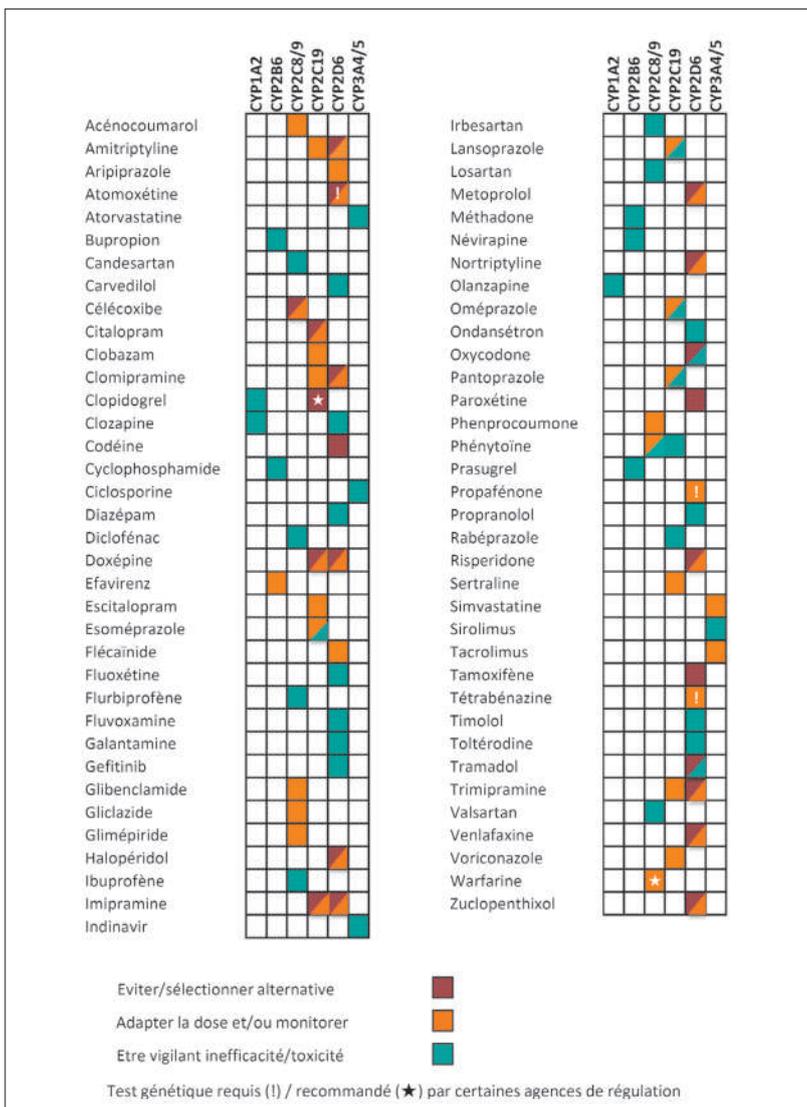


Figure 1: Recommandations cliniques en présence de variations génétiques dans l'activité des cytochromes P450.

Le génotypage permet de prédire l'activité enzymatique en fonction des allèles identifiés par différentes techniques (real-time PCR, multiplexage, puces génétiques) pour autant que le lien génotype/phénotype soit établi. Des kits sont aussi disponibles permettant des détections en quelques heures et sur un simple échantillon jugal pour certains.

A la différence du génotypage, le phénotypage apporte des informations sur l'activité réelle des enzymes et pourrait ainsi apporter des informations cliniques plus pertinentes en étant le reflet d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux [3]. Un substrat test spécifiquement métabolisé par un CYP est administré au patient. Certains paramètres pharmacocinétiques du substrat et de son métabolite, ou leur ratio vont permettre de définir le profil métabolique de l'individu. Le phénotypage peut aussi tester de manière simultanée l'activité enzymatique de plusieurs CYP (cocktail de phénotypage) dans un test unique. L'utilisation de microdoses (5–100× inférieures à la dose thérapeutique) permet notamment d'éviter la survenue d'effets indésirables (micro-cocktails). La récolte d'échantillon est aussi rendue moins fastidieuse et invasive par simple prélèvement capillaire au bout du doigt sur papier buvard. Le cocktail de phénotypage (papier buvard) développé et utilisé à Genève permet ainsi de phénotyper de manière simultanée six CYP et un transporteur [4].

## Conclusion

Les données pharmacogénétiques se sont accumulées ces dernières années et la personnalisation des traitements de manière préemptive au bagage génétique du patient devient une réalité même si leur utilisation reste encore limitée ou discutée [5]. Nous avons décrit ici les polymorphismes les mieux étudiés au niveau pharmacocinétique modulant l'activité des CYP. Des polymorphismes relevant cliniquement sont également décrits pour d'autres cibles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'association entre les issues thérapeutiques et le choix du traitement et de la dose en fonction du gé-

notype du patient ont déjà des applications en oncologie, psychiatrie, antalgie et dans le domaine cardiovasculaire. Des recommandations de doses sont disponibles en fonction des génotypes pour certains médicaments afin d'aider les cliniciens à interpréter la valeur clinique des données pharmacogénétiques. Les agences de régulations ont également reconnu leur valeur clinique ainsi que dans le développement médicamenteux. Certains tests pharmacogénétiques sont déjà requis pour les médicaments indiqués chez des patients porteurs d'anomalies génétiques spécifiques (test dit «compagnon diagnostique»). Ils restent toutefois encore optionnels pour la plupart des cibles pharmacocinétiques tels que les CYP.

Les nouveaux outils diagnostiques dans l'arsenal du clinicien, tel le phénotypage rendu plus sûr et plus simple d'utilisation, vont permettre de diagnostiquer rapidement les variations d'activité métabolique. Si leur ratio coût-utilité reste à être validé dans des approches préemptives, ils gagnent à être mieux connus du clinicien pour diagnostiquer rétrospectivement une cause pharmacocinétique à une réponse thérapeutique anormale chez un patient donné. L'utilisation de ces outils devrait progressivement se généraliser en pratique clinique afin de maximiser l'efficacité des thérapies tout en réduisant les risques de toxicité.

## Conflits d'intérêts

L'auteure n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

## Références

- 1 Samer C.F., et al., Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*, 2013. 17(3): p. 165–84.
- 2 <http://www.pharmgkb.org/>, accessed on November 19, 2012.
- 3 Fuhr U., Jetter A. and Kirchheiner J., Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach. *Clin Pharmacol Ther*, 2007. 81(2):p. 270–83.
- 4 Bosilkovska M., et al., Geneva cocktail for cytochrome p450 and P-glycoprotein activity assessment using dried blood spots. *Clin Pharmacol Ther*, 2014. 96(3): p. 349–59.
- 5 Wang B., Canestaro W.J. and Choudhry N.K., Clinical Evidence Supporting Pharmacogenomic Biomarker Testing Provided in US Food and Drug Administration Drug Labels. *JAMA Intern Med*, 2014. 174(12): p. 1938–44.

Correspondance:  
Caroline Flora Samer  
Service de Pharmacologie  
et Toxicologie cliniques  
Centre Suisse de Toxicologie  
Humaine Appliquée  
Hôpitaux Universitaires  
de Genève  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
CH-1211 Genève  
Caroline.Samer[at]hcuge.ch