

N° de thèse : 29

## THESE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 7 Juillet 2017

par

**Élie HENRIOT**

Né le 13 Juillet 1993 à TONNERRE (89)

**LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE : CONTEXTE ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES  
POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY : Pr. HEYDEL Jean-Marie  
Dr. SCHMITT Antonin  
Dr. MOMY Florian

Président  
Directeur  
Assesseur



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

N° de thèse : 29

## THESE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 7 Juillet 2017

par

**Élie HENRIOT**

Né le 13 Juillet 1993 à TONNERRE (89)

**LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE : CONTEXTE ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES  
POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY : Pr. HEYDEL Jean-Marie  
Dr. SCHMITT Antonin  
Dr. MOMY Florian

Président  
Directeur  
Assesseur



**UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE**  
**UFR des Sciences de santé - Pharmacie**

**ANNEE 2016-2017**

**Vice-Doyen : Yves ARTUR**

**Professeurs**

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER ANNE-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

**Maître de Conférences**

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAQUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, Radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAÎTRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie

ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
SEIGNEURIC Renaud  
TABUTIAUX Agnès  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Droit et Economie de la Santé  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu  
FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacocinétique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**AHU**

GOULARD DE CURRAIZE Claire  
CRANSAC Amélie

Bactériologie  
Pharmacie clinique

**PAST Officine**

MACE Florent  
MORVAN Laetitia

**Enseignants contractuels Officine**

MICHIELS Yves  
SOLARI Marie-Alexandra

## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

# Remerciements

**À mon président de thèse, Monsieur HEYDEL Jean-Marie,**

*Professeur en Biochimie et Biologie moléculaire de l'Université de Bourgogne*

De m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, pour votre disponibilité et votre profonde gentillesse. Ainsi que votre savoir et vos méthodes de travail, transmis durant ces premières années de pharmacie.

Veillez trouver dans ce travail mon profond respect.

**À mon directeur de thèse, Monsieur SCHMITT Antonin,**

*Maître de conférence en Pharmacologie et Pharmacocinétique à l'Université de Bourgogne et Praticien Hospitalier au Centre Georges-François Leclerc*

D'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci beaucoup pour toutes ces heures passées à me corriger, à vos conseils précieux, vos commentaires pertinents, votre patience et votre disponibilité. Vos cours m'ont beaucoup inspiré et m'ont fait aimer cette discipline si spéciale qu'est la pharmacologie et particulièrement la pharmacogénétique.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**À mon jury, Monsieur MOMY Florian,**

*Titulaire et maître de stage à la Pharmacie CENTRALE à Chevigny-St-Sauveur*

D'avoir accepté de juger ce travail. Merci également de m'avoir accueilli et supporté durant ces différents stages et particulièrement pendant cette année. Tous vos conseils et enseignements me seront précieux pour l'avenir.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

### **À mes parents,**

Merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant toutes ces années. D'avoir été les premiers à me faire découvrir le monde de la pharmacie. Mais également de m'avoir éduqué à votre image. De m'avoir fait voyager et découvrir les beautés de ce monde. Vous êtes des exemples pour moi.

### **À mon frère et à ma sœur,**

Alban le petit cochon et Eva le lamantin, je n'aurais pu espérer de meilleure fratrie. Malgré les chamailleries quotidiennes, nous avons surtout vécu de nombreux et merveilleux souvenirs durant toutes ces années. J'ai déjà hâte de vivre les prochains avec vous. Merci d'être là pour moi, le Turf et la Papette.

### **À mes grands parents,**

Michel alias le super Papy, Jacqueline alias la super Mamie et Micheline alias la super Mémé, pour votre amour, votre bienveillance et tous ces bons moments passés ensemble.

### **À ma famille Henriot,**

Claudy, Isabelle, Arthur, Charlène, Victor, Guy, Nelly, Caroline, Louisa, Léopold, Éloi, Laurie, Noah et Marilou. Pour vos encouragements et votre affection très chers à mes yeux.

### **À ma famille Majou,**

Les Tontons ingérables, Éric et mon parrain Olivier, Muriel, Lucie, Nolwenn, Doriane, Apolline, Alex, la super marraine. Pour votre soutien permanent et votre amour sans faille

### **À Marine,**

Pour tout ton amour, ton soutien, ta gentillesse et ta joie de vivre depuis qu'on s'est rencontré. Tu m'as beaucoup apporté. Encore beaucoup de moments à partager ensemble. Merci pour ta relecture attentive.

**À la famille Iwanikow,**

À Catherine, Daniel, Ambre et Fabien. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

**À Manon,**

La Turfette. Merci d'apporter la joie et la bonne humeur autour de toi particulièrement dans notre famille.

**À mes amis de Varois,**

À Alexis, Antoine, Arthur, Cédric le Bik, Clément, Gaët le Big Muzzy, Thib, Romain B et G, Théo. Pour connaître la joie avec vous.

À Romain G, avec qui je suis parti de la petite école primaire de Varois pour finir à la fac de pharma. On en a passé des très très bonnes ensemble, et on a réussi à avoir ce qu'on voulait. À quand la prochaine soirée ? Et merci de m'avoir réveillé à Madrid, sans quoi je n'aurais jamais pu finir cette thèse !!

**À mes amis de pharmacie,**

À Bibiche, Camille, Cécile D et G, Chloé, Claire, Clara, Clémence, Commodor, Damien, Dollet, Fiona, Fredj, Georgio, Jess, Léo, Mehdi, Mélanie, Morgane, Nino, Ombeline, Orane, Paulange, Rayane, Romain, avec qui j'ai passé six merveilleuses années et rencontré des personnes importantes à mes yeux.

Particulièrement à Camille, Cécile, Nino et Orane avec qui j'ai passé mes deux dernières années.

À Camille le bébé, avec qui j'ai passé la plupart de mon temps durant ces cours interminables, à en péter les plombs, mais également durant toutes ces soirées où les souvenirs sont gravés ! Merci pour tout.

Au Crew2Ball : Tata Camille bulbizare, Tonton Georgio, Tonton Mehdi, Tonton Rayane et Tonton Romain pour toutes ces soirées ensembles qui j'espère se continueront durant de très longues années.

Ma marraine Fiona, pour ton accompagnement et ton aide très précieuse durant ces années. Tu m'as apporté beaucoup.

À Claire pour tous tes conseils qui ont toujours été de très grande qualité.

**À mon petit groupe de PACES,**

Alex, Barbara, Cyrielle, Léa, Ombeline, avec qui tout à commencé. J'espère que tous vos projets seront accomplis car grâce à vous, un des miens l'est.

**À la pharmacie Poincaré,**

Émilie, Fred, Maria, Marie, Momo, Véro et également Ginette (car tu restes un membre de cette grande famille). Merci de m'avoir encadré dans les débuts de ma vie pharmaceutique.

**À la pharmacie Momy,**

À Alexia, Charlotte, Christine, Élodie, Isabelle, Julie, Laurence D et F, Marie-Christine, Maryse, Mélina, Stéphanie C et G. Merci pour cette année passée à vos côtés, pour tout ce que vous avez pu m'apprendre, pour votre bonne humeur, nos rigolades. Ne changez jamais !

**À mon comité de relecture,**

À Alban, Camille, Clémence, Eva, Manon, Marine, ma mère, mon père sans qui je n'aurais pas pu finir ce travail.

**En mémoire à**

Michel Besnard, qui s'est battu jusqu'au bout.

Alain Majou et Nicolas Vignardet, partis bien très tôt.

Mon papa, à qui je dédie cette thèse. Tu nous manques encore terriblement et j'espère que tu es fier de nous tous.

## **SERMENT**

***En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :***

***D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.***

***D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.***

***De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.***

***Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.***

***Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.***

# Table des Matières

Tables des illustrations .....	17
Liste des abréviations .....	18
Introduction .....	20
I. Qu'est-ce que la pharmacogénétique ? .....	22
1. Définitions de la pharmacogénétique .....	22
2. Nucléotides .....	23
3. Le génome .....	25
a) Chromosome .....	25
b) Gène .....	25
c) ADN .....	28
4. Mutation .....	28
5. Notion de polymorphisme génétique .....	31
6. Généralités sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) .....	32
7. Les sources de variabilités de réponses aux médicaments .....	34
8. Pharmacocinétique .....	36
a) Absorption .....	38
b) Distribution .....	39
c) Métabolisation .....	39
d) Élimination .....	40
9. Pharmacodynamie .....	42
II. Les différentes cibles de la pharmacogénétique .....	43
1. Les cibles .....	43
a) 5HTT .....	43
b) ADRA2A .....	44
c) CFTR .....	45
d) COMT .....	46
e) CYP 1A2 .....	47
f) CYP 2B6 .....	50
g) CYP 2C19 .....	51
h) CYP 2C9 .....	54
i) CYP 2D6 .....	57
j) CYP 3A4 / 3A5 .....	60

k)	DPYD .....	63
l)	Facteur II – Facteur V.....	64
m)	G6PD .....	65
n)	GRIK4.....	66
o)	HLA-A ou HLA-B.....	67
p)	HTR2 .....	69
q)	IFNL3 .....	70
r)	MTHFR.....	71
s)	NAT2.....	73
t)	OPRM1.....	75
u)	SLCO1B1.....	76
v)	TPMT .....	77
w)	UGT1A .....	78
x)	VKORC1.....	80
2.	Niveau de preuves importants.....	82
a)	Abacavir et HLA-B (55)(87).....	82
b)	Allopurinol et HLA-B (56)(88) .....	83
c)	Amitriptyline / nortriptyline et CYP2C19 / CYP2D6 (34)(89).....	83
d)	Atazanavir et UGT1A1 (81)(82).....	84
e)	Azathioprine / mercaptopurine / thioguanine et TPMT (78)(90).....	85
f)	Capécitabine / fluorouracil / tégafur et DPYD (46).....	86
g)	Carbamazepine et HLA-B / HLA-A (57)(91).....	87
h)	Clopidogrel et CYP2C19 (37)(92) .....	88
i)	Codéine / tramadol et CYP2D6 (42)(93)(94).....	88
j)	Irinotecan et UGT1A1 (81)(95)(96)(97).....	89
k)	Les ISRS : fluvoxamine / paroxétine, citalopram / escitalopram / sertraline, fluoxétine et CYP2D6/CYP2C19 (35).....	90
l)	Ivacaftor et CFTR (27) .....	91
m)	Ondansétron / tropisetron et CYP2D6 (43) .....	92
n)	Peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, ribavirine et IFNL3 (62).....	93
o)	Phénytoïne et CYP2C9 / HLA-B (38).....	93
p)	Rasburicase et G6PD (49).....	94
q)	Simvastatine et SLCO1B1 (77)(98).....	95

r) Tacrolimus et CYP3A5 (45) .....	96
s) Tamoxifène et CYP2D6 (94)(99).....	96
t) Voriconazole et CYP2C19 (36).....	97
u) Warfarine et CYP2C9 / VKORC1 (40)(100) .....	97
3. Niveau de preuves intermédiaires.....	99
4. Niveau de preuves faibles.....	101
III. La prise en charge à l'officine .....	102
1. La place du pharmacien en France et son avenir face à la pharmacogénétique ..	102
2. La prise en charge du pharmacien d'officine face à la pharmacogénétique.....	105
3. Les sources d'informations disponibles pour le pharmacien .....	106
4. Les recommandations pour le pharmacien d'officine .....	107
a) Les bases de la génétique et de la pharmacogénétique .....	107
b) Sur la découverte et la cible de nouvelles molécules.....	109
5. Le pharmacien d'officine et les laboratoires d'analyses médicales.....	111
6. Perspectives.....	112
Conclusions .....	113
Bibliographie .....	115

## Tables des illustrations

### Figures

Figure 1 Les bases nucléiques chez les Eucaryotes (8).....	24
Figure 2 Expression d'un gène Eucaryote (12) .....	27
Figure 3 Réplication de l'ADN chez les Eucaryotes (13) .....	28
Figure 4 Effet d'une molécule sur un patient en fonction de son type de métaboliseur (15).....	32
Figure 5 Diversité génétique du chromosome Y en Europe (16) .....	36
Figure 6 Nombre d'études publiées sur Pubmed traitant de la pharmacogénétique en fonction de leurs années de parution.....	102

### Tableaux

Tableau 1 Médicaments interagissant avec le CYP 1A2.....	49
Tableau 2 Médicaments interagissant avec le CYP 2B6.....	51
Tableau 3 Médicaments interagissant avec le CYP 2C19 .....	54
Tableau 4 Médicaments interagissant avec le CYP 2C9.....	56
Tableau 5 Médicaments interagissant avec le CYP 2D6 .....	59
Tableau 6 Médicaments interagissant avec le CYP 3A4/3A5.....	62
Tableau 7 Niveaux d'évidences intermédiaires de pharmacogénétique.....	99
Tableau 8 Niveaux d'évidences faibles de pharmacogénétique.....	101

## Liste des abréviations

<b>5-FU</b>	5-Fluorouracile
<b>5HTT</b>	Transporteur de la Sérotonine
<b>ADME</b>	Administration Distribution Métabolisation Élimination
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ADRA2A</b>	Récepteur Adrénérgique Alpha 2A
<b>AHA</b>	Anémie Hémolytique Aigüe
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
<b>AMP</b>	Adénosine Monophosphate
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>AVK</b>	Antagonisme de la Vitamine K
<b>CFTR</b>	Régulateur de Conductance Transmembranaire de la Fibrose kystique
<b>CHC</b>	Carcinome Hépatocellulaire
<b>CMP</b>	Cystidine Monophosphate
<b>COMT</b>	Catéchol-O-méthyltransférase
<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>DPYD</b>	Dihydropyrimidine déshydrogénase
<b>EM</b>	Extensif Métaboliser
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FIP</b>	Fédération Internationale Pharmaceutique
<b>G6PD</b>	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
<b>GRIK4</b>	Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 4
<b>GMP</b>	Guanosine Monophosphate
<b>HLA</b>	Humain Leukocyte-Antigen
<b>HMG-CoA</b>	Hydroxyméthylglutaryl - CoA
<b>HTR2</b>	5-Hydroxytryptamine Receptor type 2
<b>IM</b>	Intermediate Metaboliser
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporel
<b>IFNL3</b>	Interféron lambda 3
<b>INH</b>	Isoniazide
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>ISRS</b>	Inhibiteur Sélectif du Récepteur de la Sérotonine
<b>LES</b>	Lupus Érythémateux Systémique
<b>LH-RH</b>	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
<b>MPH</b>	Méthylphénidate
<b>MTHFR</b>	5,10-Méthylènetétrahydrofolate Réductase
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NAT2</b>	N-Acétyletransférase 2
<b>OPRM1</b>	Récepteur Opiode Mu 1
<b>PGx</b>	Pharmacogénomique
<b>PM</b>	Poor Metaboliser
<b>RBV</b>	Ribavirine
<b>RCP</b>	Résumé Caractéristique du Produit
<b>SLCO1B1</b>	Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1
<b>STP</b>	Suivi Thérapeutique Pharmacologique

<b>TDAH</b>	Trouble du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité
<b>TMP</b>	Thymidine Monophosphate
<b>TPMT</b>	Thiopurine Méthyltransférase
<b>TNS</b>	Traitement Nicotinique Substitutif
<b>UGT1A</b>	Uridine diphosphate hépatique glucuronosyltransférase de la famille 1A
<b>UM</b>	Ultra Metaboliser
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VHC</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VKORC1</b>	Vitamine K Époxyde Reductase

## Introduction

La pharmacogénétique est une discipline qui va chercher à étudier l'influence des gènes et de leurs variants alléliques sur la réponse aux médicaments. Les prémices de cette discipline sont anciennes mais la pratique est très récente. Pythagore (IV<sup>ème</sup> siècle avant JC) avait remarqué des différences de réponses chez des individus, suite à la prise de fèves qui avait provoqué des anémies hémolytiques aiguës. Mais c'est seulement à partir de 1902 que Garrod a émis l'hypothèse selon laquelle une altération génétique pourrait être la cause d'un déficit enzymatique chez l'individu (1)(2).

