

dans le diagnostic et la recherche. La localisation intracellulaire de quelques molécules ou de molécules individuelles nécessite l'emploi de la microscopie électronique complétée par d'autres méthodes fonctionnelles. Les cellules ou tissus examinés au moyen de ces procédés sont prélevés principalement à des fins de diagnostic par des techniques cytologiques (frottis cellulaires, ponction à l'aiguille fine) et des procédures de biopsie (biopsie à l'aiguille et biopsie à l'emporte-pièce) ou par des interventions chirurgicales (excision exploratrice ou opération). Ces prélèvements de cellules ou de tissus ont souvent lieu sous contrôle par imagerie. Ces techniques sont en permanence perfectionnées et elles permettent une mise en évidence de plus en plus sensible et spécifique des biomarqueurs.

Dans le diagnostic de nombreuses maladies, on fait largement appel à des techniques morphologiques, souvent combinées à un génotypage. Ces procédés sont particulièrement importants par exemple dans le diagnostic et la recherche oncologiques. Ils sont indispensables pour le typage de tumeurs, la détermination de la propagation d'une tumeur, l'identification de biomarqueurs et la détermination de la sensibilité d'agents chimiothérapeutiques.

Chapitre 9

Pharmacogénétique: les effets des gènes sur les médicaments

La thérapie avec un médicament à dose identique peut entraîner l'effet souhaité chez une patiente alors que l'effet médicamenteux souhaité ne se produit pas ou entraîne même des effets secondaires chez une autre patiente. En pharmacothérapie, ce phénomène est appelé différence interindividuelle. En réalité, l'effet qu'exerce un médicament sur l'organisme humain est influencé par différents facteurs. L'un parmi ceux-ci est la manière dont l'organisme absorbe le médicament et l'élimine ensuite. Après son administration (que ce soit par voie orale, locale ou directement dans le sang), un médicament subit un grand nombre de processus qui sont finalement déterminants pour la quantité de médicament disponible dans la structure cible. Ces processus sont désignés par le terme générique de *pharmacocinétique*. La *pharmacodynamique* décrit, quant à elle, les effets d'un médicament sur le corps.

Les processus de la pharmacocinétique sont commandés par de nombreuses protéines qui agissent en tant qu'enzymes, protéines de transport ou récepteurs. Leurs activités et interactions sont déterminantes pour la quantité de médicament à l'intérieur du corps et donc également pour ses effets. Une modification d'un ou de plusieurs des processus médiés par ces protéines peut modifier significativement la quantité du médicament à l'intérieur de l'organisme. La quantité dans l'organisme peut donc être nettement supérieure ou inférieure bien que l'individu ait absorbé la même dose, ce qui peut se traduire par un renforcement de l'effet allant jusqu'à des effets toxiques, ou par un manque d'efficacité.

Dans l'organisme humain, le schéma directeur pour les protéines (enzymes, protéines porteuses, récepteurs) est localisé dans les gènes. L'information génétique peut varier entre différents individus. Cette variabilité est basée sur différentes variantes d'un gène donné qui peut, par exemple, présenter des polymorphismes génétiques. Ceci peut entraîner différentes quantités ou une fonction modifiée de la protéine en question.

9.1. Définition

La pharmacogénétique décrit la relation entre l'information génétique d'un individu et la tolérance et l'efficacité des médicaments. Les considérations pharmacogénétiques sont focalisées sur les modifications dans les informations des gènes, dont les produits (enzymes, récepteurs, transporteurs) sont souvent directement impliqués dans la pharmacocinétique d'une substance active. Comme cela a déjà été mentionné plus haut, la pharmacocinétique regroupe tous les mécanismes qui influencent l'absorption, la répartition, la modification par des enzymes propres au corps et l'excrétion d'une substance hors du corps. Les modifications de l'information génétique (par exemple la substitution de bases individuelles) entraînent une modification de l'activité du produit génique et donc une modification de la cinétique du médicament chez l'individu concerné. En résumé, la pharmacogénétique cherche à identifier, au moyen d'un test génétique, les patientes pour qui un médicament spécifique serait particulièrement profitable ou bien à pouvoir détecter les patientes qui, en raison de leur patrimoine génétique, présentent un risque prévisible pour l'apparition d'effets secondaires non souhaitables ou même toxiques provoqués par ces médicaments.

