

Intérêt clinique de la pharmacogénétique : anticiper les toxicités et mieux prédire l'efficacité des médicaments*

Clinical utility of pharmacogenetics for predicting drug efficacy and toxicity

C. Narjoz · C. Moreau · P. Beaune · M.-A. Lorient

Reçu le 14 octobre 2011 ; accepté le 24 octobre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La réponse aux médicaments est souvent variable d'un individu à l'autre, ce qui rend parfois leur maniement délicat. La prédiction de la réponse devient un problème crucial en cas de fenêtre thérapeutique étroite de ces médicaments ou de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Des facteurs génétiques affectant le métabolisme et le transport des médicaments expliquent en partie la variabilité interindividuelle dans la réponse. La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments dans le but d'optimiser les traitements médicamenteux, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. L'existence de polymorphismes génétiques affectant les gènes codant pour les enzymes du métabolisme des médicaments aboutit à distinguer, dans la population générale, différentes classes d'individus en fonction de leur capacité métabolique vis-à-vis d'une enzyme donnée, à savoir des métaboliseurs lents, rapides et même parfois ultrarapides. Des méthodes de phénotypage et de génotypage permettent de déterminer ou de prédire le statut métabolique d'un individu et de savoir ainsi s'il présente un risque particulier d'inefficacité ou de toxicité vis-à-vis de certains médicaments. Plusieurs exemples d'applications cliniques (thiopurines, antivitamin K, codéine et tramadol) permettent d'illustrer l'intérêt de la pharmacogénétique pour la prise en charge des malades. La validation clinique d'un grand nombre d'analyses pharmacogénétiques et la mise

au point de nouvelles technologies très performantes et peu coûteuses de génotypage vont contribuer au développement rapide de cette discipline dans la pratique médicale courante, avec la perspective d'une individualisation des traitements médicamenteux associée à l'amélioration du taux de réponse et la diminution des accidents iatrogènes. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Médicament · Variabilité interindividuelle · Pharmacogénétique · Prédiction de la réponse

Abstract The narrow therapeutic index of most pharmaceutical agents and the severe consequences of undertreatment or overdosing have led to search for molecular predictive factors of toxicity and efficacy. Genetic factors involved in drug metabolism and transport partly explain inter-individual variability in drug response. Pharmacogenetics focuses on the molecular mechanisms involved in drug response. Its ultimate goal is to optimize the treatments, combining the better efficacy with the minimal risk of severe side-effects. Polymorphisms in genes encoding specific drug-metabolising enzymes may be encountered in some individuals and allow characterizing different groups in the general population as low, rapid and even ultra-rapid metabolisers. Phenotyping and genotyping tests are now available to determine or predict the metabolic status of an individual and, thus, enabling to evaluate the risk of drug failure or toxicity. Several clinical applications of pharmacogenetics (thiopurines, antivitamin K, codeine, and tramadol) have already been developed in the routine medical practice resulting in significant improvement in patient treatment. The clinical validation of an increasing number of pharmacogenetic tests as well as the development of new highly efficient technologies for genotyping should further promote pharmacogenetics in clinical practice and lead to the development of a patient-tailored drug therapy. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

C. Narjoz · C. Moreau · P. Beaune · M.-A. Lorient (✉)
Inserm UMR-S 775, université Paris-Descartes, centre
universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères,
F-75015 Paris, France
e-mail : marie-anne.lorient@parisdescartes.fr

UF pharmacogénétique et oncologie moléculaire,
service de biochimie, pôle biologie et produits de la santé,
Hôpital Européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc,
F-75015 Paris, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Des traitements du futur.*

Introduction

La réponse aux médicaments est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). La variabilité de cette réponse, souvent difficile à prévoir, est une limitation importante à l'utilisation de certains médicaments. Des données américaines estiment que les effets indésirables des médicaments sont responsables de plus de 100 000 décès par an aux États-Unis, les classant au quatrième rang des causes de mortalité, et représentent un coût annuel global (hospitalisations, arrêts de travail) de 100 milliards de dollars [1]. En Europe, on estime à environ 10 % la proportion de malades hospitalisés à la suite d'un accident d'origine médicamenteuse [2]. Chaque année, en France, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations, pour un coût global estimé à 320 millions d'euros (extrait d'un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2001). Une enquête réalisée par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance en 1998 a montré que l'incidence des hospitalisations liée à un effet indésirable d'un médicament était de 3,2 % en France [3]. Une nouvelle édition de l'étude, menée en 2007, soit dix ans après la première, montre que cette incidence n'a pas diminué et reste de l'ordre de 3,6 % (<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>).

Les inefficacités thérapeutiques, plus difficiles à appréhender, posent un problème du même ordre. On estime par exemple que 35 % des patients ne répondent pas aux bêta-bloquants, qu'un malade sur deux ne tire aucun profit de son traitement antidépresseur et que moins d'un patient schizophrénique sur trois bénéficie de son traitement antipsychotique. Ces chiffres démontrent que les variations interindividuelles de réponse aux médicaments représentent un problème médical et de santé publique important. En dehors d'erreurs d'indications, de posologie ou d'utilisation, qui participent pour une large part à l'inefficacité et à la toxicité des médicaments, les causes de la variabilité de réponse aux traitements médicamenteux peuvent être d'origine physiopathologique (âge, grossesse, sévérité de la maladie, pathologies associées), environnementale (alimentation, coadministration de médicaments, tabagisme, consommation d'alcool) et, enfin, génétique (variations génétiques du métabolisme et du transport des médicaments, des cibles pharmacologiques). La connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse aux médicaments a permis de comprendre l'influence des facteurs génétiques dans la variabilité interindividuelle. Ces avancées scientifiques offrent l'opportunité de développer une médecine personnalisée et prédictive avec pour conséquences la diminution de l'incidence et du coût de la iatrogénie médicamenteuse ainsi que l'amélioration de l'efficacité des traitements.