Il existe une grande variabilité inter-individuelle dans la réponse aux médicaments, que ce soit en terme d'efficacité mais également en terme de toxicité. Cette variabilité est en partie expliquée par différents facteurs physiopathologiques comme l'âge, le sexe, la grossesse, les pathologies associées, les fonctions hépatique et rénale des patients, ainsi que par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, la prise concomitante de plusieurs médicaments, le tabagisme, etc. Cependant ces facteurs n'expliquent pas toute la variabilité, celle-ci peut provenir de la pharmacogénétique. Cette discipline va combiner différents domaines de la pharmacie comme la pharmacologie, la pharmacocinétique, la biochimie, la génétique et la biologie moléculaire. Désormais, il est reconnu que des anomalies affectant les gènes codant des protéines impliquées dans la distribution des médicaments, leur métabolisme ou codant leur(s) cible(s) thérapeutique(s), représentent la cause essentielle des variations d'efficacité et de toxicité de certaines molécules médicamenteuses (3).

Néanmoins, ce domaine n'est pas exploité comme il se doit. La recherche en pharmacogénétique n'est pas suffisamment développée en France où des problèmes éthiques et économiques se heurtent à l'avancée de cette discipline, à l'inverse des pays anglo-saxons. Cependant, dans un souci d'économie et d'amélioration constante de la qualité des soins, la recherche pharmaceutique veut optimiser l'utilisation des médicaments et trouver des solutions plus adaptées au patient (4).

Bien que de très nombreux polymorphismes génétiques aient été identifiés ces dernières années, le nombre de tests pharmacogénétiques utilisés en routine, en ville et

en milieu hospitalier est à ce jour encore très restreint. Ce manque apparent d'applications cliniques de la pharmacogénétique provient essentiellement du fait que les études cliniques prospectives manquent souvent de puissance statistique pour démontrer l'importance de ces différents polymorphismes génétiques dans l'efficacité et la toxicité des médicaments. Les conséquences cliniques des polymorphismes génétiques, en particulier ceux affectant les enzymes du métabolisme et les transporteurs, sont en effet variable. Elles dépendent d'un certain nombre de facteurs : l'importance de la voie métabolique dans la clairance globale du médicament, l'administration du médicament sous forme active ou sous forme de pro-médicaments, les métabolites pharmacologiquement actifs ou non, les métabolites toxiques ou non et l'index thérapeutique du médicament.

Le pharmacien d'officine est trop peu informé et éduqué dans ce domaine. Il doit donc se mettre à jour sur les nouvelles pratiques et connaissances pour répondre aux missions futures, ayant pour objectif la prise en charge optimale du patient (5).

Cette thèse va aborder plusieurs points, ayant pour but de démontrer l'importance du développement de la pharmacogénétique et comment le pharmacien peut y répondre. Tout d'abord, la première partie va développer les généralités nécessaires à la compréhension de cette discipline. À la suite, il sera présenté une revue générale des principales cibles thérapeutiques influencées par la génétique. Enfin, la troisième partie détaillera les conséquences d'un développement de cette science dans le milieu pharmaceutique et les recommandations concernant le pharmacien d'officine.

## I. Qu'est-ce que la pharmacogénétique ?

Cette partie fera le point sur les caractéristiques du génome puis sur la définition du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Nous développerons ensuite les sources de variabilité de la réponse aux médicaments en détaillant par la suite les grandes étapes de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie.

### 1. Définitions de la pharmacogénétique

La pharmacogénétique s'intéresse à l'impact des variations des nucléotides de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) et de l'ARN (Acide Ribonucléique) lors de la réponse à un médicament. En d'autres termes la pharmacogénétique s'intéresse à un gène en particulier. Celle-ci est une sous division de la pharmacogénomique (PGx) qui étudie l'influence du génome dans la réponse aux médicaments (6)(7).

La pharmacogénétique vise à :

- Identifier les sujets non-répondeurs à un médicament,
- Identifier les sujets à risque de survenue d'un évènement indésirable pour un médicament donné,
- Prévoir la dose la plus adaptée à chaque individu pour un médicament donné.

La PGx étudie :

- Les gènes codant pour des protéines régulant les concentrations circulantes des médicaments dans l'organisme,
- Les gènes codant pour des protéines contrôlant l'absorption des médicaments (transporteurs, enzymes),

- Les gènes codant pour des enzymes du métabolisme des médicaments,
- Les gènes codant pour des transporteurs contrôlant la diffusion des médicaments dans différents secteurs de l'organisme,
- Les gènes codant pour des transporteurs responsables de la sécrétion rénale et biliaire des médicaments,
- Les gènes codant pour des cibles de médicaments (récepteurs) et leurs systèmes de transduction du signal.

Dans la pratique médicale, la pharmacogénomique permet : d'améliorer les diagnostics, d'identifier des prédispositions génétiques d'une personne par rapport à une maladie, de mettre au point des traitements selon l'information génétique de chaque individu et par conséquent de permettre l'avancement de la santé personnalisée, de connaître les effets de nos modes de vie et de notre environnement sur notre génome et notre santé.

## 2. Nucléotides

L'ADN est constitué de quatre désoxyribonucléotides différents correspondant à quatre bases nucléiques :

- La dAMP (adénosine monophosphate) dont la base nucléique est l'adénine qui est une purine,
- La dGMP (guanosine monophosphate) dont la base nucléique est la guanine qui est également une purine,
- La dTMP (thymidine monophosphate) dont la base nucléique est la thymine, est quant à elle une pyrimidine,

- La dCMP (cystidine monophosphate), dont la base nucléique est la cytosine, est aussi une pyrimidine.

Ils s'unissent toujours deux à deux par complémentarité, le dAMP avec le dTMP grâce à deux liaisons hydrogène et le dCMP avec le dGMP en établissant trois liaisons hydrogène.

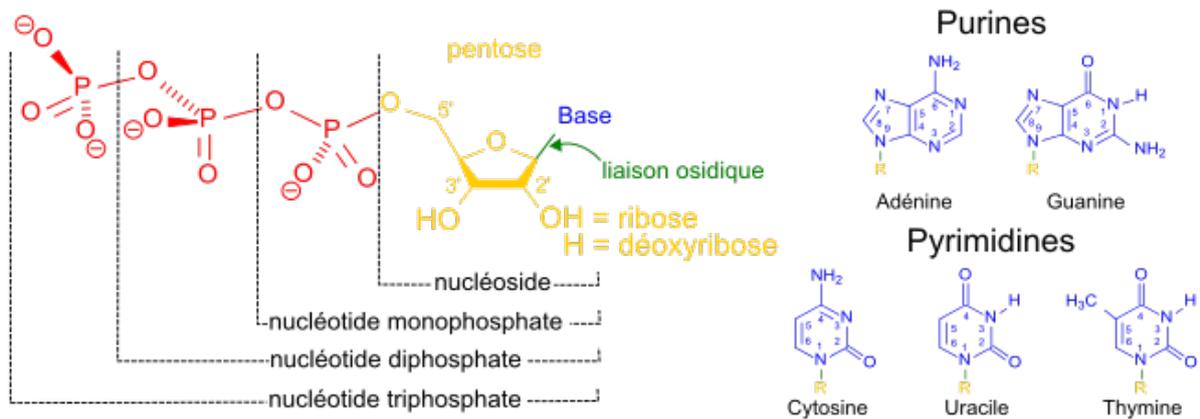


Figure 1 Les bases nucléiques chez les Eucaryotes (8)

La division d'une cellule doit s'accompagner de la réplication de son ADN. Dans ce processus enzymatique, chaque brin d'ADN sert de matrice pour la synthèse de son brin complémentaire. Ainsi, chaque cellule fille possède une molécule d'ADN entière constituée d'un brin mère et d'un nouveau brin.

L'expression de l'information génétique se fait en deux étapes. Pendant la première étape, appelée transcription, un brin d'ADN sert de matrice pour la synthèse d'un brin complémentaire d'acide ribonucléique (ARN). Cet acide nucléique ne se différencie de l'ADN que par son sucre (le ribose à la place du désoxyribose de l'ADN) et par l'uracile qui remplace la thymine de l'ADN.

Pendant la deuxième étape de l'expression de l'information génétique, appelée traduction, les ribosomes lient entre eux les acides aminés pour former les protéines voulues à partir du code génétique inscrit dans l'ARN (9).

### 3. Le génome

Le génome est l'ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une espèce. Il représente la totalité du matériel génétique d'un individu contenu dans son acide désoxyribonucléique (ADN). Il contient toutes les séquences codantes qui sont transcrites en ARN messagers et traduites en protéines, ainsi que des séquences non codantes qui peuvent être transcrites ou non, mais jamais traduites.

Nous allons définir les termes utilisés dans ce descriptif du génome.

#### a) Chromosome

Un chromosome est une structure constituée d'ADN, associé à des protéines (histones) formant des pelotes (nucléosomes). Chaque cellule somatique humaine possède 23 paires de chromosomes au total ; soit 22 paires de chromosomes homologues (autosomes), et une paire de chromosomes sexuels (hétérochromosomes ou gonosomes).

L'ensemble des chromosomes est représenté sur un caryotype. Chaque chromosome est habituellement présenté par paire, en parallèle avec son homologue. Le caryotype représente les chromosomes sous leurs formes condensées : les chromatides.

#### b) Gène

Aujourd'hui, un gène est défini comme une séquence d'acide nucléique (en l'occurrence, d'ADN). Il peut ensuite être traduit en protéine (séquence « codante ») en étant transcrit initialement en ARN. La plupart du temps, un gène commence par une séquence de nucléotides appelée « promoteur », dont le rôle est de permettre l'initiation et la régulation de la transcription de l'ADN en ARN ; et se finit par une séquence terminatrice appelée « terminateur », qui marque la fin de la transcription. La molécule d'ARN produite peut soit être traduite en protéine (elle est dans ce cas appelée ARN

messenger), soit être directement fonctionnelle (c'est le cas pour les ARN ribosomiques ou les ARN de transfert).

### *Expression des gènes*

Chez les eucaryotes, un gène est constitué d'une alternance de séquences codantes, qui seront exprimées dans l'ARNm, appelées « exons », et de séquences non codantes, les « introns ». Lors de l'épissage, les régions non codantes seront éliminées de l'ARN messager avant la traduction en protéine. L'information génétique s'exprime par triplets de nucléotides (appelés codons) ; à chaque codon correspond un acide aminé. Mais plusieurs codons peuvent correspondre au même acide aminé.

Certains codons appelés « codons STOP » n'ont pas de correspondance en acide aminé et définissent l'arrêt de la traduction de l'ARN en polypeptide. Cependant, la structure d'une protéine peut être influencée par des facteurs environnementaux, ce qui pourrait provoquer une mutation.

Le processus d'épissage, qui entraîne la suppression des introns, permet également de supprimer certains exons. Cela permet, à partir d'un gène unique, de produire plusieurs protéines différentes. On parle alors d'épissage alternatif. On estime que l'épissage alternatif permet de produire en moyenne trois ARN différents par gène, ce qui permet chez l'humain de produire, à partir de ses 20 000 à 25 000 gènes, 100 000 protéines différentes (10).

La plupart des cellules d'un organisme possèdent la totalité des gènes. L'ensemble des gènes exprimés dans une cellule en particulier et donc des protéines qui seront présentes dans cette cellule, dépend de certaines régulations mises en place au cours du développement de l'individu. Certains caractères simples sont déterminés par un seul gène (comme le groupe sanguin chez l'homme ou comme la couleur des yeux chez la drosophile). Cependant, dans la plupart des cas, un caractère observable dépend

de plusieurs gènes mais également de l'environnement (forme du visage, poids du corps).

### Régulation des gènes

L'ADN humain se compose de 1 à 2% de séquences codantes pour les gènes qui sont activés par des segments cis-régulateurs activateurs, situés à proximité, dans les 98% d'ADN non codants (11). L'ADN non codant a des fonctions encore mal connues, mais il semblerait avoir un rôle dans la structure de la chromatine. Plus particulièrement, les dernières recherches ont montré un rôle crucial de ces régions dans la régulation de l'expression des gènes par modification de l'état de la chromatine sur de grandes régions chromosomiques (11).

Dans les tissus, des protéines reconnaissent et se lient aux segments cis-régulateurs et activent les gènes. Le complexe protéique, qui se forme alors, active l'enzyme polymérase et enclenche la transcription du gène. Certains gènes sont activés indépendamment dans plusieurs tissus par des segments différents. Ces gènes sont encore plus stables car soumis à des contraintes organiques plus nombreuses.

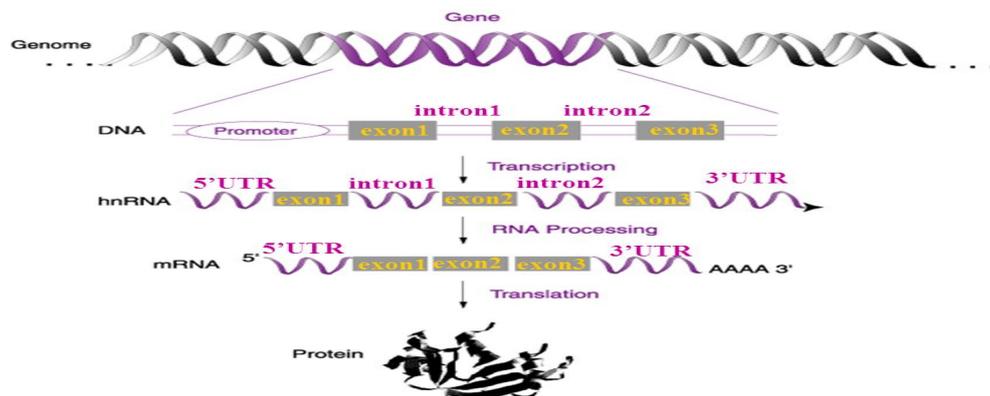


Figure 2 Expression d'un gène Eucaryote (12)

### c) ADN

L'ADN est une molécule très longue, composée d'une succession de nucléotides accrochés les uns aux autres par des liaisons phospho-diester. L'ordre d'enchaînement des quatre nucléotides différents (*vu précédemment*) est très précis et correspond à l'information génétique.

L'ADN est le support de l'information génétique, c'est à dire qu'il porte des milliers de gènes sous la forme de succession de nucléotides.

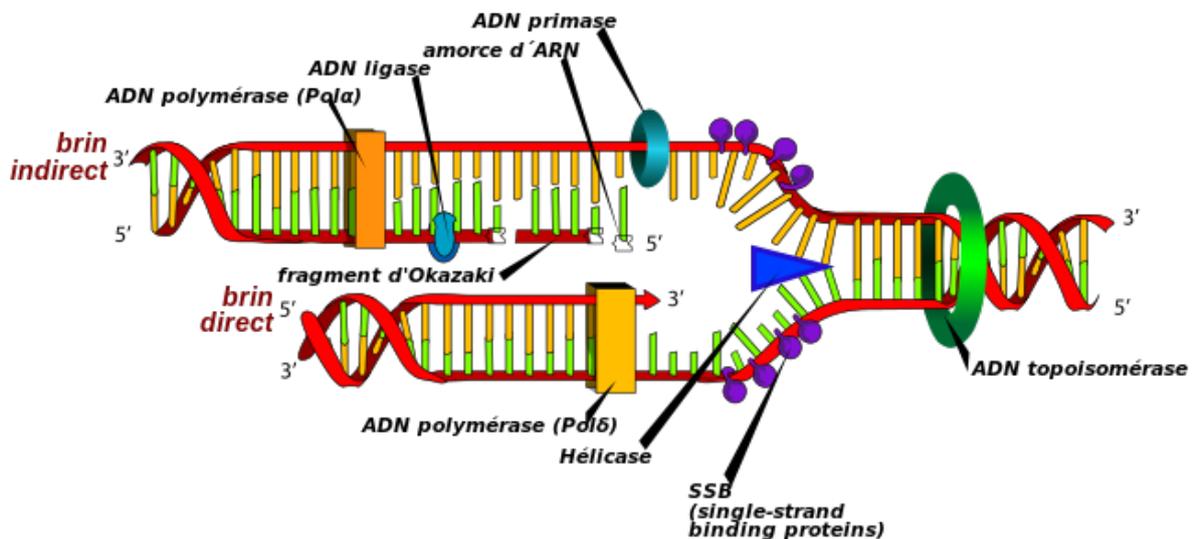


Figure 3 Réplication de l'ADN chez les Eucaryotes (13)

## 4. Mutation

La structure originale de l'ADN en double hélice lui permet de se dupliquer en deux molécules identiques entre elles et identiques à la molécule mère lors du phénomène de réplication, qui a lieu avant la division cellulaire. L'information génétique n'est ainsi jamais perdue et peut se transmettre aux nouvelles générations *via* les cellules germinales.