9.2. Variabilité génétique

L'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) apporte une contribution significative à l'excrétion des analogues de thiopurine tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine, qui, en tant qu'antimétabolites, couvrent un large spectre d'indications. Les antimétabolites sont des médicaments anticancéreux; ils sont intégrés comme de faux éléments constitutifs dans l'ADN, où ils empêchent l'intégration des éléments constitutifs corrects et perturbent ainsi la division cellulaire et le métabolisme. Environ 11 % des individus de la population européenne sont des porteurs de variantes génétiques du gène TPMT. Les individus concernés présentent une inactivation nettement réduite des 6-thioguanine nucléotides; pour un dosage identique du médicament, cela entraîne des concentrations nettement supérieures de la substance active à l'intérieur du corps. Les porteurs des variantes génétiques de la TPMT nécessitent donc des posologies nettement plus faibles pour atteindre les mêmes effets; ils peuvent même être victimes d'effets secondaires avec des posologies beaucoup plus faibles (dépression médullaire) que ce qui s'observe chez des individus dont l'information génétique par rapport à la TPMT n'est pas modifiée. Il est donc recommandé de déterminer le statut par rapport à la TPMT avant le début de la thérapie et d'adapter l'intervention thérapeutique en fonction de ce résultat. Une particularité de la détection du statut de TPMT est qu'elle peut être réalisée non seulement par un test génétique (à savoir le génotypage), mais également par une mesure directe de l'activité enzymatique du patient. Cette mesure de l'activité de la TPMT (ce que l'on appelle le phénotypage) ne peut toutefois avoir lieu que si l'individu n'a pas reçu de transfusions d'érythrocytes.

9.3. Companion Diagnostics

L'Abacavir est un inhibiteur de la transcriptase inverse utilisé dans le traitement d'une infection au VIH. Chez les individus porteurs d'un certain génotype HLA (HLA-B*5701), la prise de cette substance entraîne très fréquemment des réactions d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital. C'est pourquoi il est recommandé de déterminer l'expression génétique de cette caractéristique avant le début de la thérapie et de ne pas traiter avec l'Abacavir les porteurs de cette isoforme d'HLA. Le produit génique (HLA) fait partie du système immunitaire humain et il n'est pas en relation directe avec le mécanisme d'action ou la pharmacocinétique du médicament. L'association entre le typage HLA et la substance entre cependant dans le domaine de la pharmacogénétique, car, comme il a déjà été mentionné, la pharmacogénétique se prononce sur la réus-

site ou l'échec de la thérapie avec une substance déterminée chez une patiente en se basant sur un test génétique.

Lorsqu'une intervention thérapeutique devrait être réalisée obligatoirement conjointement avec un test médical, comme c'est le cas pour l'Abacavir, on parle d'un test dénommé «*Companion Diagnostic*» (test de diagnostic compagnon). Le test du biomarqueur (dans ce cas d'une variante génétique) doit avoir été validé dans le cadre d'études cliniques et il sert à identifier les groupes de patients chez qui la prise du médicament concerné est particulièrement risquée ou particulièrement profitable. Un «*Companion Diagnostic*» peut être intégré dans la procédure d'autorisation d'un médicament ou être mis au point après son introduction sur le marché, puis être admis en cette qualité. La plupart des combinaisons médicament-test autorisées trouvent leur indication dans le traitement du cancer et la plupart des analyses pharmacogénétiques concernent des gènes de la pharmacodynamique. Un exemple est le Cetuximab (Erbitux®), qui a été autorisé en combinaison avec le procédé diagnostique pour l'identification de mutations KRAS. D'autres exemples de méthodes d'analyse de variantes génétiques essentielles sur le plan de la pharmacocinétique autorisées aux Etats-Unis sont récapitulées dans le tableau 5. Ces méthodes d'analyse sont appelées «*Complementary Diagnostics*», pour lesquels il n'existe certes aucune obligation à réaliser le test avant l'administration d'une thérapeutique, mais dont la réalisation peut être utile pour une évaluation individuelle du risque. Dans la plupart des associations gène-médicament décrites à ce jour pour la pharmacocinétique, le test génétique doit être considéré comme un diagnostic complémentaire. Les tests pharmacogénétiques récapitulés dans le tableau 6 sont ceux qui peuvent actuellement être prescrits en Suisse.