Dans cette revue, nous allons nous focaliser sur les variations d'origine génétique, plus particulièrement au cours du métabolisme des médicaments et sur leurs conséquences en termes de prise en charge thérapeutique des malades.

Variabilité interindividuelle de la réponse aux traitements : importance du métabolisme des médicaments

Les médicaments sont essentiellement métabolisés par le foie en composés plus hydrophiles et/ou moins réactifs chimiquement. Schématiquement, on distingue trois phases de métabolisme et de transport : la phase I de fonctionnalisation principalement réalisée par des mono-oxygénases (cytochrome P450, CYP), la phase II de conjugaison catalysée par des transférases (glucuroconjugaison, glutathion S-transférases...) et la phase III d'efflux de la cellule par des transporteurs, généralement de la famille des protéines ABC (*ATP-binding cassette*). Les métabolites ainsi produits, le plus généralement non toxiques, sont éliminés par la bile et les urines. Les enzymes qui catalysent ces réactions ont des propriétés communes :

- ce sont des superfamilles d'enzymes comprenant de nombreuses isoformes ;
- ces isoformes ont une spécificité de substrat relative et chevauchante et sont donc redondantes ;
- ces enzymes sont peu efficaces ;
- leur expression est très variable en fonction de facteurs génétiques et environnementaux [4].

En effet, ces enzymes présentent des polymorphismes génétiques pouvant avoir des conséquences fonctionnelles (diminution ou augmentation de l'activité enzymatique) [5]. Par ailleurs, de nombreux facteurs environnementaux sont également responsables de variations d'expression ou d'activité de ces enzymes. Ainsi, nombre d'entre elles sont inductibles, voire répressibles — selon des mécanismes transcriptionnels — par des médicaments, des polluants, des composés de l'alimentation (jus de fruits, alcool, régime végétarien) ou encore par la fumée de tabac. Ces mêmes facteurs environnementaux peuvent inhiber directement l'activité de ces enzymes [6]. Ces phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes du métabolisme sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Enfin, les situations pathologiques (insuffisance hépatique, diabète, inflammation...) sont également responsables de variations d'expression de ces protéines [7].

En résumé, les facteurs génétiques associés à des facteurs physiopathologiques et environnementaux déterminent la capacité de transport et de métabolisme propre à chaque individu. Cette variabilité explique une susceptibilité individuelle aux médicaments, se traduisant par des conséquences sur la toxicité ou sur l'efficacité du traitement (Fig. 1).

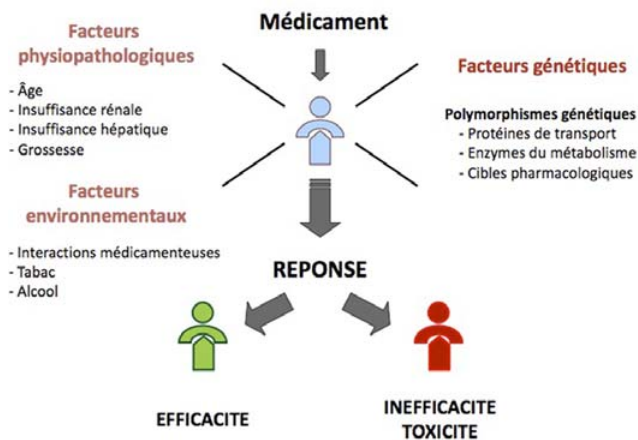


Fig. 1 Origines de la variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments. La réponse aux médicaments est très variable d'un individu à l'autre pouvant se traduire, lors de l'administration d'un traitement, soit par une réponse efficace associée à une bonne tolérance, soit par une réponse inefficace ou toxique. Cette variabilité interindividuelle est due à des facteurs physiopathologiques, environnementaux et génétiques.

Polymorphismes génétiques et susceptibilité individuelle aux médicaments

Depuis 2001 et le séquençage complet du génome humain, la mise au point de technologies performantes d'analyse des gènes a permis l'identification de variations de séquences ou polymorphismes dans les gènes impliqués dans la réponse aux médicaments. La pharmacogénétique s'intéresse aux conséquences de ces polymorphismes génétiques en thérapeutique afin de développer des tests simples permettant à la fois l'identification des individus pouvant présenter des anomalies de réponse (inefficacité, toxicité) et l'optimisation des traitements (Fig. 2). La plupart des gènes (codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme, le transport, la transduction du signal ou pour des récepteurs) sont susceptibles d'avoir un rôle déterminant dans la réponse aux médicaments. Les enzymes du métabolisme des médicaments seront utilisées pour illustrer le concept de polymorphismes génétiques. Comme pour toutes les protéines de l'organisme, la qualité et la quantité des enzymes dépendent majoritairement de l'information portée par le gène qui les code. Les polymorphismes génétiques sont responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes. Ils s'expriment dans la population générale sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant généralement deux groupes d'individus : métaboliseurs lents (ML, déficit d'activité enzymatique) et métaboliseurs rapides (MR, activité normale). L'existence de métaboliseurs ultrarapides (MUR, activité augmentée) ou intermédiaires (MI, activité réduite) est possible pour certaines enzymes (Fig. 3). La fréquence