Cependant, dans certains cas, un nucléotide peut être modifié par les polymérases et non réparé par l'activité exonucléase 3'->5' des polymérases. Les polymérases sont des enzymes qui catalysent la synthèse d'ADN en agissant pendant le cycle cellulaire pour doubler l'ensemble du génome. Certaines polymérases vont agir pour la synthèse des amorces d'ADN et d'ARN, d'autres dans la réplication du génome mitochondrial ou encore d'autres dans la réparation de l'ADN.

Leurs actions de réparation de l'ADN sont dues à des activités d'exonucléases qui s'exercent de 3' vers 5', afin de corriger les erreurs d'incorporations. Elles vont hydrolyser le dernier nucléotide en 3' du brin synthétisé, si celui-ci ne s'apparie pas correctement avec le nucléotide complémentaire du brin original.

- Si le nucléotide incorporé est complémentaire du nucléotide du brin modèle et donc que l'hybridation des bases se fait normalement, l'activité de polymérase est plus rapide que celle d'exonucléase et le nucléotide suivant va être incorporé.
- Alors que si le nucléotide incorporé n'est pas complémentaire du nucléotide du brin modèle et donc qu'il y a mésappariement, l'activité d'exonucléase est plus rapide que celle de polymérase et ce nucléotide sera hydrolysé.

Quand les polymérases n'ont pas correctement agi, cela peut aboutir à :

- Une modification des bases (désamination, oxydation) : mutation par substitution.
- Une perte d'un ou plusieurs nucléotides : mutation par délétion.
- Une insertion d'un nucléotide supplémentaire : mutation par addition.
- Une cassure ou un remaniement de chromosome : mutation chromosomique (visible sur le caryotype).

Les mutations par substitution, délétion et par addition correspondent à des mutations ponctuelles, qui ne sont pas visibles au niveau du caryotype. Les mutations d'addition et de délétion vont décaler la lecture de la molécule d'ADN et d'ARNm.

Ces altérations peuvent être sans conséquence pour la cellule si la transcription aboutit à la même lecture, ou si l'altération se situe sur une région non codante. Mais elles peuvent provoquer une modification de l'expression du gène : une surexpression ou une sous expression d'une protéine normale ou expression d'une protéine tronquée (9).

Cependant, dans le cas où la mutation n'est pas réparée, ou si la cellule n'est pas détruite par les systèmes de protection de l'organisme (lymphocytes), la mutation peut se transmettre en cas de division de la cellule.

Il existe trois types de systèmes de réparation qui sont :

- La restauration de la zone endommagée où une enzyme restaure la structure sans casser le squelette.
- La suppression de la zone endommagée où les bases ou le groupe de nucléotides incorrects sont remplacés.
- La tolérance de la zone endommagée où il n'y a pas de réparation et la mutation est acceptée.

L'impact de ces mutations sera fonction des cellules touchées :

- Cellules somatiques : capacité de transmission aux cellules filles.
- Cellules germinales : capacité de transmission à la descendance.

Les mutations peuvent être la source de développement de cancers, de développement d'allergies, de modification de réponse aux médicaments, etc.

## 5. Notion de polymorphisme génétique

La qualité et la quantité des enzymes métabolisant les médicaments dépendent en grande partie de l'information portée par le gène qui les code. Ces gènes peuvent présenter des mutations (anomalies de séquences) : mutations ponctuelles ou SNP (single nucleotide polymorphism), délétions partielles ou totales, voire des duplications ou amplifications.

Ces différentes versions du même gène définissent des allèles. Chaque individu possède deux versions alléliques d'un même gène, identiques ou différentes, qui vont déterminer le génotype. Au sein de la population générale, l'existence de différentes versions alléliques, donc de différents génotypes, va définir un polymorphisme génétique.

Les mutations portées par ces gènes sont à l'origine de variation d'expression et/ou d'activité des protéines, ce qui peut entraîner une diminution, un déficit, une augmentation ou l'absence de la protéine enzymatique.

Les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme sont exprimés dans la population générale sous la forme de phénotypes métaboliques, qui vont définir plusieurs groupes de sujets :

- Des métaboliseurs lents (PM) : ayant une activité enzymatique diminuée, individus homozygotes pour un allèle défectueux.
- Des métaboliseurs rapides ou extensifs (IM ou EM) : ayant une activité enzymatique normale, individus porteurs d'allèles normaux ou d'allèles entraînant une diminution de l'activité enzymatique.
- Et des sujets métaboliseurs ultra rapides (UM) : ayant une activité enzymatique augmentée, porteurs de gènes actifs dupliqués ou multidupliqués.

La fréquence des différents phénotypes est variable dans la population en fonction de l'enzyme polymorphe et en fonction de l'origine ethnique (14).

La figure n°4 montre les conséquences dues aux différents types de métaboliseurs. On remarque que pour une même molécule à dose égale, un UM n'aura pas de réponse au traitement alors qu'un PM développera d'avantages d'effets indésirables qu'un EM.

Par conséquent, quand un patient ne répond pas à un traitement, il faut se poser la question, bien sûr, d'une observance correcte, mais également si l'individu n'est pas porteur d'un variant allélique.

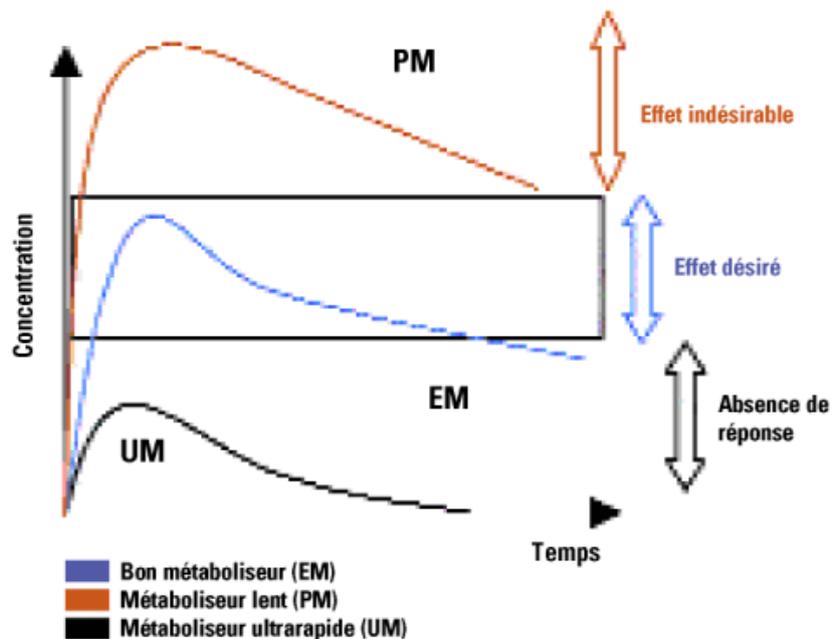


Figure 4 Effet d'une molécule sur un patient en fonction de son type de métaboliseur (15)

## 6. Généralités sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le STP est une spécialité clinique pluridisciplinaire, visant à améliorer la prise en charge du patient. Il permet d'ajuster individuellement la dose des médicaments pour lesquels son bénéfice clinique a été démontré, dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations pharmacologiques, génétiques,

démographiques et cliniques *a priori* et/ou sur la mesure *a posteriori* des concentrations sanguines de médicaments (suivi pharmacocinétique), des composés endogènes de substitution ou des paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique).

Les deux buts principaux du STP sont :

- De diminuer le taux d'échecs thérapeutiques, liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante.
- De réduire la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive.

Le STP d'un médicament est justifié :

- Si sa relation concentration-effet pharmacologique est meilleure que sa relation dose-effet.
- Si sa relation dose-concentration présente une grande variabilité interindividuelle.
- S'il présente une zone thérapeutique étroite.
- Si sa réponse pharmacologique est difficilement accessible par une mesure de l'effet.
- S'il présente des interactions médicamenteuses.

De plus, il est préférable que sa variabilité intra-individuelle à court terme soit faible ou modérée.

L'individualisation de posologie consiste à ajuster les doses de médicament administrées à chaque patient. Ainsi, pour obtenir l'effet thérapeutique maximal d'un médicament sans risque de toxicité, il est nécessaire de déterminer le schéma

posologique optimal (dose et horaire d'administration) qui permettra de maintenir les concentrations du médicament dans une zone définie.

Les conditions nécessaires à la réalisation de l'adaptation posologique d'un médicament sont de disposer :

- Des objectifs cliniques en terme de fenêtre thérapeutique,
- De modèles performants pour décrire son comportement pharmacocinétique,
- De méthodes fiables pour déterminer son meilleur index d'exposition.

## **7. Les sources de variabilités de réponses aux médicaments**

La réponse aux médicaments peut être modifiée au fil du temps chez un même individu, de façon plus ou moins importante. On peut retrouver également une variation entre deux individus de caractéristiques pourtant similaires. De nombreux facteurs peuvent en être la cause, certains ne sont pas connus avant la première prise du médicament ce qui peut aboutir à des objectifs non atteignables.

Il existe deux types de mécanismes :

- Les variations pharmacocinétiques : la concentration au site d'action est différente malgré une posologie identique. Les causes sont liées à l'absorption, à la distribution, au métabolisme ou l'élimination du médicament en question, chez l'individu, mais également à la pharmacogénétique.
- Les variations pharmacodynamiques : la réponse (désirée ou non) est différente malgré une concentration au site d'action identique ce qui provoque une modification de l'effet de la substance (atténué ou augmenté, ou un effet différent). Celles-ci peuvent être liées à la pharmacogénétique, à l'immunologie (allergie au médicament), à une modification au niveau des récepteurs, etc.

Il faut tenir compte de beaucoup de critères qui peuvent influencer la réponse aux médicaments lors d'un traitement. Elle est souvent liée à l'individu en lui-même. La réponse peut varier en fonction de l'observance, mais également en fonction du sexe (concernant surtout les traitements hormono-substitutifs), du morphotype (poids, masse grasseuse), de l'âge, des maladies (insuffisance rénale, insuffisance hépatique), des changements physiologiques (grossesse et allaitement), des rythmes biologiques (la chronopharmacologie), des habitudes et comportements (la prise d'alcool, tabac, l'alimentation, etc) et pour finir des variations liées au génome du patient.

La génétique influence qualitativement et quantitativement les réponses aux médicaments. Les gènes conditionnent la synthèse et le taux des protéines qui interviennent dans le devenir du médicament au sein de l'organisme et par conséquent de son action.

Le patrimoine génétique est unique à chacun. Que ce soit en France, en Europe ou dans le monde, nous avons tous une histoire génétique différente qui peut donc, par exemple, influencer notre réponse aux médicaments.

La figure n°5 montre la diversité génétique en Europe, au niveau du chromosome Y, passé d'un père à l'autre.

Cette carte montre, par exemple, que :

- La population des îles britanniques a d'avantage de points communs avec la population française, espagnole et portugaise ainsi qu'avec la Scandinavie.
- La Finlande partage un contexte similaire à celui des pays baltes, ses groupes Y-DNA sont très différents des autres pays nordiques.
- L'Autriche et l'Allemagne, bien qu'ils soient tous deux de langue allemande, ont des groupes Y-ADN très différents. Cependant, l'Autriche et la Hongrie sont très semblables.

- Les Balkans sont probablement la région la plus diversifiée génétiquement en Europe (16).

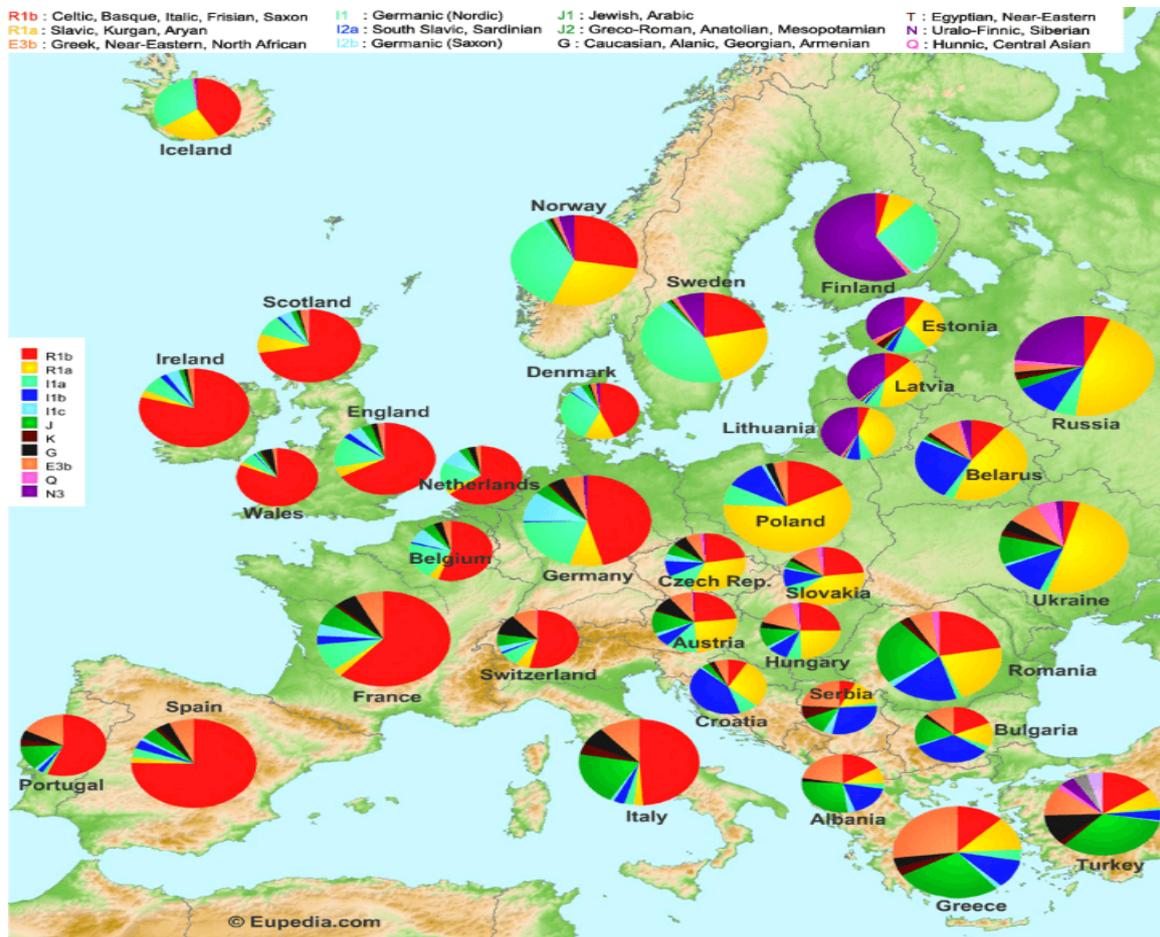


Figure 5 Diversité génétique du chromosome Y en Europe (16)

## 8. Pharmacocinétique

Nous verrons dans la partie II que la pharmacogénétique implique principalement les enzymes participant à la pharmacocinétique des médicaments. Nous allons donc faire un point sur la pharmacocinétique, pour comprendre ce que devient le médicament dans l'organisme et mieux comprendre comment la pharmacogénétique impacte la pharmacocinétique.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettront de choisir les voies d'administration et d'adapter les

posologies pour son utilisation future, que ce soit pour des populations particulières ou pour des individus.

Il existe schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament qui forment l'ADME :

- Son absorption,
- Sa distribution dans l'organisme,
- Son métabolisme,
- Son élimination de l'organisme.

Les étapes d'absorption, de distribution et d'élimination impliquent le franchissement par le médicament de barrières membranaires. Ce passage dépend des modalités de transfert transmembranaire au niveau des tissus concernés, mais aussi de l'irrigation des tissus et des caractéristiques physico-chimiques du médicament.

➤ Transfert passif

Il correspond à la libre traversée des membranes biologiques par le médicament. C'est un phénomène non saturable et non soumis à compétition qui permet les échanges bidirectionnels du médicament d'un milieu à un autre.

➤ Passage utilisant des transporteurs

Il correspond au passage à l'aide des structures protéiques insérées dans la membrane que l'on appelle « transporteurs », avec une vitesse maximum de diffusion (possibilité de saturation) et des possibilités de compétition entre médicaments (interactions médicamenteuses).