9.4. Enzymes du cytochrome P450

Le système enzymatique «Cytochrome P450 2D6» (CYP2D6) a fait l'objet d'études particulièrement approfondies concernant l'influence des variantes génétiques. Ce système enzymatique catalyse la transformation d'environ 25 % des médicaments disponibles actuellement sur le marché et il présente une forte variabilité de son activité. L'activité du CYP2D6 va de absente (les dénommés «*Poor Metabolizer*» PM, 8 % de la population européenne) jusqu'à *fortement accrue* (les dénommés «*Ultrarapid Metabolizer*» UM, 1 % de la population européenne), des niveaux intermédiaires de l'activité («*Intermediate Metabolizer*» IM et «*Extensive Metabolizer*» EM) étant possibles. La majorité des individus sont des EM. L'expression individuelle de l'activité CYP2D6 peut être déterminée par l'iden-

tification de l'information génétique. Les PM portent l'information génétique du système CYP2D6 fonctionnel sur leurs deux chromosomes, tandis que les UM présentent une multiplication des copies du gène et produisent une quantité plus forte d'enzyme. L'influence du CYP2D6 sur la gestion par l'organisme a été mise en évidence pour certains substrats. Ces observations n'ont cependant pas encore abouti à des recommandations concrètes pour l'utilisation clinique, car souvent les études prospectives sur les effets à long terme font défaut.

L'un des exemples de substrats CYP2D6 est le tamoxifène. Ce modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) est utilisé dans le traitement du cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs (ER+) et il est activé par le CYP2D6. Il a pu être mis en évidence que l'absence du mécanisme d'activation due à des variantes génétiques réduit la formation du métabolite actif, et on part du principe que cette circonstance puisse avoir une influence sur le succès de la thérapie au tamoxifène. Cette corrélation est également mentionnée sur la notice, mais il n'y a aucune obligation d'évaluation avant le début de la thérapie. Lorsque l'information sur le génotype d'une patiente est disponible, les recommandations internationales sur l'utilisation dans la pharmacothérapie peuvent être consultées, par exemple sur le site Internet <https://www.pharmgkb.org/>. Il s'agit d'une plateforme constamment enrichie qui ne résume pas seulement des résultats d'études en pharmacogénétique du monde entier, mais qui publie également les recommandations des agences réglementaires concernant les associations médicament-gène. On y trouve également des recommandations concernant l'intégration dans la pharmacothérapie et la pharmacovigilance publiées par des groupes d'experts internationaux.

9.5. Autres médicaments influencés par des effets pharmacogénétiques

Les informations professionnelles publiées par Swissmedic recèlent de nombreux exemples mentionnant une influence génétique sur l'effet du médicament et/ou sur la pharmacocinétique (voir à ce sujet également le tableau 7), même si la détermination du génotype n'est pas obligatoire. D'après l'information professionnelle sur le Resyl plus®, actuellement disponible sans ordonnance, la codéine est contre-indiquée chez les patients connus pour être des métaboliseurs ultra-rapides (UM) du CYP2D6; concernant le clopidogrel, on y trouve des recommandations explicites concernant une adaptation posologique, l'information professionnelle concernant les préparations de citalopram recommande également une adaptation posologique et décrit les effets sous le titre «Polymorphisme».