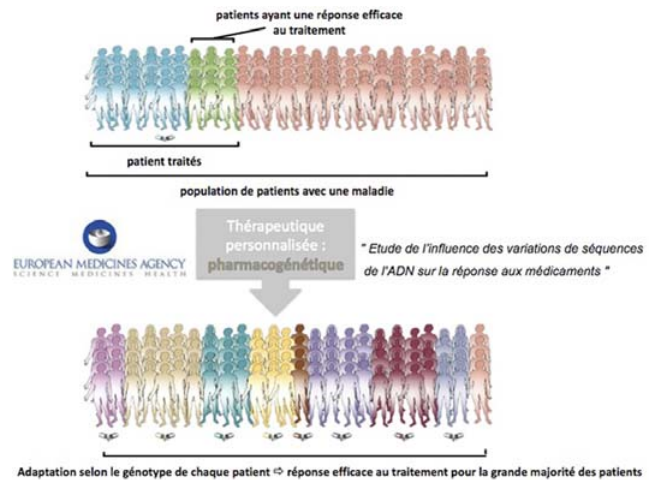


Fig. 2 Stratégies thérapeutiques en fonction des caractéristiques phénotypiques de la maladie et stratégies basées sur l'utilisation de la pharmacogénétique. Le but de la pharmacogénétique est de prédire la réponse aux traitements afin de proposer une adaptation thérapeutique du médicament (choix de la molécule, choix de la posologie) selon les caractéristiques génétiques d'un patient en vue d'obtenir une réponse optimale.

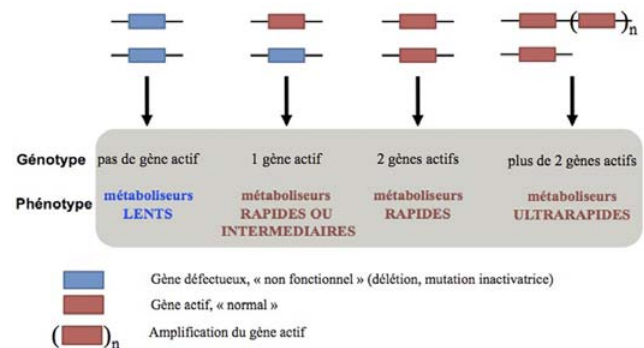


Fig. 3 Bases moléculaires de la pharmacogénétique (d'après De Chaisemartin et al. [61]). Les polymorphismes génétiques sont responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes. Ils s'expriment dans la population générale sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant généralement deux groupes d'individus : métaboliseurs lents (ML, déficit d'activité enzymatique) et métaboliseurs rapides (MR, activité normale). L'existence de métaboliseurs ultrarapides (MUR, activité augmentée) ou intermédiaires (MI, activité réduite) est possible pour certaines enzymes. La fréquence et la nature des polymorphismes sont variables selon les populations étudiées.

des différents phénotypes est variable en fonction de l'enzyme et pour une même enzyme, variable en fonction de l'origine ethnique ou géographique des populations étudiées [8]. Les conséquences cliniques des polymorphismes génétiques, tout particulièrement ceux affectant les enzymes

du métabolisme et du transport des médicaments, dépendent d'un certain nombre de facteurs : importance de la voie métabolique polymorphe dans la clairance globale du médicament, administration du médicament sous une forme active ou sous forme d'un précurseur inactif (prodrogue), métabolites pharmacologiquement actifs ou non, métabolites toxiques ou non et index thérapeutique du médicament [8].

Prédiction de la réponse au médicament : phénotypage et génotypage

Deux approches méthodologiques sont utilisées pour déterminer la capacité métabolique d'un individu vis-à-vis d'une enzyme donnée : le phénotypage et le génotypage [9].

Le phénotypage est principalement applicable dans le domaine des polymorphismes affectant la biodisponibilité des médicaments, et en particulier leur métabolisme. Les méthodes de phénotypage reposent sur une mesure directe de l'activité enzymatique ou, le plus souvent, sur l'administration d'un substrat-test (en général un médicament), suivie d'une mesure des quantités de substrat résiduelles et/ou de leurs métabolites. Dans le cas le plus général, on détermine le rapport métabolique entre la quantité de substance retrouvée sous forme inchangée et celle d'un (ou de plusieurs) métabolite(s). Ce rapport métabolique est le reflet de l'activité enzymatique étudiée qui va ensuite permettre d'attribuer un phénotype (MR, ML ou MUR) à un individu donné. Lorsque l'administration directe du médicament-test à l'individu n'est pas envisageable, ces tests de phénotypage « *in vivo* » peuvent être remplacés par des tests « *ex vivo* », comme dans le cas de la thiopurine *S*-méthyltransférase (TPMT) [cf. infra], dont la mesure d'activité est réalisée à partir d'un lysat érythrocytaire. En fait, cette approche par mesure directe de l'activité enzymatique sur un tissu facilement accessible comme les érythrocytes ou les leucocytes serait préférable à la méthode par administration d'un médicament-test. Malheureusement, la grande majorité des enzymes présentant un intérêt en pharmacogénétique est peu ou pas exprimée dans ces tissus.