- Diffusion facilitée

Elle concerne des molécules du métabolisme de base (glucose, acides aminés, vitamines) et également des substances de structure similaire (analogues d'acides aminés ou de bases puriques). Le transfert a lieu dans le sens du gradient de concentration et ne nécessite pas d'apport d'énergie. Néanmoins, un transporteur est nécessaire. Par conséquent, cette diffusion est spécifique et saturable.

- Transport actif

Cette technique concerne les ions et parfois les médicaments. Elle fait intervenir des transporteurs membranaires qui permettent le passage contre un gradient de concentration avec de l'énergie qui provient de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. Il existe deux grandes familles : les transporteurs de la famille SLC (Solute Carrier), qui facilitent l'entrée des substances dans la cellule dont les plus importants sont les OAT (Organic Anion Transporters) et les OCT (Organic Cation Transporters). La deuxième grande famille sont les ABC (ATP-Binding Cassettes) qui favorisent l'expulsion des substances hors de la cellule avec les plus importantes : la Glycoprotéine-P (P-gp) et les Multidrug Resistance Related Protein (MRP).

### **a) Absorption**

L'absorption (ou résorption) est le passage d'un médicament de son site d'administration vers la circulation générale. Cette étape concerne toutes les voies : orale, cutanée, conjonctivale, nasale, sublinguale, pulmonaire, rectale, sous cutanée, vaginale, utérine... sauf la voie intraveineuse.

L'absorption d'un médicament ou d'une substance dépend de la molécule (poids moléculaire, lipophilie, degré d'ionisation en fonction du pH), de la membrane biologique (surface, perméabilité, vascularisation), du temps de contact avec la surface d'échange, de la dégradation éventuelle du principe actif, de l'efflux actif du médicament vers la lumière intestinale, et également du cycle entéro-hépatique et du captage

hépatique qui diminue la quantité de médicaments atteignant la circulation générale (biotransformation du médicament et excrétion biliaire).

### **b) Distribution**

Le phénomène de distribution correspond aux échanges de médicaments entre les tissus et la circulation sanguine qui apporte le médicament aux tissus mais également les en extrait.

On distingue l'étape plasmatique de l'étape tissulaire. L'étape plasmatique correspond à la distribution du médicament dans le sang qui peut subir une activation par les enzymes plasmatiques (estérases) et/ou une liaison avec les protéines plasmatiques. Alors que l'étape tissulaire est la diffusion du médicament vers les tissus qui dépend des caractéristiques physico-chimiques des molécules, des tissus, de la circulation et de certains états physiopathologiques aboutissant à des distributions particulières.

### **c) Métabolisation**

Le métabolisme correspond aux diverses biotransformations que va subir un principe actif dans l'organisme, pour donner naissance à des métabolites. Ces métabolites peuvent être le plus souvent inactifs ou moins actifs que le produit parent. Mais ils donnent lieu dans certains cas à des molécules actives (en permettant l'activation du produit ou la prolongation de l'effet). Par ailleurs, ils sont parfois plus ou moins toxiques, en comparaison à la molécule mère.

Le métabolisme a pour but de transformer une substance en un produit plus hydrosoluble, éliminable par les urines.

Le principal site de biotransformation des médicaments est le foie. Les réactions de phase I permettent la création d'un groupement fonctionnel rendant la molécule suffisamment hydrosoluble pour être éliminée ou apte à subir de nouvelles réactions

chimiques. Les réactions de conjugaison (phase II) permettent la combinaison du médicament ou d'un métabolite intermédiaire à des petites molécules polaires endogènes.

- Les réactions de phase I

Elles mettent en jeu des processus d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse. Les réactions d'oxydation sont les processus les plus retrouvés pour les biotransformations des médicaments. Les cytochromes P450 (CYP) constituent la famille d'isoenzymes métabolisant le plus grand nombre de médicaments. Plus de 50 isoenzymes différentes chez l'homme existent, mais six sont préférentiellement impliquées dans le métabolisme des médicaments : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 et le CYP3A4-5.

- Les réactions de phase II

Elles mettent en jeu des réactions de conjugaison avec l'acide glucuronique (mécanisme principal) catalysées par les UDP-glucuronyltransférases, avec l'acétate catalysées par les N-acétyltransférases, avec la glycine catalysées par les glyco-transférases, avec le sulfate catalysées par les sulfotransférases, avec le glutathion catalysées par la glutathion-S-transférases, et pour finir avec un groupement méthyle catalysées par la TPMT (thiopurine méthyle-transférase).

#### d) Élimination

Il existe plusieurs voies d'élimination, mais la voie rénale est la majoritaire (17).

- Élimination rénale

Trois phénomènes se succèdent :

- La filtration glomérulaire est un processus de filtration du plasma. Ce phénomène est passif et ne dépend que des différences de pression de

part et d'autre de la paroi glomérulaire, de la taille des molécules et du degré de fixation aux protéines plasmatiques.

- La sécrétion tubulaire consiste à transporter les substances du liquide pérیتubulaire vers la lumière tubulaire, au niveau du tube contourné proximal. C'est le processus permettant l'apparition de constituants non filtrés dans l'urine définitive. Ce phénomène est dit actif (utilise un transporteur), avec des possibilités de saturation et de compétition associées (dépend de la fraction ionisée de la molécule, des propriétés physicochimiques et de la valeur du pH du milieu).
- La réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang. C'est le processus par lequel des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive. La réabsorption peut intervenir par mécanisme actif ou par diffusion passive.
  - La réabsorption active concerne principalement les substances endogènes telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés.
  - La réabsorption passive va dépendre de l'importance de la fraction non-ionisée de la molécule et donc de ses propriétés physicochimiques et de la valeur du pH du milieu. Ce phénomène concerne les fractions non-ionisées liposolubles des médicaments.
- Elimination hépatique

La seconde voie d'élimination la plus importante est la sécrétion biliaire (17). Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules non excrétées par le rein comme par exemple, les grosses molécules et les molécules non hydrosolubles. Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un cycle entéro-hépatique.

- Les autres voies d'élimination

D'autres voies peuvent intervenir dans l'élimination des substances : la voie lactée, la voie pulmonaire, la voie salivaire et la voie cutanée (par effet de la transpiration, par exemple). Ces autres voies d'excrétion restent des voies accessoires mais peuvent engendrer des problèmes pour certains individus (femme allaitante, hypersalivation).

## 9. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie décrit les effets d'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active. Lors de cette étape, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer une réponse.

Les intérêts principaux de la pharmacodynamie sont :

- L'évaluation de la relation concentration-effet. Elle va servir à prédire l'effet attendu à un temps donné, en fonction d'une dose donnée et pour un individu donné.
- La détermination de la zone thérapeutique, qui est l'intervalle entre la concentration en dessous de laquelle le médicament n'est normalement pas efficace et celle au dessus de laquelle on risque d'observer des effets indésirables.

Ces critères sont à prendre en compte pour chaque patient, afin de déterminer au mieux un schéma posologique propre à chacun. Cela permettra d'atteindre au mieux les objectifs thérapeutiques.

## II. Les différentes cibles de la pharmacogénétique

La variabilité interindividuelle de la réponse médicamenteuse est un problème clinique majeur. La polymédication et les polymorphismes génétiques modifiant les activités des enzymes de métabolisation des médicaments (par exemple, les cytochromes P450) sont des sources de variabilité des réponses aux médicaments.

De nouvelles techniques de recherche doivent permettre un diagnostic plus rapide des variations métaboliques. Le génotypage recherche une ou des mutations, sur un prélèvement sanguin, par des techniques de biologie moléculaire (18). Le phénotypage, quant à lui, mesure l'activité enzymatique *in vitro* ou *in vivo* par l'administration d'une dose test (18). Ces deux techniques peuvent donc être envisagées quand des directives de dosage, selon le génotype, ont été publiées et validées par des instances internationales. Le but recherché est d'identifier la bonne molécule pour le bon patient (19).

Dans cette partie, nous verrons premièrement les cibles de la pharmacogénétique. Dans un deuxième temps, nous classerons les médicaments influencés par la génétique, en fonction de leur niveau d'évidence prouvé dans la littérature scientifique.

### 1. Les cibles

#### a) 5HTT

##### *Définition*

La sérotonine est un neurotransmetteur, qui transmet les signaux d'une cellule nerveuse à l'autre. Les modifications de concentration de cette hormone sont associées à des troubles du comportement qui agissent sur l'humeur, le sommeil, l'appétit et l'activité sexuelle (20). Certains médicaments psychiatriques visent le 5HTT (le

transporteur de la sérotonine qui va faciliter sa réabsorption au niveau des synapses nerveuses) et vont donc permettre de réguler les taux de sérotonine dans l'organisme. Cependant, des changements génétiques du 5HTT peuvent diminuer l'efficacité de ces médicaments et augmenter le risque d'effets indésirables.

### *Interaction*

Le gène associé au transporteur de la sérotonine (SLC6A4), appelé aussi 5-HTTLPR, a fait l'objet d'études où il a été montré qu'une variation d'expression peut avoir une conséquence clinique sur la réponse aux traitements antidépresseurs, comme pour la fluoxétine (21).

### *Dosage*

Seulement 60% des patients traités pour des dépressions majeures présentent une réponse suffisante aux antidépresseurs avec des effets secondaires fréquents (22). Par conséquent, il faudra se poser la question en cas de non réponse au traitement ou d'effets indésirables trop importants, si le patient présente un allèle variant. Les patients qui initient des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine) ou d'autres thérapies ciblant le 5HTT, présentant des effets indésirables ou une faible efficacité devraient envisager un génotypage du 5HTTLPR.

## **b) ADRA2A**

### *Définition*

Le gène du récepteur adrénergique alpha 2A (ADRA2A) est un gène qui code pour les récepteurs qui se retrouvent, en grande partie, au niveau du système nerveux central et périphérique. Des études ont montré que des variations de ADRA2A ont été associées à l'efficacité du méthylphénidate (MPH) (Concerta®, Quasym®, Medikinet®, Ritaline®), un principe actif utilisé pour traiter les symptômes du déficit de l'attention

avec hyperactivité (TDAH) (23). L'allèle le mieux étudié (rs1800544) de ADRA2A est présent chez près d'un quart de la population caucasienne (24).

### *Interaction*

L'allèle rs1800544 du gène ADRA2A a été associé à une réponse au MPH significative. Cependant, lors d'une méta-analyse ce variant allélique n'a jamais été retrouvé dans d'autres études, par conséquent, il faudrait d'autres analyses pour aboutir à de meilleures conclusions. En conséquence, les analyses pharmacologiques en routine ne sont pas recommandées pour ce gène (24).

### *Dosage*

Les patients atteints de TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité) qui sont sous traitement ou qui envisagent de commencer un traitement par méthylphénidate ou dexmethylphénidate (Focalin®) peuvent être de bons candidats pour les tests de ADRA2A.

## **c) CFTR**

### *Définition*

Le CFTR ou régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (sous-famille C de la cassette de liaison à l'ATP) est exprimé principalement dans les tissus épithéliaux. Mais, il se trouve également dans d'autres cellules comme le muscle lisse, les myocytes cardiaques, les macrophages et les érythrocytes (25).

C'est un canal anion qui transporte le chlorure et le bicarbonate. Le CFTR peut réguler divers processus physiologiques, comme l'exocytose et l'endocytose, l'exportation d'ATP, l'expression de cytokines pro-inflammatoires et le pH

intracellulaire. Un CFTR défectueux entraîne donc un dysfonctionnement généralisé de l'homéostasie cellulaire (26).

### *Interaction*

L'ivacaftor est un médicament (utilisé dans la mucoviscidose) qui potentialise le déclenchement de la fonction CFTR. Il est spécifiquement indiqué pour les patients atteints d'une variante du CFTR particulière, le G551D-CFTR (rs75527207). Cette variante allélique entraîne un défaut de régulation des canaux chlorures en empêchant la fixation de l'ATP. Si cet allèle est positif, l'initiation par ivacaftor n'est pas contre indiquée (27).

### *Dosage*

Un génotypage sera donc conduit avant l'initiation par l'ivacaftor pour optimiser au maximum la prise en charge du patient et pour éviter des échecs thérapeutiques.

## **d) COMT**

### *Définition*

La Catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est une enzyme qui inactive les catécholamines, comme l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. La COMT régule la fonction cognitive, la mémoire, l'humeur et la perception de la douleur. Une variété de médicaments, tels que les traitements nicotiques substitutif (TNS), l'entacapone, les opioïdes, les ISRS et les antipsychotiques, peuvent être directement ou indirectement touchés par le changement d'activation des catécholamines. L'activité de cette enzyme augmente de façon linéaire avec l'âge, quel que soit le génotype.

## *Interaction*

Le génotype COMT Val108Met provoque une activité élevée des COMT. Il a été prouvé qu'il améliorerait la réponse aux TNS. Chez les patients où il était présent, il diminuait l'effet de craving dû à l'addiction au tabac et améliorait l'effet des traitements par TNS, sans en augmenter les effets indésirables (28).

Dans la maladie de Parkinson, l'entacapone (inhibiteur du COMT) prolonge l'effet de la lévodopa sur les symptômes moteurs en augmentant sa biodisponibilité. Le polymorphisme COMT Val158Met renforce l'effet de l'entacapone sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la lévodopa (29).

## *Dosage*

Les patients qui prennent des médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, en particulier l'entacapone, seraient de bons candidats pour le test génétique de la COMT.

Les patients en échec thérapeutique pourraient être de bons candidats au génotypage pour permettre de comprendre la mauvaise réponse au médicament.

Les variations génétiques COMT peuvent aussi affecter les patients prenant des opioïdes, des antidépresseurs ou des antipsychotiques, mais les preuves sont contradictoires.

## **e) CYP 1A2**

## *Définition*

Le CYP1A2 possède une action sur environ 9% des médicaments. Les médicaments concernés sont la théophylline, la mélatonine, le clopidogrel, la clozapine,

l'olanzapine et la caféine entre autres (tableau n°1) (30). Le CYP1A2 est inductible, en particulier par les produits inhalés de combustion de cigarette mais également par les viandes grillées, les brocolis et les choux de Bruxelles. L'inductibilité du CYP1A2 est en grande partie conditionnée par un SNP, le variant allélique CYP1A2 \*1F. Chez les fumeurs, les porteurs à l'état homozygote ont une activité du CYP1A2 environ 40% plus élevée que chez les autres fumeurs (31).

Le CYP1A2 est l'une des enzymes responsables de l'activation des amines aromatiques et hétérocycliques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces composés sont formés pendant la friture ou le grillage de la viande. Leurs métabolismes, *via* le CYP1A2, conduisent à la formation de métabolites réactifs qui peuvent se lier à l'ADN pour donner des produits d'addition qui ont le potentiel de provoquer des mutations et conduire finalement à un cancer.

Par conséquent, l'activité du CYP1A2 a été suggérée comme un facteur de sensibilité pour les cancers de la vessie, du côlon et du rectum. Ceci fait du CYP1A2 une enzyme clef pour les études épidémiologiques sur les cancers liés à l'alimentation.

### **Interaction**

L'induction ou l'inhibition de CYP1A2 peut fournir une explication partielle de certaines interactions cliniques médicamenteuses. À ce jour, plus de 15 variants alléliques et une série de sous-variants du gène CYP1A2 ont été identifiés et certains d'entre eux ont été associés à une modification de la clairance de certains médicaments et donc une modification d'effet (30). Cependant, ces effets restent très minimes.

### **Dosage**

Le dosage pourrait être recommandé pour les patients nécessitant un traitement à base de clozapine ou de clopidogrel mais également pour les fumeurs car ce cytochrome est fortement influencé par la cigarette. Mais plus de preuves cliniques sont nécessaires pour établir un référentiel solide et prouver un effet entre les phénotypes du

CYP1A2 et l'exposition aux médicaments avant que ce test ne soit recommandé en routine.

**Tableau 1 Médicaments interagissant avec le CYP 1A2**

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 1A2</b>			
Amitriptyline	Caféine	Clomipramine	Clozapine
Duloxétine	Estradiol	Fluvoxamine	Halopéridol
Imipramine	Mexilétine	Nabumétone	Naproxène
Olanzapine	Ondansétron	Paracétamol	Propranolol
Riluzole	Ropivacaïne	Théophylline	Tizanidine
Triamtérène	Vérapamil	Warfarine	Zileuton
Zolmitriptan			
<b>Substances inhibitrices du CYP 1A2</b>			
<b>Puissant</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>	
Ciprofloxacine		Amiodarone	
Fluvoxamine		Cimétidine	
		Éfavirenz	
		Fluoroquinolones	
		Fluvoxamine	
		Interferon	
		Méthoxsalène	
		Ticlopidine	
<b>Substances inductrices du CYP 1A2</b>			
Brocoli	Carbamazépine	Choux de Bruxelles	Insuline
Modafinil	Oméprazole	Rifampicine	Tabac
Viande grillée			

## f) CYP 2B6

### *Définition*

Le CYP2B6 possède une action sur environ 10% des médicaments. Les médicaments affectés par le métabolisme du CYP2B6 sont l'efavirenz, le bupropion et la méthadone (tableau n°2).