Tableau 5: Liste des méthodes d'analyse autorisées par la Food and Drug Administration (FDA) pour la détection de variantes génétiques dans les enzymes métabolisant des médicaments (www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm).

Nom du procédé de test	Société	Utilisation
xTAG CYP2D6 Kit v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	Détection de modifications d'acides nucléiques dans le locus génétique CYP2D6
xTAG CYP2C19 KIT v3	Luminex Molecular Diagnostics, Inc	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Spartan RX CYP2C19 Test System	Spartan Bioscience, Inc	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Verigene CYP2C19 Nucleic Acid Test	Nanosphere, Inc.	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
INFINITI CYP2C19 Assay	INFINITI CYP2C19 Assay	Identification de patients avec CYP2C19*2,*3 et *17
Invader UGT1A1 Molecular Assay	Third Wave Technologies Inc.	Détection du génotype UGT1A1*28
Roche AmpliChip CYP450 Test for CYP2C19	Roche Molecular Systems, Inc	Détection du génotype CYP2C19 et application comme guide de sélection de la posologie et de la stratégie thérapeutique
eSensor Warfarin Sensitivity Saliva Test	GenMark Diagnostics	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
eQ-PCR LC Warfarin Genotyping kit	TrimGen Corporation	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
Gentris Rapid Genotyping Assay – CYP2C9 & VKORC1	ParagonDx, LLC	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
INFINITI 2C9 & VKORC1 Multiplex Assay for Warfarin	AutoGenomics, Inc.	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine
Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and Verigene System	Nanosphere, Inc.	Détection du génotype CYP2C9*2 et *3 et du polymorphisme du promoteur de la vitamine K époxyde réductase C1 (VKORC1); pour l'identification de patients à risque en cas de thérapie à la Warfarine

Tableau 6: Liste des tests pharmacogénétiques pouvant être prescrits par tout médecin quel que soit son titre de spécialiste. Sont mentionnés le médicament concerné et le gène associé caractérisé par génotypage.³

Médicament	Gène
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazépine	HLA-A*3101 et HLA-B*1502
6-mercaptopurine, azathioprine	Thiopurine méthyltransférase (TPMT)
5-fluorouracile, capécitabine	Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPYD)
Irinotécan	UDP-glucuronyltransférase (UGT1A1)

Tableau 7: Médicaments avec des indications non oncologiques pour lesquels l'information professionnelle aux États-Unis et en Suisse (marqués d'un *) mentionnent des effets génétiques sur l'efficacité et/ou la pharmacocinétique. Des exemples des noms commerciaux sont indiqués entre parenthèses (source: Taegtmeier et al.: Pharmakogenetik in der Praxis: warum, wie, wann? Teil 1. Schweiz Med Forum 2012; 12(42): 808-811).

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

3 www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-tests.pdf



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

Editrice

Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM)
Maison des Académies, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.assm.ch

Conception

Howald Fosco Biberstein, Basel

Traduction

Domíniqúe Nickel, Bern
CVB International, Lausen

Photo de couverture

adobestock – joyt; istock – teekid

Les versions allemandes et françaises (pdf) sont disponibles en ligne sous
assm.ch/bases-medicine-personnalisee



Copyright: ©2019 Académie Suisse des Sciences Médicales. Ceci est une publication Open Access, distribuée sous les termes de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Le contenu de cette publication peut donc être utilisé, distribué et reproduit sous toute forme sans restriction, à condition que l'auteur et la source soient cités de manière adéquate.

Recommandation pour citer le texte:

Académie Suisse des Sciences Médicales (2019)
Médecine personnalisée. Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée, postgraduée et continue des professionnels de la santé.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (en ligne): 2297-1823

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3271401>



ODD: Les objectifs internationaux de l'ONU en matière de développement durable

Avec cette publication, l'Académie Suisse des Sciences Médicales apporte une contribution à l'ODD 3: «Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge.»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → français → agenda 2030
→ 17 objectifs de développement durable