Les méthodes de phénotypage possèdent cependant un certain nombre d'inconvénients qui en limitent l'utilisation en routine. L'absence de substrat-test spécifique ou la survenue d'effets indésirables liée à son administration, la difficulté pour interpréter la valeur du rapport métabolique en cas de coadministrations de médicaments (interactions médicamenteuses) ou chez un individu aux fonctions hépatiques et rénales altérées sont autant de limitations à l'utilisation de ces tests.

Pour pallier ces inconvénients, des méthodes de génotypage permettant la prédiction du phénotype des individus ont été développées. Ces méthodes sont basées sur l'identification directe des anomalies génétiques à l'origine de la variabilité d'expression et d'activité de l'enzyme étudiée. En pra-

tique, le génotypage est plus fréquemment utilisé que le phénotypage, parce qu'il est applicable à l'analyse de l'ensemble des polymorphismes affectant non seulement la pharmacocinétique des médicaments, mais également la pharmacodynamie [8].

Applications cliniques de la pharmacogénétique

Les exemples de pharmacogénétique concernant les médicaments utilisés en anesthésie ou en réanimation restent très limités à ce jour [10]. Parmi eux, on peut citer le déficit de l'activité de la butyrylcholinestérase (BCHE) expliquant les effets curarisants prolongés de la succinylcholine et du mivacurium survenant dans de rares cas (1/2 500 dans la population caucasienne). Dans cette revue, nous détaillons ci-après trois exemples de tests de pharmacogénétique disponibles en pratique hospitalière courante qui illustrent l'intérêt de cet outil de prédiction de la réponse aux médicaments (thiopurines ; antivitamines K [AVK] ; codéine et tramadol) dans la prise en charge thérapeutique des malades.

Aplasia médullaire et toxicité hématologique au cours d'un traitement par les thiopurines : dépistage du déficit en TPMT

La TPMT est l'enzyme pour laquelle les applications pratiques sont les plus évidentes. Cette enzyme intervient dans le métabolisme des médicaments thiopuriques regroupant l'azathioprine (AZA) [Imurel[®]], la 6-mercaptopurine (6-MP) [Purinéthol[®]] et la 6-thioguanine (Lanvis[®]). Ces médicaments sont utilisés, d'une part, pour leurs propriétés cytotoxiques dans le traitement de certaines leucémies (en particulier la leucémie aiguë lymphoblastique infantile) et, d'autre part, pour leurs propriétés immunosuppressives, dans la prévention du rejet de greffe et le traitement de maladies inflammatoires chroniques de l'adulte et de l'enfant (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et polyarthrite rhumatoïde). Il est désormais bien établi que la réponse à ces médicaments et notamment la survenue d'effets indésirables sont très liées à leur métabolisme [11]. L'AZA est une prodrogue rapidement transformée en 6-MP dans l'organisme par un processus enzymatique impliquant le glutathion. À ce stade, la 6-MP est au carrefour de trois voies métaboliques. La plus importante sur le plan quantitatif dépend de la xanthine-oxydase qui catalyse la formation d'acide thiourique inactif. La deuxième voie est sous la dépendance de l'activité TPMT. Elle permet la conversion de la 6-MP en 6-méthylmercaptopurine, un métabolite inactif, en utilisant la *S*-adénosyl-*L*-méthionine comme donneur de méthyle. La troisième voie, concurrentielle de la précédente, sous la dépendance initiale de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase, conduit après plusieurs

transformations enzymatiques à la formation des 6-thioguanine-nucléotides (6-TGN), métabolites pharmacologiquement actifs de l'AZA. Ainsi, la réponse thérapeutique à l'AZA et à la 6-MP dépend de la production en 6-TGN qui est elle-même sous la dépendance étroite de l'activité TPMT. En effet, une relation inverse entre la concentration intraréthrocytaire en 6-TGN et l'activité TPMT a été démontrée [12,13]. Or, il existe de grandes variations interindividuelles dans l'activité de la TPMT. Dans le cas d'une activité TPMT partiellement ou totalement déficitaire, le métabolisme de l'AZA (ou de la 6-MP) est dévié vers la formation accrue de 6-TGN, et l'accumulation dans les tissus hématopoïétiques des métabolites 6-TGN est responsable de toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, plus rarement aplasie médullaire parfois fatale). Dans ce contexte, l'évaluation systématique de l'activité TPMT permet de dépister les patients à risque de toxicité hématologique précoce ou retardée sous AZA (ou 6-MP) [14]. Dans la population caucasienne, 90 % des individus présentent une activité TPMT normale (incluant des individus ayant une activité élevée ou très élevée), 10 % une activité intermédiaire et environ 0,3 % un déficit complet d'activité TPMT. Chez les individus déficitaires (porteurs de deux allèles mutants), il est recommandé d'ajuster la posologie du traitement en diminuant les doses de thiopurines à 5–15 % des doses usuelles [15]. Une surveillance étroite des signes de toxicité est également préconisée chez les patients au phénotype intermédiaire (génotype hétérozygote), qui sont aussi exposés à un risque d'hématotoxicité [16].

À l'inverse, certains auteurs préconisent une augmentation de la posologie usuelle des médicaments thiopuriniques chez certains patients ayant une activité TPMT très élevée. En effet, des rejets de greffe [17] ainsi que des échappements thérapeutiques avec rechute chez des enfants leucémiques [15] sont plus fréquemment observés pour les patients présentant une activité TPMT très élevée et, par conséquent, sous-dosés en médicaments thiopuriniques (concentrations en thioguanine-nucléotides inefficaces). La détermination du génotype TPMT ne permet pas d'identifier a priori ces sujets au métabolisme très rapide, la mesure de l'activité TPMT par phénotypage serait alors plus efficace pour repérer ces individus. Le polymorphisme génétique de la TPMT constitue l'un des meilleurs exemples de l'apport des tests pharmacogénétiques dans le cadre de l'aide à la prescription, non seulement d'un point de vue purement clinique, mais également d'un point de vue économique [18].