### *Interaction*

Le CYP2B6 est l'un des gènes les plus polymorphes chez l'homme. L'allèle fonctionnel le plus fréquemment déficient est le CYP2B6 \*6, qui se retrouve à des fréquences de 15 à plus de 60% dans différentes populations. L'allèle conduit à une expression plus faible dans le foie en raison d'un épissage erroné (32).

Un autre variant important, CYP2B6 \*18, se rencontre principalement chez les Africains (4-12%) et n'exprime pas de protéines fonctionnelles (32).

### *Dosage*

Le génotypage CYP2B6 peut être utile pour confirmer ou exclure la présence de variations génétiques qui affectent le métabolisme des médicaments métabolisés par ce cytochrome. Le test peut potentiellement permettre aux prescripteurs d'optimiser la thérapie par efavirenz, mieux prédire l'efficacité du bupropion et d'identifier les utilisateurs de méthadone qui possèdent un risque accru d'allongement du QT.

Tableau 2 Médicaments interagissant avec le CYP 2B6

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 2B6</b>		
Artémisinine	Bupropion	Cyclophosphamide
Éfavirenz	Kétamine	Mépéridine
Méthadone	Névirapine	Propafol
Sélégiline	Sorafénib	
<b>Substances inhibitrices du CYP 2B6</b>		
Clopidogrel	Thiotépa	Ticlopidoine
Voriconazole		
<b>Substances inductrices du CYP 2B6</b>		
Artémisinine	Carbamazépine	Éfavirenz
Névirapine	Phénobarbital	Phénytoïne
Rifampicine		

#### g) CYP 2C19

##### *Définition*

Ce cytochrome possède une action sur 5-10% des médicaments utilisés en clinique. Cependant, il existe une forte variabilité au sein des populations car environ 2-6% des personnes d'origine Européenne, 15-20% des Japonais et 10-20% des Africains sont des métaboliseurs lents.

Les médicaments concernés sont les antidépresseurs, les barbituriques, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antipaludéens et certains médicaments antitumoraux (tableau n°3).

## Interaction

Pour les EM, environ 80% des doses des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), comme l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont éliminées par le CYP2C19, alors que le CYP3A est plus important chez les PM. Une exposition cinq fois plus élevée à ces médicaments est observée chez les PM par rapport aux EM du CYP2C19. Par conséquent, les PM du CYP2C19 subissent une diminution de l'excrétion d'acide plus efficace et une meilleure cicatrisation des ulcères duodénaux et gastriques pendant un traitement par oméprazole et lansoprazole comparés aux EM. Ces patients possèdent, avec ce traitement, un meilleur taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* (19)(33). Le génotypage des allèles du CYP2C19 avant le début d'instauration des IPP, pour le traitement d'un reflux gastro-oesophagien et de l'infection à *Helicobacter pylori*, pourrait donc être un outil rentable pour déterminer la durée appropriée du traitement et des schémas posologiques.

Les concentrations plasmatiques de phénytoïne et sa toxicité sont augmentées chez les patients prenant des inhibiteurs du CYP2C19 ou chez les patients possédant des variants alléliques provoquant une diminution du métabolisme. En raison de sa zone thérapeutique étroite, le génotypage du CYP2C19, en plus du CYP2C9, peut être nécessaire pour optimiser le dosage de la phénytoïne (33).

Un risque accru de toxicité des antidépresseurs tricycliques est probable chez les patients dont les activités CYP2C19 et/ou CYP2D6 sont diminuées (33). Une diminution de dose est donc recommandée pour certains médicaments (comme l'amitriptyline, l'imipramine, la sertraline, citalopram, l'escitalopram, la clomipramine) (19)(34)(35).

Le CYP2C19 est une enzyme majeure dans l'activation du proguanil en cycloguanil, mais il n'existe aucune donnée clinique suggérant que les PM du CYP2C19 présentent un risque accru d'échec de la prophylaxie ou du traitement du paludisme (33).

Les patients qui sont des UM du CYP2C19 voient leurs concentrations minimales de voriconazole diminuer, ce qui retarde l'atteinte des objectifs de concentrations

sanguines cibles. Alors que les métaboliseurs lents ont leurs concentrations résiduelles augmentées et sont à risque accru d'événements indésirables dûs à la prise de voriconazole (36).

Les porteurs de variants alléliques conduisant à des PM du CYP2C19 présentent une capacité réduite à produire le métabolite actif du clopidogrel et sont donc à risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables (19)(37).

Pour finir, la clairance du diazépam est nettement diminuée chez les PM ou lorsque des inhibiteurs du CYP2C19 sont co-prescrits, cependant les conséquences cliniques sont généralement minimales (33).

### *Dosage*

Le test génétique peut être intéressant pour les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de réactions indésirables aux médicaments métabolisés par le CYP2C19. Mais également, pour confirmer la présence de génotypes qui affectent le métabolisme des médicaments tels que Plavix®.

La distribution des génotypes et des phénotypes EM et PM montre de larges différences interethniques (33). D'autres facteurs non génétiques peuvent modifier l'activité des cytochromes comme l'inhibition enzymatique et la cirrhose du foie.

Tableau 3 Médicaments interagissant avec le CYP 2C19

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 2C19</b>		
Amitriptyline	Citalopram	Clomipramine
Clopidogrel	Cyclophosphamide	Diazépam
Ésoméprazole	Imipramine	Indométhacine
Labétalol	Lansoprazole	Moclobémide
Nelfinavir	Nilutamide	Oméprazole
Pantoprazole	Phénobarbital	Phénytoïne
Primidone	Progestérone	Proguanil
Propranolol	Voriconazole	Warfarine
<b>Substances inhibitrices du CYP 2C19</b>		
Cimétidine	Contraceptifs oraux	Ésoméprazole
Felbamate	Fluoxétine	Fluvoxamine
Indométhacine	Isoniazide	Kétoconazole
Lansoprazole	Modafinil	Oméprazole
Oxcarbazépine	Pantoprazole	Probénicide
Ticlopidine	Topimarate	Voriconazole
<b>Substances inductrices du CYP 2C19</b>		
Carbamazépine	Éfavirenz	Enzalutamide
Norethindrone	Pentobarbital	Prednisone
Rifampicine	Ritonavir	

#### h) CYP 2C9

##### *Définition*

Le CYP2C9 possède une action sur 15% des médicaments utilisés en clinique. Environ 35% des Caucasiens sont des métaboliseurs lents pour cette enzyme. Les médicaments concernés incluent les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les médicaments anticancéreux alkylants, les

sulfonylurés et les antagonistes de la vitamine K (AVK) (tableau n°4) (19). Les médicaments, où un génotypage pourrait être particulièrement intéressant, sont ceux possédant un index thérapeutique étroit comme la warfarine, la tolbutamide (non commercialisée en France) et la phénytoïne (38).

L'activité métabolique du CYP2C9 peut engendrer plus de difficultés pour trouver rapidement la posologie d'entretien. Cette activité métabolique peut également modifier la toxicité du traitement, particulièrement chez les porteurs homozygotes et hétérozygotes des variants alléliques du CYP2C9 qui nécessitent des doses plus faibles de phénytoïne (19)(38).

### *Interaction*

Actuellement, plus de 5 variants alléliques du CYP2C9 ont été signalés. Les plus couramment identifiés incluent le CYP2C9 \*2 et le CYP2C9 \*3. Pour les AVK, le polymorphisme du CYP2C9 a été associé à des doses plus faibles et à un temps plus long pour atteindre un INR cible (19)(38). Il existe désormais des algorithmes de choix de posologie en fonction des polymorphismes des CYP2C9 et de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) (39)(40).

### *Dosage*

Pour les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de réactions indésirables à la warfarine et/ou à d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 (tableau n°4), le génotypage pourrait donner une réponse.

De plus, ce dosage peut aider à adapter les posologies des médicaments métabolisés par le CYP2C9 et également pour confirmer la présence de variants alléliques du CYP2C9 et du variant « -1639G > A » du VKORC1 qui sont des génotypes qui affectent fortement le métabolisme de la warfarine.

Tableau 4 Médicaments interagissant avec le CYP 2C9

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 2C9</b>		
Acide Valproïque	Amitriptyline	Célécoxib
Diclofénac	Fluoxétine	Fluvastatine
Glibenclamide	Glimépiride	Glipizide
Ibuprofène	Irbésartan	Losartan
Méloxicam	Naproxène	Phénytoïne
Piroxicam	Rosiglitazone	Tamoxifène
Tolbutamine	Warfarine	
<b>Substances inhibitrices du CYP 2C9</b>		
<b>Puissant</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>
Fluconazole	Amiodarone	
	Éfavirenz	
	Fénofibrate	
	Fluconazole	
	Fluvastatine	
	Fluvoxamine	
	Isoniazide	
	Lovastatine	
	Métronidazole	
	Paroxétine	
	Phénylbutazone	
	Probénicide	
	Sertraline	
	Sulfaméthoxazole	
	Voriconazole	
<b>Substances inductrices du CYP 2C9</b>		
Carbamazépine	Enzalutamide	Névirapine
Phénobarbital	Rifampicine	

## i) CYP 2D6

### *Définition*

Le CYP2D6 possède une action sur environ 25% des médicaments prescrits. Environ 7% de la population sont des métaboliseurs lents et 7% sont des métaboliseurs ultra rapides. Trente-cinq pour cent de la population portent un allèle CYP2D6 non fonctionnel. Cela a pour conséquence un risque d'échec thérapeutique et/ou d'augmentation d'interactions médicamenteuses chez ces individus, et particulièrement chez ceux prenant différents médicaments interagissant avec le CYP2D6 (19).

Il existe une variabilité considérable dans la répartition de l'allèle CYP2D6 entre les différents groupes ethniques. Cela peut se traduire par des pourcentages variables de PM, IM, EM et UM dans une population donnée. À ce jour, 74 variants alléliques et une série de sous-variants du gène CYP2D6 ont été rapportés et le nombre d'allèles est toujours en croissance.

Les substrats typiques du CYP2D6 sont en grande partie des bases lipophiles et incluent les ISRS, les antidépresseurs tricycliques, les bêtabloquants, les opioïdes, les neuroleptiques et les anti arythmiques (tableau n°5).

Des effets indésirables de médicaments ou l'absence d'effet de médicaments peuvent se produire si des doses habituelles sont administrées chez le patient ayant des variants alléliques. Les allèles \*10, \*17, \*36 et \*41 donnent lieu à une diminution de l'activité du CYP2D6. Les allèles nuls du CYP2D6 ne codent pas pour une protéine fonctionnelle et il n'y a pas d'activité enzymatique résiduelle détectable. Les allèles \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16, \*18, \*19, \*21, \*38, \*40, \*42, \*44, \*56 et \*62 n'ont aucune activité enzymatique et sont donc responsables d'un phénotypage PM. Ces allèles ont une signification clinique, car ils provoquent souvent une altération de la clairance du médicament et donc une réponse altérée. Parmi les variants les plus importants, on retrouve les allèles \*2, \*3, \*4, \*5, \*10, \*17 et \*41 (41).

## *Interaction*

Des diminutions marquées des concentrations de médicaments ont été observées chez les UM avec le tramadol, la venlafaxine, la morphine, la mirtazapine et le métoprolol. L'impact fonctionnel des allèles du CYP2D6 peut dépendre du substrat. Par exemple, le CYP2D6 \*17 est généralement considéré comme un allèle à fonction réduite, mais il présente une variabilité de son activité vis-à-vis des substrats tels que le dextrométhorphan, la rispéridone, la codéine et l'halopéridol. Les conséquences cliniques du polymorphisme CYP2D6 peuvent être soit l'apparition de réactions indésirables à un médicament, soit une modification de la réponse médicamenteuse. Les médicaments qui sont le plus affectés par les polymorphismes du CYP2D6 sont habituellement ceux pour lesquels le CYP2D6 représente une voie métabolique majoritaire, soit dans la formation des métabolites actifs, soit dans la clairance du métabolite (19)(41).

La codéine est bioactivée par le CYP2D6. La codéine a peu d'effet thérapeutique chez les patients qui sont des métaboliseurs pauvres pour le CYP2D6, alors que le risque de toxicité de la morphine est plus élevé chez les métaboliseurs ultrarapides (42).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine (ISRS) sont des traitements pour les troubles dépressifs et anxieux majeurs. Les polymorphismes CYP2D6 et CYP2C19 peuvent influencer le métabolisme des ISRS, ce qui affecte l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. Cela touche particulièrement la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline (35).

Le CYP2D6 a un rôle dans le devenir de l'ondansétron et du tropisetron. Un polymorphisme génétique peut influencer les effets de ces deux molécules en diminuant leurs effets antiémétisants (43).

Enfin, le tamoxifène est métabolisé par le CYP2D6. Il a besoin d'être transformé en métabolite actif par ce cytochrome. Par conséquent, il est influencé par le type de métaboliseur qu'est le patient mais également par les médicaments inducteurs et inhibiteurs de ce CYP2D6. Les UM vont provoquer une augmentation de la concentration

du métabolite actif et donc sont à risque de développer des effets indésirables du tamoxifène. Alors que des PM vont diminuer le métabolisme du tamoxifène et par conséquent diminuer l'effet thérapeutique.

### *Dosage*

Le dosage serait recommandé pour les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de réactions indésirables aux médicaments métabolisés par le CYP2D6 (voir tableau Médicaments interagissant avec le CYP 2D6).

**Tableau 5 Médicaments interagissant avec le CYP 2D6**

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 2D6</b>		
Amitriptyline	Amphétamines	Atomixétine
Aripiprazole	Carvédilol	Chlorpromazine
Clonidine	Codéine	Débrisoquine
Dextrométhorphan	Donépézil	Duloxétine
Fluoxétine	Fluvoxamine	Halopéridol
Imipramine	Lidocaine	Méthoxyamphétamine
Métoclopramide	Métoprolol	Méxilétine
Nébivolol	Nortriptyline	Ondansétron
Oxycodone	Paroxétine	Prométhazine
Propafénone	Propranolol	Rispéridone
Tamoxifène	Thioridazine	Timolol
Tramadol	Venlafaxine	Zuclopthéxol
<b>Substances inhibitrices du CYP 2D6</b>		
<b>Puissant</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>
Bupropion	Duloxétine	Amiodarone
Cinacalcet	Sertraline	Cimétidine
Fluoxétine	Terbinafine	Célécoxib
Paroxétine		Chlorphéniramine

<b>Substances inhibitrices du CYP 2D6</b>		
<b>Puissant</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>
Quinidine		Chlorpromazine
		Citalopram
		Cocaïne
		Diphenhydramine
		Doxépine
		Doxorubicine
		Escitalopram
		Halofantrine
		Halopéridol
		Hydroxyzine
		Lévomépromazine
		Méthadone
		Métoclopramide
		Midodrine
		Moclobémide
		Prométhazine
		Ranitidine
	Ritonavir	
	Ticlopidine	
<b>Substances inductrices du CYP 2D6</b>		
Dexaméthasone	Rifampicine	

#### j) CYP 3A4 / 3A5

##### *Définition*

Ces cytochromes sont responsables du métabolisme de 45% à 60% des médicaments actuellement prescrits (44). Environ 5% des individus d'origine

européenne sont des métaboliseurs lents/intermédiaires pour le CYP3A4/5. Les médicaments concernés sont les dérivés opioïdes (oxycodone), les statines (simvastatine), les médicaments de chimiothérapie (tacrolimus) et les médicaments de contraception orale (tableau n°6).

### *Interaction*

Le polymorphisme génétique CYP3A4 \*1B modifie les doses de tacrolimus nécessaires en post-transplantation rénale chez les adultes, et en particulier chez les receveurs européens (principalement du Caucase). Ce polymorphisme conduit à une transcription accrue du CYP3A4 qui va provoquer une diminution des concentrations du tacrolimus (44). De plus, les personnes qui expriment fortement le CYP3A5 (UM et intermédiaires) ont généralement une diminution des concentrations de tacrolimus par rapport à ceux qui sous expriment le CYP3A5 (métaboliseurs lents), ce qui pourrait retarder l'atteinte de l'objectif thérapeutique (45).

### *Dosage*

Le dosage est recommandé pour les personnes développant des effets secondaires importants provoqués par des médicaments métabolisés par le CYP3A4/3A5. Cependant, il faut faire attention car ce CYP3A4/3A5 est fortement inductible ou, au contraire, inhibé par un grand nombre de substances, comme le montre le tableau n°6.

Certains médicaments sont plus à risques d'utilisation et le génotypage pourrait confirmer la présence de variants alléliques qui affectent le métabolisme des médicaments tels que l'oxycodone, la simvastatine ou le tacrolimus.

Tableau 6 Médicaments interagissant avec le CYP 3A4/3A5

<b>Médicaments interagissant avec le CYP 3A4 / 3A5</b>		
Alfentanyl	Alprazolam	Amlodipine
Aripiprazole	Azithromycine	Bocéprévir
Buspirone	Carbamazépine	Clarithromycine
Cisapride	Cyclosporine	Diazépam
Diltiazem	Érithromycine (seulement 3A4)	Félodipine
Halopéridol	Imatinib	Indinavir
Lovastatine	Midazolam	Névirapine
Nifédipine	Nitrendipine	Pimozide
Pravastatine	Quinine	Quinidine (seulement 3A4)
Ritonavir	Rosuvastatine	Saquinavir
Sildénafil	Simvastatine	Sirolimus
Tacrolimus	Tadalafil	Tamoxifène
Télaprévir	Télithromycine	Trazodone
Triazolam	Vardénafil	Vérapamil
Vincristine		
<b>Substances inhibitrices du CYP 3A4 / 3A5</b>		
<b>Puissant</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>
Clarithromycine	Diltiazem	Amiodarone
Indinavir	Érythromycine	Azithromycine
Itraconazole	Jus de fruit	Cimétidine
Kétoconazole	Suboxone	Fluvoxamine
Nelfinavir	Vérapamil	Troleandomycine
Ritonavir		Voriconazole
<b>Substances inductrices du CYP 3A4 / 3A5</b>		
Carbamazépine	Éfavirenz	Névirapine
Phénobarbital	Phénytoïne	Rifabutine
Rifampicine		

## k) DPYD

### *Définition*

Le gène de la DPYD code pour une enzyme connue sous le nom dihydropyrimidine déshydrogénase, qui est essentielle pour le métabolisme des fluoropyrimidines, comme le 5-fluorouracile (5-FU) et la capécitabine. La DPYD est une enzyme hydroxylant des substrats endogènes (thymine et uracile) et des analogues médicamenteux cytotoxiques (comme la capécitabine métabolisée en 5-FU). L'activité de cette enzyme est en partie dépendante d'un polymorphisme génétique. Le génotype de la DPYD semble être relié à la toxicité du 5-FU, ou de ses dérivés, celle-ci peut être grave, voire mortelle (aplasie, diarrhée profuse, mucite).

Les allèles qui possèdent une activité particulière sont DPYD \*1, \*2A, \*4, \*5, \*6, \*9A, \*13 et rs67376798A.

### *Interaction*

La capécitabine, le fluorouracile et le tegafur sont tous les trois des dérivés de bases pyrimidiques métabolisées par l'enzyme DPYD. Une activité réduite ou une absence d'expression de cette enzyme peut conduire à de graves conséquences, en terme de toxicité, parfois fatales (46). Ces molécules étant moins métabolisées vont voir leur toxicité sur l'organisme augmentée.

### *Dosage*

Les patients qui sont candidats pour une prise en charge par le 5-FU ou la capécitabine doivent recevoir un génotypage du DPYD avant de commencer le traitement, en particulier si les patients ont des antécédents personnels ou familiaux d'une toxicité du 5-FU.

## I) Facteur II – Facteur V

### *Définition*

Les facteurs II et V sont des protéines de la coagulation du sang. Les variations de ces protéines peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires causés par une thrombose veineuse.

### *Interaction*

Les variations des facteurs II et V peuvent affecter le risque de problèmes de la coagulation d'un patient (formation de caillot). Le variant Leiden du facteur V, nommé également rs6025, est associé à un risque accru d'environ 300% chez les hétérozygotes et, jusqu'à 8000% chez les homozygotes de développer des thromboses veineuses. Le polymorphisme rs1799963 du factor II (ou G20210A) peut également augmenter de façon indépendante le risque de thrombose d'environ 200%.

Une étude a prouvé que le taux de thromboembolie veineuse récurrente était significativement plus élevé chez les sujets portant à la fois une mutation du facteur V et II, par rapport aux sujets sans mutation. Ce taux était comparable à celui observé chez des sujets présentant des déficits de protéines anticoagulantes naturelles (47).

### *Dosage*

Le test du facteur V est cliniquement recommandé par l'American College of Medical Genetics, avec celui du facteur II comme un test en tandem (48). Les patients ayant eu une histoire personnelle ou familiale d'événements cardiovasculaires, les personnes à risque clinique élevé de thromboses veineuses, les patients prenant des médicaments qui peuvent augmenter ce risque et les patients résistant à un traitement anticoagulant sont des candidats potentiels pour un génotypage.

## m) G6PD

### *Définition*

La Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est une protéine cytoplasmique qui a deux rôles principaux dans la cellule : la production de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) et du ribose-5-phosphate. Le NADPH est essentiel pour maintenir l'état d'oxydo-réduction de la cellule et soulage le stress oxydatif grâce à la réduction du glutathion. Le ribose-5-phosphate, quant à lui, est nécessaire pour la glycolyse et pour la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN. Le déficit en G6PD est associé au développement d'une anémie hémolytique aiguë (AHA) induite par un certain nombre de médicaments.

### *Interaction*

La rasburicase (Fasturtec<sup>®</sup>, soumis à prescription hospitalière par un spécialiste), est un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné, substance hydrosoluble. Il est facilement excrété par le rein, dans les urines et est contre-indiqué chez les patients atteints de déficit en G6PD en raison du risque d'AHA et éventuellement d'une méthémoglobinémie. L'analyse de l'enzyme G6PD reste le pilier du dépistage avant l'utilisation de la rasburicase (49). La FDA a même contre-indiqué l'utilisation de la rasburicase en cas de déficit en G6PD chez le patient.

L'administration de chloroquine doit être surveillée chez des personnes déficientes en G6PD, car elle peut provoquer une AHA et augmenter le risque d'effets indésirables de la chloroquine, comme le prurit (50). La primaquine peut aussi augmenter ce risque en cas de déficit en G6PD. Cependant, il faut porter un regard critique car beaucoup de facteurs rentrent en jeu comme la dose administrée, les pathologies sous jacentes et les infections (51).

Certains traitements chez les patients atteints de cancer peuvent potentiellement entraîner des effets indésirables sévères chez ceux déficients en G6PD, en raison d'une

induction de stress oxydatif. Le traitement par la carmustine (Bicnu® et Gliadel®) provoque une élimination insuffisante du peroxyde d'hydrogène et une sensibilité à l'hémolyse oxydante particulièrement chez ces patients. La doxorubicine (Adriamycine®) stimule la PPP (la voie des pentoses phosphates) mais, dans une moindre mesure. Elle entraîne un stress oxydatif par accumulation de peroxyde d'hydrogène (52).

Le médicament anti-leucémie, la daunorubicine, est métabolisé, sous une forme moins puissante pharmacologiquement, en daunorubinol. C'est un processus dépendant du NADPH *via* la G6PD. Cette biotransformation est considérablement réduite chez les individus déficients en G6PD et peut donc avoir des implications dans la clinique (53). Une diminution de cette transformation augmente donc le taux de daunorubicine (qui est plus actif que son métabolite) et provoque donc une augmentation d'effet thérapeutique et/ou de toxicité possible.

### **Dosage**

Aujourd'hui, l'analyse génétique n'est pas réalisée en pratique courante. Pourtant, elle devrait être impérative avant toute instauration de traitement par rasburicase pour connaître le statut génétique du patient. Elle pourrait être proposée en cas d'effets indésirables trop importants ou d'échecs thérapeutiques pour les autres médicaments cités précédemment.

### **n) GRIK4**

### **Définition**

Le gène GRIK4 (Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 4) est le gène qui code pour KA1. KA1 est une sous-unité des récepteurs au glutamate. Ces derniers sont situés sur les cellules du cerveau et sont impliqués dans l'amélioration de la communication de la cellule. Ils peuvent jouer un rôle dans les troubles dépressifs

majeurs. Le glutamate est un neurotransmetteur majeur impliqué dans le développement de la croissance, de l'apprentissage et de la mémoire.

### *Interaction*

Les effets des variations génétiques de GRIK4 sur la fonction et l'expression de KA1 ne sont pas entièrement connus. Des mutations dans le gène du GRIK4 peuvent influencer la réponse aux antidépresseurs utilisés pour traiter un trouble dépressif majeur et plus particulièrement avec le citalopram (54).

### *Dosage*

Les patients chez qui un traitement par citalopram est initié ou qui connaissent une résistance à ce médicament, voire même un échec, pourraient se voir prescrire un test pharmacogénétique pour le GRIK4. La question se posera également lors d'un échec thérapeutique pour d'autres antidépresseurs de même classe.

#### **o) HLA-A ou HLA-B**

### *Définition*

Les HLA-A et HLA-B (complexe majeur d'histocompatibilité, classe I, A et B) sont étroitement liés aux protéines du complexe Humain Leukocyte-Antigen (HLA). Ils jouent un rôle majeur dans le système immunitaire et se retrouvent sur presque toutes les cellules. Les transporteurs de certains polymorphismes, comme HLA-A \*31:01, HLA-B \*15:02, HLA-B \*57:01 rs2395029 (LD), et HLA-B \*58:01, sont à risque d'hypersensibilité sévère lorsqu'ils sont administrés avec certains médicaments comme avec l'abacavir, l'allopurinol, la phénytoïne et la carbamazépine.

## *Interaction*

Le variant allélique HLA-B \*57:01 est associé à un risque accru de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. L'hypersensibilité affecte environ 6% des patients et peut être mortelle avec des doses répétées, ce qui justifie l'intérêt du test génétique (55).

L'allopurinol est un médicament qui peut causer de nombreux effets indésirables sévères cutanés (syndrome de Stevens-Johnson, d'hypersensibilité, nécrolyse épidermique toxique). L'allèle HLA-B \*58:01 est fortement associé à ce type de risque d'apparition d'effets indésirables. Le génotypage de ce gène est donc fortement conseillé pour prédire ces risques (56).

La phénytoïne et la carbamazépine, qui possèdent toutes deux un indice thérapeutique étroit, doivent être utilisées avec un suivi strict. Il existe une forte variabilité interindividuelle dans les concentrations, surtout due à des variations génétiques (HLA-B et CYP 2C9), comme l'oxcarbamazépine, mais à plus faible mesure. L'allèle variant HLA-B \*15:02 est associé à un risque accru de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique pendant un traitement à base de phénytoïne ou de carbamazépine. Un génotypage pourrait donc diminuer le risque d'apparition de ces événements (38)(57).

## *Dosage*

Les patients qui entreprennent une thérapie avec de la carbamazépine peuvent bénéficier d'un test HLA-A \*31:01. Tous les patients d'origine ethnique asiatique devraient particulièrement être testés pour l'allèle HLA-B \*15:02 avant une instauration de la carbamazépine, de la phénytoïne ou l'administration de fosphénytoïne. Les patients d'autres ethnies doivent être testés pour l'allèle HLA-B \*57:01 rs2395029 avant l'administration de l'abacavir en raison de l'incidence d'une hypersensibilité. Il s'agit d'un des rares tests pharmacogénétiques mentionnés dans le RCP (résumé caractéristique du produit) de l'abacavir. Il serait nécessaire de tester tous les patients

pour l'allèle HLA-B \*58:01 avant une instauration par l'allopurinol en raison de réactions cutanées sévères susceptibles d'apparaître.

## p) HTR2

### *Définition*

Le gène HTR2 (5-hydroxytryptamine receptor type 2) est un gène qui code pour le récepteur sérotoninergique post-synaptique de type 2 qui lie la sérotonine. Il est impliqué dans l'amplification de signaux excitateurs au niveau du cerveau. Il existe différents sous types de gènes HTR2 comme le HTR2A et HTR2C.

Ces récepteurs sont liés aux fonctions exécutives, à la mémoire, aux traitements des émotions et aux comportements alimentaires. L'agonisme du récepteur est associé à une diminution de la consommation alimentaire. L'antagonisme, lui, est associé à une augmentation de la consommation alimentaire.

### *Interaction*

Les mutations de ce gène, codant pour l'HTR2A, sont associées à l'efficacité et aux risques d'effets secondaires des antidépresseurs et des antipsychotiques, mais d'autres études sont essentielles pour prouver ce lien. Le blocage du récepteur de HT2A peut améliorer l'efficacité des antidépresseurs et permettre d'atténuer les symptômes extrapyramidaux des antipsychotiques. Certains polymorphismes de ce gène peuvent diminuer la densité et l'activité des récepteurs dans certaines régions du cerveau, ce qui peut avoir une incidence sur la réponse et le risque d'effets indésirables des antidépresseurs et antipsychotiques (58). L'efficacité du citalopram est également sous l'influence du polymorphisme du HTR2C (59).

Les antipsychotiques atypiques, tels que l'olanzapine et la rispéridone, se lient étroitement aux récepteurs HT2C. Les polymorphismes de ce gène peuvent affecter

l'activité et la densité de ces récepteurs à la sérotonine. Certains polymorphismes du récepteur HT2C, comme l'allèle rs498177 retrouvé chez le sexe féminin, sont liés à une prise de poids induite par les antipsychotiques. Cette dernière est généralement associée à un syndrome métabolique (60).

Des résultats d'études ont montré de manière significative mais modeste, une influence de la variation génétique de HTR2A et de HTR2C (59). Cependant, une autre étude a montré qu'il n'y avait pas de lien entre le polymorphisme de HTR2A et la réponse aux médicaments antidépresseurs (ISRS) (61).

### *Dosage*

Les personnes, initiant un traitement par antidépresseur, antipsychotique ou ayant des antécédents d'effets indésirables avec ces derniers médicaments ou des réactions aux ISRS, peuvent être de bons candidats pour les tests de HTR2A et HTR2C. Le test de polymorphisme des HTR2 peut aider à prédire quels patients peuvent être plus susceptibles d'éprouver des effets indésirables induits par les ISRS et fournir des informations complémentaires, afin de déterminer si les patients répondent correctement à la thérapie mise en place.

### **q) IFNL3**

#### *Définition*

Le IFNL3 (IL28B) est le gène codant pour la protéine d'interféron lambda 3, une cytokine, qui a des propriétés antivirales, anti-prolifératives et immunomodulatrices. Les cytokines sont libérées en présence de virus, de bactéries ou de cellules tumorales.

## *Interaction*

Le polymorphisme d'IFNL3 peut entraîner une réponse favorable ou défavorable au traitement du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, avec l'interféron pégylé-alfa et la ribavirine (RBV) (62). Il existe actuellement deux variantes qui peuvent influencer l'effet de ces médicaments : IFNL3 rs12979860C et IFNL3 rs12979860T.

Une étude a montré que les polymorphismes IFNL3 rs12979860 CT et TT sont associés à une augmentation du développement de carcinome hépatocellulaire (CHC), en particulier chez les patients, sans réponse virologique soutenue, qui ont été traités par l'interféron pégylé et la RBV (63).

## *Dosage*

Le test génétique de l'IFNL3 peut être bénéfique pour prédire la réponse au traitement par l'interféron pégylé-alfa et à la RBV pour le VHC de génotype 1, ainsi que pour le suivi du risque de CHC. Cependant, le génotypage seul ne suffit pas à lui même pour prendre la décision de traiter ou non l'infection au VHC. N'importe quel patient peut répondre à la thérapie du VHC et les différences de résultats sont réduites par l'addition d'inhibiteurs de protéase (62).