Accidents hémorragiques et surdosages aux antivitaminiques K : génotypage du *CYP2C9* et *VKORC1*

Les AVK sont utilisés en thérapeutique comme anticoagulants oraux depuis les années 1950. Ils constituent encore

actuellement le traitement de référence de la maladie thromboembolique veineuse et des pathologies thromboemboliques artérielles dont principalement la fibrillation auriculaire. En dépit d'une utilisation à grande échelle, le traitement par AVK demeure la première cause de iatrogénie médicamenteuse en France. Les complications hémorragiques liées aux AVK sont responsables à elles seules, chaque année, d'environ 17 000 hospitalisations et de plus de 4 000 décès (www.afssaps.fr). Les AVK aujourd'hui commercialisés en France appartiennent à deux familles, distinctes selon leur structure chimique : les dérivés coumariniques comprenant la warfarine (Coumadine[®]) et l'acénocoumarol (Sintrom[®] et MiniSintrom[®]), et les dérivés de l'indanedione avec la fluindione (Préviscan[®]) qui n'est disponible qu'en France. Les AVK ont pour cible pharmacologique la vitamine K époxyde-réductase (VKORC1), enzyme clé du cycle de la vitamine K permettant la régénération de la vitamine K de sa forme oxydée à sa forme réduite [19,20]. La vitamine K réduite est un cofacteur essentiel à la γ -carboxylation des facteurs vitamines K-dépendants, étape de maturation posttraductionnelle indispensable à l'activité biologique de l'ensemble des protéines vitamine K-dépendantes impliquées notamment dans les mécanismes de la coagulation. Le métabolisme hépatique des AVK est réalisé majoritairement par l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9), enzyme de phase I qui catalyse l'hydroxylation des dérivés coumariniques en métabolites inactifs éliminés par voie biliaire et rénale.

Du fait d'une marge thérapeutique étroite et d'une importante variabilité dans la réponse au traitement, une mauvaise utilisation des AVK expose le patient à un risque thrombotique et à un risque hémorragique. Les causes de la variabilité dans la réponse aux AVK sont multiples : physiopathologiques (âge, sexe, indice de masse corporelle, comorbidités, état nutritionnel), environnementales (médicaments associés, alimentation), génétiques (variations dans le gène du métabolisme *CYP2C9* ou de la cible pharmacologique *VKORC1*) [20]. Concernant les facteurs génétiques, les gènes *CYP2C9* et *VKORC1* expliquent à eux seuls 30 à 40 % de la variabilité de la dose à l'équilibre des AVK [21–31]. Le gène codant pour *CYP2C9* est polymorphe, et certains de ces polymorphismes sont associés à une diminution de l'activité enzymatique : près de 40 % de la population caucasienne est porteuse d'au moins un allèle variant du *CYP2C9* (allèles mutés : *2 ou *3). Dans le cas du gène *VKORC1*, il existe un polymorphisme dans le promoteur du gène (–1639G>A) qui correspond à un site de régulation de la transcription, la présence de l'allèle muté A étant associée à une diminution de l'activité transcriptionnelle [32]. Les sujets homozygotes mutés (AA), soit environ 30 % de la population caucasienne, correspondent à des individus dits « hypersensibles » aux AVK et nécessitent des doses significativement plus faibles d'AVK (diminution d'environ

50 %) que des sujets homozygotes sauvages (GG) pour obtenir un même INR (International Normalized Ratio) cible [21]. Une diminution des doses est également observée chez les individus hétérozygotes dans une moindre mesure (environ 25 %) [21].

Ces mêmes facteurs génétiques (variants du *CYP2C9* et de *VKORC1*) ont également été associés à une augmentation du risque hémorragique. Dès 1999, Aithal et al. ont été les premiers à montrer un risque d'accident hémorragique augmenté chez les patients nécessitant de faibles doses de warfarine lors de l'initiation du traitement, et qui s'avéraient être plus fréquemment porteurs d'un allèle muté de *CYP2C9* [33]. De nombreux auteurs ont par la suite montré que les patients traités par warfarine et porteurs d'au moins un allèle muté de *CYP2C9* et/ou de *VKORC1* étaient plus exposés à un risque de surdosage, à un délai plus long pour la stabilisation du traitement et/ou à un risque accru de saignement [34–39]. Des résultats similaires ont été rapportés avec l'acénocoumarol montrant, par exemple, que le nombre d'INR supérieur à 6 pendant les six premiers mois de traitement était significativement plus élevé chez les patients mutés à la fois pour le *CYP2C9* et le *VKORC1* ($p < 0,001$) [40]. Des cas de surdosage massif avec un INR supérieur à 9 ont été observés chez des patients homozygotes pour l'allèle déficient *CYP2C9**3, débutant un traitement par acénocoumarol avec une posologie quotidienne standard de 4 mg [41]. Dans une étude prospective, incluant 297 patients initiés par la warfarine et suivis pendant trois mois, Schwarz et al. [38] ont montré que, comparativement aux homozygotes sauvages, les patients homozygotes mutés pour *VKORC1* ont une réponse rapide, voire exagérée à la warfarine (hypersensibilité), avec un délai significativement raccourci pour atteindre le premier INR dans la zone thérapeutique ; ce sont également ces patients qui ont le délai de survenue d'un surdosage (INR > 4) le plus court, mettant ainsi en évidence le rôle clé de *VKORC1* dans la qualité de la réponse au traitement. La présence d'allèles mutés de *CYP2C9* raccourcit également le délai d'atteinte d'un INR supérieur à 4 [38].

Enfin, la comparaison de l'incidence des hospitalisations sur une période de six mois entre un groupe recevant de la warfarine dont les doses étaient adaptées en fonction des génotypes *VKORC1* et *CYP2C9* ($n = 896$) à un groupe témoin historique ($n = 2\ 688$) a établi qu'il y avait 31 % d'hospitalisation en moins pour toutes causes confondues et 28 % d'hospitalisation en moins pour saignements ou complications thromboemboliques durant les six mois de suivi dans la cohorte de malades génotypés [42].

Ainsi, pour les AVK, l'utilisation à plus grande échelle de la pharmacogénétique pourrait-elle permettre, notamment dans les populations fragiles et difficiles à anticoaguler, un choix individuel de dose avant la mise en place du traitement, en tenant compte des données démographiques, cliniques, thérapeutiques et génétiques. Cette démarche viserait

donc à diminuer le délai d'atteinte de l'équilibre et à optimiser la thérapeutique en diminuant le risque hémorragique et le risque thrombotique.

Dépression respiratoire après administration de codéine ou de tramadol chez les individus « ultramétaboliseurs » pour le CYP2D6

La codéine et le tramadol sont les deux seuls antalgiques de palier II selon la classification de l'OMS depuis le retrait du dextropropoxyphène en mars 2011. Ils sont indiqués dans les douleurs faibles à modérées. Les propriétés antalgiques de la codéine, qui est une « prodrogue », sont liées à sa transformation en morphine principalement au niveau hépatique. La voie majeure de métabolisation correspond à la glucuroconjugaison (60 %) de la codéine, les autres voies correspondant à une *N*-déméthylation via le cytochrome P450 3A4 en norcodéine (20 %) et une *O*-déméthylation via le cytochrome P450 2D6 en morphine (10 %), ces métabolites sont éliminés sous forme de composés glucuroconjugés dans les urines [43]. La voie dépendante du CYP2D6, bien qu'étant quantitativement mineure, joue un rôle important dans l'activité pharmacologique de la codéine via la production de morphine. Historiquement, le CYP2D6 représente le premier polymorphisme d'activité qui a été décrit phénotypiquement puis génétiquement, il y a plus de 30 ans [44]. Cette enzyme, bien que peu abondante dans le foie, métabolise 12 % des médicaments utilisés en pratique courante [45]. À ce jour plus de 100 variants alléliques sont décrits pour cette enzyme (<http://www.cypalleles.ki.se/>), dont certains ont une fréquence non négligeable et variable selon l'origine ethnique des individus. Schématiquement, on peut distinguer trois groupes phénotypiques dans la population [46,47] :

- les MUR ont un métabolisme accéléré dû à une duplication ou une amplification du gène *CYP2D6* (le nombre de copies peut varier de 3 à 13), et représentent 1 à 10 % des Caucasiens ;
- les MR ont une activité enzymatique normale, et représentent 70 à 80 % de la population caucasienne ;
- les ML ont une activité diminuée et représentent 5–10 % de la population caucasienne.

La recherche des trois polymorphismes les plus fréquents dans la population caucasienne, les allèles *CYP2D6**3 (1 %), *CYP2D6**4 (20 %) et *CYP2D6**6 (1 %) et de la délétion du gène, correspondant à l'allèle *CYP2D6**5 (3 %), permet d'identifier 90 % des ML [48].

Chez les patients déficients en CYP2D6, ne transformant pas ou très peu la codéine en morphine, on observe une diminution, voire une absence de l'efficacité thérapeutique de la codéine [47,49,50].

À l'inverse, la recherche de la duplication du gène *CYP2D6* permet d'identifier les MUR, qui présentent des

concentrations plasmatiques de morphine plus élevées que les MR [51], pouvant aboutir à l'apparition d'effets secondaires importants : coma et détresse respiratoire, pour des doses usuelles de codéine. Un cas clinique publié en 2004 a démontré le lien entre un statut de MUR pour le CYP2D6 et une intoxication opioïde grave à de faibles doses de codéine [52]. Il s'agissait d'un patient recevant un traitement antibiotique — à base de clarithromycine et de voriconazole qui sont des inhibiteurs de l'activité CYP3A4 — pour une pneumonie bilatérale et présentant une insuffisance rénale transitoire qui ont abouti conjointement à une surproduction de morphine (75 % de la codéine ayant été transformée en morphine au lieu de 10 % habituellement en cas d'activité normale du CYP2D6 et du CYP3A4) et à une augmentation des concentrations plasmatiques de la morphine à l'origine d'une détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique en soins intensifs [52]. Des cas de décès ont également été décrits, notamment chez un enfant de deux ans MUR pour le CYP2D6 traité par codéine pour des douleurs post-opératoires après une amygdalectomie [53]. De même, des intoxications mortelles de nouveau-nés allaités par des mères qui recevaient de la codéine pour des douleurs en post-partum ont été publiées [54,55]. Dans de telles situations, le nouveau-né est exposé à des quantités toxiques de morphine retrouvée dans le lait maternel, puis dans le sang du nourrisson (jusqu'à environ 40 fois les valeurs plasmatiques habituelles). Pour réduire le risque, les auteurs recommandaient l'arrêt de la codéine après deux ou trois jours, tout en restant vigilants face aux éventuels symptômes d'une intoxication aux opioïdes chez la mère et le nourrisson.