### **r) MTHFR**

## *Définition*

La MTHFR (5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase) est une enzyme qui interagit lors du processus des folates, ceux-ci jouant un rôle important dans la synthèse de l'ADN et dans la régulation des niveaux d'homocystéine. La MTHFR catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate (CH<sub>2</sub>THF) en 5-méthyltétrahydrofolate (CH<sub>3</sub>THF). L'activité de la MTHFR affecte ainsi la disponibilité du CH<sub>2</sub>THF, ce qui influence la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Le CH<sub>3</sub>THF est requis

pour la méthylation de l'homocystéine en méthionine, qui intervient elle-même dans la synthèse protéique et la méthylation de l'ADN. Les principaux substrats du MTHFR comprennent plusieurs médicaments antinéoplasiques et antirhumatismaux tels que le méthotrexate et le 5-fluorouracile.

### *Interaction*

Les personnes ayant le génotype MTHFR 677TT ont un risque significativement plus élevé de développer une maladie coronarienne, en particulier dans le cadre d'un faible taux en folates. Ce dernier va entraîner des taux élevés d'homocystéine (64).

De plus, cette mutation 677TT du MTHFR a montré qu'elle pourrait augmenter la sensibilité des patients aux effets toxiques du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5-FU (65).

### *Dosage*

Les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'effets indésirables au méthotrexate peuvent se poser la question de l'utilité d'un génotypage du MTHFR.

Par ailleurs, la carence en folates peut entraîner des niveaux anormaux d'homocystéine et donc entraver la synthèse de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine. La question du génotypage du MTHFR peut donc se poser en cas de dérèglement de ces hormones.

## s) NAT2

### *Définition*

La NAT2 (N-acétyltransférase 2) est une enzyme hépatique cytosolique de phase II qui ajoute un radical acétyle à ses substrats. La NAT2 métabolise des composés qui sont étrangers à l'organisme comme les pesticides, les produits chimiques cancérigènes, ainsi que des médicaments. Elle est impliquée dans l'élimination de certains médicaments comme l'isoniazide (INH), les sulfamides, la procaïnamide, l'hydralazine, la dapsonne, l'acébutolol, la sulfasalazine, la sulfaméthazine.

### *Interaction*

La NAT2 a un rôle majeur dans le métabolisme de l'INH. La toxicité hépatique du traitement par INH dérive de l'INH lui-même et de ses métabolites. Dans le cas d'un métabolisme réduit, les acétyleurs lents de la NAT2 augmentent l'exposition à l'INH et à ses métabolites par rapport à des acétyleurs rapides. Il y a donc un risque accru d'hépatotoxicité, de lésions hépatiques et d'hépatites induites par le traitement anti tuberculeux (66).

Cependant, il existe des études contradictoires qui ne trouvent pas d'association entre un risque accru de développer une hépatotoxicité et les acétyleurs lents du NAT2 (67)(68).

Le risque relatif d'événements indésirables dans une dernière étude était significativement plus faible dans le groupe de traitement où il a été effectué des recherches pharmacogénétiques par rapport au groupe de traitement standard, ce qui suggère que le dosage de la NAT2 peut être pertinent en clinique pour améliorer l'efficacité du traitement INH et réduire sa toxicité (69).

L'hydralazine (apresoline) est un vasodilatateur utilisé pour traiter l'hypertension. Le niveau d'acétylation de NAT2 est associé à la variabilité des

paramètres pharmacocinétiques de l'hydralazine. Après administration orale, les acétyleurs rapides présentent des concentrations plasmatiques d'hydralazine inférieures aux acétyleurs lents (70). Les patients avec un génotype lent affichent des réductions significatives des mesures de pression artérielle avec ce traitement, alors que ces effets significatifs n'ont pas été observés chez les acétyleurs rapides ou intermédiaires (71). De plus, cette molécule est associée à un risque accru de lupus érythémateux systémique (LES). L'état d'acétylation est sûrement impliqué, mais cela manque de preuves claires.

La sulfasalazine (salazopyrine) est indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn et en seconde ligne pour l'arthrite. Le métabolite actif de la sulfasalazine est l'acide 5-aminosalicylique qui est soumis à une acétylation par NAT1. Le second métabolite, la sulfapyridine, est également acétylé, mais par NAT2 qui est influencé par son génotype. Le métabolisme de la sulfapyridine est significativement réduit chez les acétyleurs lents (porteurs de deux variants alléliques comme NAT2 \*5B, \*6A, \*7B ou \*5, \*6 et \*7) par rapport aux métaboliseurs intermédiaires (variant NAT2 \*4) et par rapport aux acétyleurs rapides (NAT2 \*4/\*4) (72)(73). Les acétyleurs lents ont des concentrations et une demi-vie du sulfapyridine plus élevées (73).

### *Dosage*

Un génotypage de NAT2 peut être considéré comme intéressant, pour les personnes qui ont des antécédents personnels ou familiaux d'effets indésirables avec les médicaments métabolisés par le NAT2. Ce génotypage peut être recommandé chez des patients actuellement en cours de traitement et qui développent des effets indésirables graves, ou qui seront traités par de l'isoniazide, de l'hydralazine, ou un sulfamide (par exemple, le sulfaméthoxazole et la sulfasalazine).

## t) OPRM1

### *Définition*

Le récepteur opioïde Mu 1 (OPRM1) est un récepteur qui joue un rôle dans l'efficacité des opioïdes. Il est donc associé à une sensibilité à la douleur, à la dépendance à la substance et à l'abus. L'alfentanil, l'éthanol, le fentanyl, la méthadone, la morphine, la naloxone, le naltrexone, et le tramadol sont des molécules qui agissent sur ce type de récepteur. Une variation génétique, qui entraînera une modification de ce récepteur, aura donc des répercussions sur l'efficacité de ces molécules.

### *Interaction*

L'analgésie efficace, après une chirurgie, est essentielle pour améliorer la convalescence du patient. Il existe cependant un risque important lié aux effets secondaires des opioïdes. Des données ont montré une amélioration de la prise en charge analgésique après une chirurgie pour des patients suivis pharmacogénétiquement par rapport à des patients non génotypés. Cela a abouti à des modifications de thérapie pour ce premier groupe, ce qui a entraîné une réduction de 50% de la consommation de dérivés morphiniques et une incidence réduite d'effets indésirables liés à l'analgésique (74).

La grande majorité des études pharmacogénétiques sur l'OPRM1 ont analysé les effets de l'allèle A118. Celui-ci est impliqué dans la variabilité interindividuelle de la réponse postopératoire aux opioïdes. Les porteurs de l'allèle A118G ont besoin d'une dose moyenne d'opioïde plus élevée que les homozygotes AA. Les patients alcoolodépendants porteurs de cette variation ont des taux de rechutes plus réduits lorsqu'ils sont traités avec de la naltrexone (75)(76).

## *Dosage*

Les patients qui commencent un traitement par naltrexone, pour la dépendance à l'alcool, seraient de bons candidats pour les tests de l'OPRM1. Le test peut également aider à prévoir les besoins et les doses d'opioïdes. Chez les patients d'origine asiatique, les tests peuvent servir à évaluer le risque de la dépendance aux opioïdes.

### **u) SLC01B1**

## *Définition*

Le SLC01B1 (Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) est un gène qui code pour un transporteur (OAT1B1) qui est impliqué dans l'afflux cellulaire de nombreux composés endogènes et xénobiotiques. Les variations de SLC01B1 peuvent affecter les médicaments qui sont des substrats pour le transporteur OAT1B1. Les statines sont une des classes les plus communes des médicaments affectés par ce transporteur.

Les allèles qui possèdent une activité particulière sont SLC01B1 \*1A, \*1B, \*2, \*3, \*5, \*6, \*9, \*10, \*14, \*15, \*17, \*23, \*31 et \*35.

## *Interaction*

Les variations résultant de l'activité du transport peuvent entraîner une augmentation des taux sanguins de statines et par conséquent augmenter le risque d'effets indésirables, tels que des myalgies et des rhabdomyolyses. Les directives de dosage concernant le variant SLC01B1 \*5 sont disponibles pour les statines (77). Le variant SLC01B1 \*5 augmente considérablement les concentrations de simvastatine au niveau systémique et peut donc augmenter le risque de toxicité musculaire.

## *Dosage*

Le risque de myopathie est élevé pour la simvastatine, un dosage du SLC01B1 pourrait être proposé en cas d'initiation de traitement ou pour comprendre la présence de fortes douleurs musculaires chez un patient. Les risques sont d'autant plus importants en cas de doses supérieures à 40mg par jour de simvastatine (77).

## **v) TPMT**

### *Définition*

La Thiopurine méthyltransférase (TPMT) est une enzyme de phase II (S-méthylation) exprimée dans les reins, les globules rouges et le foie entre autres. La TPMT joue un rôle dans l'élimination des médicaments et particulièrement pour la thiopurine, la mercaptopurine, l'azathioprine et la thioguanine.

Les allèles qui possèdent une activité particulière sont TPMT \*1, \*2, \*3A, \*3B, \*3C et \*4.

### *Interaction*

L'activité de la TPMT est facilement mesurable dans les globules rouges (phénotypage). Chez les sujets déficients, le risque est l'apparition d'une hématotoxicité (particulièrement les neutropénies), d'une myélosuppression et / ou d'une ototoxicité. Ces patients doivent donc recevoir des doses inférieures aux doses classiques pour les médicaments métabolisés par la TPMT, pour ainsi réduire le risque d'effets indésirables (78)(79).

## *Dosage*

L'un des avantages du test préventif de l'activité de la TPMT est le fait que les doses personnalisées (liées au résultat du test de la TPMT) réduisent la probabilité de myélosuppression aiguë sans compromettre le contrôle de la maladie. Si l'on commence par de faibles doses chez tous les patients, afin d'éviter une toxicité sévère, on risque la progression de la maladie pendant la période de titrage posologique ascendant.

## **w) UGT1A**

### *Définition*

L'UGT1A (uridine diphosphate hépatique glucuronosyltransférase de la famille 1A) est une enzyme hépatique de phase II (enzyme de conjugaison) qui conjugue de nombreux médicaments à l'acide glucuronique. La bilirubine est son substrat endogène le plus connu. Il existe de nombreuses isoformes de la famille UGT1A qui sont formées par épissage alternatif de leurs premiers exons, les exons 2 à 4 étant communs aux UGT de la famille UGT1.

De nombreux médicaments sont éliminés par l'UGT1A1. L'exemple le plus classique est celui du métabolite actif de l'irinotecan (SN-38), utilisé en chimiothérapie dans le cancer colorectal métastatique. Les allèles qui possèdent une activité particulière sont UGT1A1 \*1, \*6, \*27, \*28, \*36, \*37, \*60 et \*80. Par exemple, l'expression des gènes est réduite chez les porteurs des variants alléliques UGT1A1 \*6, \*28, \*60 et \*93. (80). L'UGT1A9 est une des isoformes de la famille d'UGT1A.

### *Interaction*

Il existe des polymorphismes génétiques à l'origine d'un déficit partiel de l'activité UGT1A1, associés à une hyperbilirubinémie (maladie de Gilbert). Des études

cliniques ont montré le rôle d'un déficit en UGT1A1 dans la survenue de toxicités sévères (neutropénie, diarrhée) de l'irinotécan (81).

L'atazanavir, qui est un inhibiteur de protéase antirétroviral, va inhiber l'UGT1A1 et ainsi empêcher la glucuronisation et l'élimination de la bilirubine. L'hyperbilirubinémie indirecte peut provoquer l'arrêt prématuré de l'atazanavir. Le risque d'abandon est plus élevé chez les personnes qui portent deux allèles de fonction diminuée d'UGT1A1 (UGT1A1 \*28 ou \*37). Un génotypage pourrait être intéressant pour prévenir cet événement indésirable (82).

Le belinostat est un médicament majoritairement métabolisé par l'enzyme UGT1A1. Les variantes UGT1A1 \*28 et \*60 ont été associées à une augmentation de l'incidence de thrombocytopenie et de neutropénie lors d'une thérapie à base de belinostat (80).

Le nilotinib, qui est un inhibiteur de BCR-ABL, inhibe l'UGT1A1 et entraîne un risque accru d'hyperbilirubinémie chez les patients porteurs des variants alléliques UGT1A1 \*6 et \*28. Similaire au nilotinib, le pazopanib, qui est un inhibiteur de kinase, inhibe l'UGT1A1 et augmente significativement l'incidence de l'hyperbilirubinémie chez les patients homozygotes porteurs d'UGT1A1 \*28 (80).

L'UGT1A9 est impliquée dans le métabolisme du mycophénolate mofétil. Elle produit un métabolite glucuroconjugué phénolique inactif. Ce métabolite participe au cycle entéro-hépatique du médicament. L'intensité du cycle entéro-hépatique est très variable d'un individu à l'autre. Elle est à l'origine d'une grande variabilité inter-individuelle d'exposition (et donc de réponse) au médicament. Cependant, *in vivo*, les différents polymorphismes n'ont pas de réels impacts sur les individus (83).

### **Dosage**

Un génotypage du gène de l'UGT1A1 est fortement recommandé avant l'introduction d'une thérapie par l'atazanavir et dans une moindre mesure pour l'irinotécan. Il est par ailleurs conseillé en cas de traitement par le belinostat, le

pazopanib et le nilotinib, en cas d'échec thérapeutique ou d'effets indésirables trop importants.

Il n'existe pas réellement de recommandations pour le test de génotypage en routine de l'isoforme UGT1A9. La question se posera en cas de non réponse au traitement. Cela pourrait être la cause d'un polymorphisme particulier.

#### x) VKORC1

##### *Définition*

Le gène VKORC1 code pour la protéine du gène VKORC1 (vitamine K époxyde reductase). C'est une enzyme essentielle dans le cycle de la vitamine K qui constitue la cible pharmacologique des médicaments antagonistes de la vitamine K (AVK), utilisés comme anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol, fluindione). La disponibilité de la vitamine K est d'une importance particulière pour plusieurs facteurs de la coagulation qui en ont besoin en tant que cofacteur (facteur II, VII, IX et X). Des polymorphismes génétiques sont à l'origine de l'hypersensibilité aux AVK et certains peuvent conduire à une résistance aux AVK.

##### *Interaction*

Le gène VKORC1 a un rôle dans la variabilité interindividuelle de doses des anticoagulants. Mais il peut également être un agent potentiel de carence en vitamine K. Ce gène rentre donc en relation avec les anticoagulants oraux dépendants de la vitamine K. Les polymorphismes VKORC1 représentent environ 25% de la variance de la dose stabilisée de warfarine. Mais attention, car d'autres facteurs non génétiques, comme l'âge, l'indice de masse corporel (IMC), le sexe, le poids et l'INR sont également connus pour jouer un rôle dans la réponse à la warfarine et contribuer à environ 20% de la dose de warfarine (84).

## Dosage

L'indication du test de génotypage est intéressante :

- Avant la mise en route d'un traitement par AVK, pour permettre une adaptation posologique de l'AVK à élaborer selon un algorithme comprenant également le génotypage du CYP2C9 (84).
- De plus, l'indication d'un test de génotypage peut être intéressante après un surdosage en AVK lors de l'initiation du traitement, à visée explicative (85).

Il est préférable de combiner le génotypage de VKORC1 et du CYP2C9 avec des facteurs cliniques pour avoir la meilleure prédiction de la dose de warfarine à l'état d'équilibre (40).

Après le premier INR, il est possible, en connaissance des génotypes VKORC1 et CYP2C9, de mieux adapter la posologie de warfarine en allant sur le site d'adaptation posologique « [warfarindosing.org](http://warfarindosing.org) ».

- Et pour finir, pour expliquer des cas de résistance aux AVK dus à l'existence de mutations dans la zone codante du gène VKORC1 (86).

## 2. Niveau de preuves importants

Cette partie va reprendre en détails les interactions démontrées dans la littérature scientifique entre certains médicaments et leurs variants alléliques correspondant.

### a) Abacavir et HLA-B (55)(87)

L'exemple le plus connu de la pharmacogénétique concerne l'abacavir. C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, utilisé pour traiter l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Il fait partie des médicaments dont la FDA a recommandé des tests génétiques avant son utilisation. En France, il est le seul où le dosage génétique est obligatoire avant initiation. Il reste à ce jour un des meilleurs exemples de l'intégration de la pharmacogénétique en routine.

L'allèle variant HLA-B \*57:01 est associé à un risque accru de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. En l'absence de dépistage génétique, cette hypersensibilité affecte environ 6% des patients au cours des 6 premières semaines de traitement et peut être mortelle en cas de doses répétées, ce qui justifie l'intérêt du test génétique.