Le métabolisme du tramadol a lieu au niveau hépatique et aboutit à la production d'une douzaine de métabolites. Parmi eux, le composé *O*-desméthyltramadol, issu principalement de l'activité CYP2D6, joue un rôle majeur dans l'effet analgésique du tramadol puisqu'il a une affinité 200 fois plus importante pour le récepteur opioïde μ que le tramadol [56–58]. Les polymorphismes génétiques du CYP2D6 vont donc fortement influencer la toxicité du tramadol. Des cas de dépression respiratoire avec le tramadol ont été rapportés chez des patients insuffisants rénaux, MUR pour le CYP2D6 provoquant l'accumulation du métabolite *O*-desméthyltramadol à l'origine de l'intoxication opioïde, réversible après administration de naloxone [59].

En pratique clinique, le génotypage du CYP2D6 ne peut être réalisé pour tous les patients traités par codéine ou tramadol, mais pourrait être discuté en fonction de l'indication (notamment chez les mères qui allaitent). A posteriori, il peut permettre d'expliquer une inefficacité de la codéine chez les ML et d'orienter la prescription du clinicien vers un médicament non métabolisé par le CYP2D6 ou d'expliquer l'apparition d'effets secondaires sévères après l'administration de doses usuelles de codéine ou de tramadol chez les MUR.

Conclusion

La pharmacogénétique, dont l'objectif est d'étudier les conséquences des variations de la séquence de l'ADN sur la réponse aux médicaments, ouvre aujourd'hui de nouveaux horizons dans la médecine personnalisée. Le slogan de cette médecine pourrait être « le bon médicament, au bon moment, au bon patient et à la bonne dose » [60]. La pharmacogénétique est devenue depuis des années un outil reconnu d'aide à la prescription de certains médicaments à marge thérapeutique étroite et dont la variabilité interindividuelle est importante, afin d'augmenter l'efficacité des traitements et de réduire le risque de toxicité ou d'inefficacité. L'identification des facteurs prédictifs de la réponse aux médicaments a pour but d'améliorer la prise en charge thérapeutique (pour le malade lui-même) et de diminuer les coûts d'hospitalisation liée aux effets indésirables ou à une inefficacité des traitements médicamenteux (pour la collectivité). La pharmacogénétique telle qu'elle s'est développée jusqu'à ce jour concerne les médicaments présentant un index thérapeutique étroit (comme les anticancéreux ou les anticoagulants oraux) ou pour lesquels l'efficacité thérapeutique est difficile à évaluer rapidement (comme les immunosuppresseurs ou les psychotropes) ou encore ceux pour lesquels le médecin dispose de plusieurs alternatives thérapeutiques avec des profils de tolérance variable (comme les anticancéreux) (Tableau 1). Il convient d'insister sur le fait que les « biomarqueurs » proposés par la pharmacogénétique sont prédictifs de la réponse aux médicaments et donc utilisables avant l'instauration du traitement. Ils permettent ainsi de choisir une stratégie thérapeutique ou de réaliser un ajustement posologique pour chaque patient. La *Food and Drug Administration* (FDA) a récemment fait des recommandations de prescription basées sur des tests pharmacogénétiques pour l'AZA, la 6-MP, l'irinotécan, le tamoxifène, ou encore la warfarine. Pour ce dernier médicament, le génotypage est recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), du médicament conformément à la demande de la FDA en août 2007 dans le but d'adapter individuellement la posologie. La pharmacogénétique se développera d'autant plus que des études médicoéconomiques démontreront son intérêt et que des études de validation en définiront l'utilisation et les limites. Enfin, alors que les méthodes de génotypage permettent une détermination du statut génétique pour quelques euros et que les études prospectives ont établi l'influence majeure des facteurs génétiques dans l'efficacité ou la toxicité des médicaments, il devient légitime de poser également la question de l'utilité du génotypage en terme éthique et de faciliter son accessibilité pour les patients et les cliniciens. La question de l'utilisation de biomarqueurs est très importante, notamment dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé. En attendant une utilisation à grande échelle, il semble raisonnable d'informer les

Tableau 1 Exemples de biomarqueurs pharmacogénétiques utilisés en routine hospitalière		
Biomarqueurs pharmacogénétiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) ou inscrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ^a		
Biomarqueurs	Médicaments associés	Conséquences cliniques
TPMT	azathioprine, 6-mercaptopurine	toxicité, résistance
CYP2C9/VKORC1	anticoagulants oraux	surdosage, hémorragies
CYP2C19	clopidogrel	résistance
CYP3A5	tacrolimus	adaptation de posologie
UGT1A1	irinotécan, nilotinib	toxicité
HLA B*5701	abacavir	hypersensibilité
DPYD	5-fluorouracile	toxicité
IL28B	interféron/ribavirine	réponse antivirale
Marqueurs génétiques de la tumeur	Médicaments associés	Conséquences cliniques
KRAS	cétuximab, panitumumab	Réponse tumorale
EGFR	erlotinib, gefitinib	Réponse tumorale

^a Liste non exhaustive [63], se reporter au site de la FDA pour plus de détails : www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/pharmacogenetics/ucm083378.html. Adapté de Wang et al. [62]

cliniciens et de proposer le génotypage comme aide à la prescription dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279:1200–5
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ* 329:15–9
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al (2000) Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 320:1036
- Beaune PH, Lorient MA (2000) Molecular basis of individual susceptibility to xenobiotics: man and environment. *MS. Médecine sciences* 16:1051–6
- Gardiner SJ, Begg EJ (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 58:521–90
- Xu C, Li CY, Kong AN (2005) Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res* 28:249–68
- Renton KW (2000) Hepatic drug metabolism and immunostimulation. *Toxicology* 142:173–8
- Allorge D, Lorient MA (2004) Pharmacogenetics or the promise of a personalized medicine: variability in drug metabolism and transport. *Ann Biol Clin (Paris)* 62:499–511
- Meyer UA (1991) Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics* 1:66–7
- Textoris J, Davidson J, Martin C, et al (2009) Role of genetics in anaesthesia-related variability. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:564–74
- Miheller P, Lakatos PL (2010) Thiopurines in Crohn's disease, is there something new? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6:1505–14
- Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Phelip JM, et al (2008) A 6-thioguanine nucleotide threshold level of 400 pmol/8 × 10(8) erythrocytes predicts azathioprine refractoriness in patients with inflammatory bowel disease and normal TPMT activity. *Am J Gastroenterol* 103:3115–22
- Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, et al (2001) Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 49:665–70
- Gisbert JP, Nino P, Rodrigo L, et al (2006) Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 101:2769–76
- McLeod HL, Siva C (2002) The thiopurine S-methyltransferase gene locus—implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 3:89–98
- Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al (2001) Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 19:2293–301
- Thervet E, Anglicheau D, Toledano N, et al (2001) Long-term results of TPMT activity monitoring in azathioprine-treated renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 12:170–6
- Dewit O, Starkel Problin X (2010) Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest* 40:1037–47
- Oldenburg J, Watzka M, Rost S, et al (2007) VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 5(Suppl 1):1–6
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:160S–98S
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al (2005) Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 352:2285–93
- Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al (2005) Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 5:262–70

23. Veenstra DL, You JH, Rieder MJ, et al (2005) Association of vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics* 15:687–91
24. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al (2005) The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 106:2329–33
25. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al (2005) A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 105:645–9
26. Vecsler M, Loebstein R, Almog S, et al (2006) Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost* 95:205–11
27. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al (2006) Genotypes of the cytochrome P450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 22:191–7
28. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al (2008) CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 111:4106–12
29. Perez-Andreu V, Roldan V, Lopez-Fernandez MF, et al (2010) Pharmacogenetics of acenocoumarol in patients with extreme dose requirements. *J Thromb Haemost* 8:1012–7
30. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al (2009) A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* 5:e1000433
31. Zamboni CF, Pengo V, Padriani R, et al (2010) VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study. *Pharmacogenomics* 12:15–25
32. Yuan Hy, Chen JJ, Lee MT, et al (2005) A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with interindividual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet* 14:1745–51
33. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al (1999) Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353:717–9
34. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al (2000) Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 84:775–8
35. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al (2002) Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 287:1690–8
36. Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM, et al (2004) CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 75:198–203
37. Sanderson S, Emery Jhiggins J (2005) *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGene systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 7:97–104
38. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al (2008) Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 358:999–1008
39. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al (2009) The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 113:784–92
40. Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, et al (2006) VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther* 80:13–22
41. Verstuyft C, Morin S, Robert A, et al (2001) Early acenocoumarol overanticoagulation among cytochrome P450 2C9 poor metabolizers. *Pharmacogenetics* 11:735–7
42. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al (2010) Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 55:2804–12
43. Vree Tb, Verwey-Van Wissen CP (1992) Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 13:445–60
44. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, et al (1977) Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 2:584–6
45. Wienkers LC, Heath TG (2005) Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 4:825–33
46. Dayer P, Desmeules J, Leemann T, et al (1988) Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P450 db1/buff). *Biochem Biophys Res Commun* 152:411–6
47. Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P, et al (1990) Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 48:686–93
48. Bertilsson L (2007) Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome P450s: clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther* 82:606–9
49. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, et al (1996) Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 51:289–95
50. Eckhardt K, Li S, Ammon S, et al (1998) Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 76:27–33
51. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al (2007) Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics* 7:257–65
52. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al (2004) Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 351:2827–31
53. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, et al (2009) Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 361:827–8
54. Madadi P, Koren G, Cairns J, et al (2007) Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 53:33–5
55. Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al (2006) Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 368:704
56. Paar WD, Frankus Pdengler HJ (1992) The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clin Investig* 70:708–10
57. Wu WN, Mckown Laliao S (2002) Metabolism of the analgesic drug ULTRAM (tramadol hydrochloride) in humans: API-MS and MS/MS characterization of metabolites. *Xenobiotica* 32:411–25
58. Grond S, Sablotzki A (2004) Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43:879–923
59. Stamer UM, Stuber F, Muders T, et al (2008) Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and *CYP2D6* gene duplication. *Anesth Analg* 107:926–9
60. Ginsburg GS, Voora D (2010) The long and winding road to warfarin pharmacogenetic testing. *J Am Coll Cardiol* 55:2813–5
61. De Chaisemartin L, Lorient MA (2005) Pharmacogenetics of anticancer drugs. *Pathol Biol (Paris)* 53:116–24
62. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM (2011) Genomics and drug response. *N Engl J Med* 364:1144–53
63. Swen JJ, Nijenhuis M, DE Boer A, et al (2011) Pharmacogenetics: from bench to byte: an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 89:662–73