Les symptômes d'une hypersensibilité à l'abacavir comprennent au moins deux des symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales), fatigue, toux ou dyspnée. La suspicion d'une hypersensibilité justifie l'arrêt immédiat de l'abacavir. Si cette réaction est confirmée, le rétablissement de l'abacavir est contre-indiqué à vie car des réactions immédiates, comme une réaction anaphylactique voir un décès, peuvent se produire.

#### **b) Allopurinol et HLA-B (56)(88)**

L'allopurinol est un analogue de l'hypoxanthine qui inhibe la conversion de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique par la xanthine oxydase. C'est un médicament utilisé pour le traitement de la goutte. Il peut également être employé pour traiter ou prévenir les calculs rénaux d'acide urique et la néphropathie aiguë de l'acide urique pouvant se développer pendant les chimiothérapies des cancers malins (syndrome de lyse tumorale).

L'allopurinol est un médicament qui peut causer de nombreux effets indésirables sévères cutanés comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique.

L'allèle HLA-B \*58:01 est fortement associé à un risque d'apparition de ce type d'effets indésirables. Le génotypage de ce gène est donc fortement conseillé pour prédire ces risques.

#### **c) Amitriptyline / nortriptyline et CYP2C19 / CYP2D6 (34)(89)**

Les tricycliques sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine utilisés dans le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels-compulsifs, des douleurs neuropathiques et parfois en tant que traitement de fond de la migraine.

Les tricycliques sont associés à de multiples effets indésirables, ce qui peut provoquer une mauvaise observance et un échappement thérapeutique chez le patient. Les effets indésirables communs affectent le système anticholinergique, le système nerveux central et le système cardiaque.

Les polymorphismes des CYP2D6 et CYP2C19 affectent l'efficacité et la sécurité des tricycliques ; certains médicaments étant affectés uniquement par le CYP2D6 et d'autres par les deux cytochromes. L'amitriptyline, la clomipramine, la doxépine,

l'imipramine et la trimipramine sont déméthylés par le CYP2C19 en des métabolites pharmacologiquement actifs. Ces médicaments et leurs métabolites, ainsi que la désipramine et la nortriptyline, subissent une hydroxylation par le CYP2D6, les transformant en des métabolites moins actifs.

Les concentrations thérapeutiques optimales pour les tricycliques sont étroites. Les métaboliseurs pauvres ou ultrarapides du CYP2D6 et du CYP2C19 peuvent avoir des concentrations plasmatiques tricycliques en dehors de la fenêtre thérapeutique recommandée, ce qui augmente le risque d'échec du traitement ou d'effets secondaires. Ces modifications sont dues à des variations des polymorphismes du CYP2D6 modifiant la clairance du médicament. Elles sont également dues à des modifications du rapport de la substance active par rapport à ses métabolites influencés par le CYP2C19.

L'amitriptyline et la nortriptyline sont utilisées comme médicaments de référence. En effet, la majorité des études pharmacogénomiques ont porté sur ces deux traitements. Cependant, les résultats des études peuvent également s'appliquer à d'autres tricycliques car ils possèdent des propriétés pharmacocinétiques comparables.

La méthode par génotypage est la plus appropriée lors de l'initiation d'un traitement avec un tricyclique.

#### **d) Atazanavir et UGT1A1 (81)(82)**

L'atazanavir, qui est un inhibiteur de la protéase antirétrovirale (utilisé pour traiter l'infection au VIH), va inhiber l'uridine diphosphate hépatique glucuronosyltransférase (UGT1A1). Cela empêchera la glucuronidation et l'élimination de la bilirubine. Il en résultera une hyperbilirubinémie indirecte. Celle-ci donnera lieu à une jaunisse et provoquera une interruption prématurée de l'atazanavir. Cette élévation de la bilirubine n'est pas pathologique en soi mais peut influencer la vie des patients. Le risque d'abandon thérapeutique, lié à une augmentation de la bilirubine, est plus élevé chez les patients portant deux allèles diminuant la fonction de métabolisation de l'UGT1A1 : UGT1A1 \*28 ou \*37.

Pour les patients porteurs de ces allèles UGT1A1, ils devraient être informés de la probabilité de développer une jaunisse. La prescription d'atazanavir pour de tels individus devrait généralement être évitée à moins que le patient ne considère pas la jaunisse comme une préoccupation, ou s'il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques.

#### e) Azathioprine / mercaptopurine / thioguanine et TPMT (78)(90)

Les thiopurines sont utilisées comme immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires de l'intestin, dans la polyarthrite rhumatoïde et dans d'autres atteintes immunitaires. Les trois médicaments, l'azathioprine, la mercaptopurine (MP) et la thioguanine partagent plusieurs effets pharmacologiques communs, mais ont cependant des indications différentes. La MP et l'azathioprine sont utilisées pour les troubles immunologiques, la MP pour les tumeurs malignes lymphoïdes et la thioguanine pour les leucémies myéloïdes.

La TPMT est une enzyme qui catabolise la MP en méthylamine inactive. Le métabolite secondaire de la MP est également un substrat pour le TPMT et possède une activité principalement immunosuppressive et hépatotoxique. Ces médicaments inhibent la synthèse de purine de novo et peuvent contribuer à certains effets néfastes des thiopurines. Les individus qui héritent de deux allèles du TPMT non fonctionnels sont à risque de myélosuppression mortelle s'ils reçoivent un traitement chronique avec des doses habituelles de MP (ou d'azathioprine).

Les ajustements de dose basés sur le génotype du TPMT ont réduit les effets indésirables (réduit la probabilité de myélosuppression aiguë) induits par la thiopurine sans compromettre les effets thérapeutiques antitumoraux et immunosuppresseurs recherchés. Il faut donc tester le statut TPMT avant d'initier un traitement à base de thiopurine, de sorte que les doses initiales puissent être ajustées en conséquence.

#### f) Capécitabine / fluorouracil / tégafur et DPYD (46)

Les fluoropyrimidines sont des médicaments utilisés en chimiothérapie. Le métabolisme détoxifiant des fluoropyrimidines nécessite une dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui élimine 80% du 5-fluorouracile. Elle est codée par le gène DPYD. Une activité réduite ou absente de cette enzyme peut entraîner une toxicité sévère et parfois fatale.

Les fluoropyrimidines, telles que le 5-FU, la capécitabine et le tégafur sont largement utilisées dans le traitement des tumeurs solides y compris dans les cancers colorectaux et les cancers du sein. La variation du génotype du DPYD agit sur l'activité enzymatique de la DPD, qui va agir sur la clairance du 5-FU. Par ailleurs, le 5-fluorouracile a une fenêtre thérapeutique étroite, aggravant les conséquences en cas de variation. Cette variabilité est susceptible d'influencer la réponse des patients en ce qui concerne la toxicité, la résistance et l'efficacité du médicament. Chez les patients déficitaires en DPD, le 5-FU peut provoquer une toxicité sévère, parfois mortelle comme des neutropénies, des nausées, des vomissements, des diarrhées sévères, des stomatites, des mucosites, des syndromes mains/pieds ou encore des neuropathies.

Les variants alléliques DPYD \*2A, \*13 et rs67376798 affectent fortement l'activité du DPD et donc la clairance du 5-FU. Par conséquent, la réduction du dosage de la fluoropyrimidine chez les patients présentant ces variations peut prévenir des toxicités graves et potentiellement mortelles. D'après les recommandations, une diminution de 50% de la dose initiale est à envisager. Toutes ces recommandations sont également à prendre en compte pour la capécitabine et pour le tégafur.

Le principal avantage pour le patient serait d'éviter la toxicité en utilisant soit une thérapie alternative, soit des doses inférieures de fluoropyrimidine.

#### g) Carbamazépine et HLA-B / HLA-A (57)(91)

La carbamazépine est utilisée pour traiter l'épilepsie. Elle réduit la propagation des impulsions nerveuses anormales dans le cerveau en bloquant les canaux de sodium. Cela va donc inhiber la production de potentiels d'action dans le foyer épileptique.

La carbamazépine qui possède un indice thérapeutique étroit, doit être utilisée avec un suivi strict. Il existe une forte variabilité interindividuelle au niveau des concentrations plasmatiques, surtout due à des variations génétiques (HLA-B et HLA-A).

L'allèle variant HLA-B \*15:02 est associé à un risque accru d'apparition d'un syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique due à une réaction d'hypersensibilité en réponse à la carbamazépine. Ces effets indésirables se développent généralement au cours des trois premiers mois de traitement. Par conséquent, les patients qui ont pris de la carbamazépine pendant plus de trois mois sans développer de réactions cutanées sont à faible risque d'événements indésirables, indépendamment du statut HLA-B \*15:02. Un génotypage en amont pourrait donc diminuer ces événements.

Les personnes à haut risque, de posséder l'allèle HLA-B \*15:02, sont pour la majorité des cas originaires de la descendance chinoise Han, mais également du Vietnam, du Cambodge, de l'île de la Réunion, de la Thaïlande, de l'Inde, de la Malaisie et de Hong Kong. La fréquence de HLA-B \*15:02 est très faible dans les autres populations mondiales. Attention cependant aux patients qui ne connaissent pas forcément leurs ancêtres.

Les patients porteurs du variant allélique HLA-A \*31:01 sont, comme pour HLA-B \*15:02, à risque accru de développer une hypersensibilité à la carbamazépine. Cette association a été montrée chez différentes ethnies et devra donc être recherchée pour diminuer le risque éventuel de syndrome de Steven-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique.

#### **h) Clopidogrel et CYP2C19 (37)(92)**

Le clopidogrel est un pro-médicament qui nécessite une biotransformation hépatique pour former un métabolite actif. Ce dernier va inhiber sélectivement et irréversiblement le récepteur P2RY et par conséquent l'agrégation plaquettaire. Seulement 15% du pro-médicament est disponible pour la transformation de l'agent actif, les autres 85% étant hydrolysés en formes inactives. La conversion du clopidogrel en son métabolite actif nécessite deux étapes successives d'oxydation impliquant plusieurs enzymes du CYP450 : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5.

L'allèle qui est relié à une diminution d'activité du CYP2C19 est le variant CYP2C19 \*2, qui est retrouvé chez environ 15% des Caucasiens et des Africains, et jusqu'à 30% chez les Asiatiques. Cette perte de fonction va diminuer la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif et donc diminuer son efficacité. D'autres variants possèdent une activité enzymatique réduite ou absente comme le CYP2C19 \*3 et le \*8 mais ils sont très peu retrouvés dans la population.

Un traitement antiplaquettaire individualisé optimal devrait fortement augmenter les bénéfices, en réduisant le risque d'événements cardiovasculaires récurrents tout en minimisant les effets indésirables tels que les saignements. Il existe une alternative possible, en cas d'activité réduite du CYP2C19, avec l'utilisation du prasugrel. Ce dernier est un agent antiplaquettaire ne dépendant pas du CYP2C19 pour son activation et qui a été jugé supérieur au clopidogrel par rapport aux événements cardiovasculaires. Cependant, il ne peut pas représenter un substitut du clopidogrel chez tous les patients en raison d'un risque de saignement associé dont des saignements mortels (prasugrel 0.4% par rapport au clopidogrel 0,1%).

#### **i) Codéine / tramadol et CYP2D6 (42)(93)(94)**

La codéine est bioactivée en morphine, un agoniste opioïde, par le cytochrome CYP2D6. Elle a peu d'effet thérapeutique chez les patients qui sont des métaboliseurs pauvres du CYP2D6, alors que le risque de toxicité de la morphine est plus élevé chez les

UM. Le tramadol est lui aussi un analgésique opioïde d'action centrale. Il est transformé en métabolite actif par le CYP2D6 mais également en métabolite non actif par le CYP3A4/5.

L'analgésie de la codéine est étroitement liée à la pharmacogénétique du CYP2D6. L'association entre le phénotype du métaboliseur CYP2D6 et la formation de la morphine à partir de la codéine est bien définie. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques montrent une diminution des taux de morphine et une diminution de l'analgésie chez les métaboliseurs pauvres recevant de la codéine par rapport aux métaboliseurs rapides.

Les conclusions sont donc similaires pour le tramadol. Cependant, au vu de la métabolisation double du tramadol, la variabilité du CYP2D6 a donc moins d'influence.

Malgré ces informations connues, la codéine et le tramadol continuent d'être largement utilisés sans pour autant faire un génotypage au préalable du CYP2D6. Il faut promouvoir l'utilisation d'analgésiques alternatifs chez les patients qui sont des métaboliseurs faibles par rapport au CYP2D6 ou des métaboliseurs ultrarapides. Sans test génétique, l'hypothèse d'une variabilité génétique est mise en cause lors de la plainte d'un patient en cas d'effets indésirables trop importants ou lors d'une non efficacité du traitement.

Il faut également dire que, en plus de la codéine, plusieurs autres opioïdes sont métabolisés, au moins en partie, par le CYP2D6. Les opioïdes comme le tramadol qui a été vu précédemment, mais aussi l'hydrocodone et l'oxycodone sont déméthylés par le CYP2D6.

#### **j) Irinotecan et UGT1A1 (81)(95)(96)(97)**

L'irinotecan est un inhibiteur de la topoisomérase I qui est principalement utilisé dans le traitement des cancers colorectaux, mais également pour le traitement des tumeurs solides localisées dans d'autres organes. L'irinotecan est transformé en un

métabolite, le SN-38, qui a une activité antitumorale 100 fois plus élevée que sa molécule mère.

L'UGT1A1 est l'isoforme prédominante responsable de la glucuronidation de ce métabolite toxique, permettant son excrétion. Cependant, des études *in vitro* montrent que l'UGT1A7 et l'UGT1A9 sont également impliqués dans la glucuronidation du SN-38.

L'Irinotecan a une marge thérapeutique très étroite. Ce traitement peut entraîner plusieurs effets secondaires, des neutropénies et des diarrhées, pouvant être assez graves. Ces effets indésirables peuvent conduire à réduire les posologies, voire même à arrêter le médicament. Environ 7% des patients, qui subissent un traitement par de l'irinotecan, présentent une neutropénie sévère et de la fièvre et peuvent décéder de ces complications. Plusieurs études ont également montré que le génotypage de l'allèle UGT1A1 \*28, avant l'instauration du médicament pour le traitement du cancer colorectal, était rentable.

**k) Les ISRS : fluvoxamine / paroxétine, citalopram / escitalopram / sertraline, fluoxétine et CYP2D6/CYP2C19 (35)**

Les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine) sont le traitement de première intention pour les troubles dépressifs et anxieux majeurs pouvant être utilisés pour traiter d'autres affections psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs. Cette classe pharmacologique augmente l'activité sérotoninergique en diminuant la recapture présynaptique de la sérotonine. Les effets indésirables les plus fréquents comprennent des modifications des effets du système nerveux central (insomnie, maux de tête), des dysfonctions gastro-intestinales et sexuelles. Il existe d'autres effets secondaires comme l'allongement du QT en particulier pour le citalopram.

La fluvoxamine et la paroxétine sont largement métabolisées par le CYP2D6 en des métabolites moins actifs. Par conséquent, les variations de l'activité du CYP2D6 peuvent entraîner une exposition plus ou moins élevée à ces médicaments. Dans le cas

d'un métaboliseur rapide ou ultra rapide, provoquant un risque d'échec thérapeutique, du à une exposition plus faible en fluvoxamine ou en paroxétine, nous devrions choisir un autre ISRS moins influencé par le CYP2D6. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 auront, quant à eux, une exposition plus élevée de la molécule active qui augmentera le risque d'effets secondaires induits par la molécule.

Contrairement aux deux précédents, le citalopram et l'escitalopram sont largement métabolisés par le CYP2C19 en des métabolites moins actifs. La sertraline, quant à elle, est métabolisée par le CYP2D6, le CYP2C19 et d'autres enzymes du cytochrome P450, mais les données pharmacocinétiques suggèrent que le CYP2C19 est la principale voie métabolique. Les conclusions sont les mêmes que précédemment ; les UM du CYP2C19 ont une exposition plus faible *vis à vis* de ces molécules et peuvent donc avoir une probabilité accrue d'échec thérapeutique. Un ISRS alternatif non largement métabolisé par le CYP2C19 peut être une option de traitement. Il en est de même pour l'augmentation des effets indésirables chez les métaboliseurs lents du CYP2C19. La FDA recommande une réduction de la dose de 50% (ou une dose maximale de 20 mg/jour chez les adultes) pour les métaboliseurs pauvres du CYP2C19 en raison du risque d'augmentation du QT (cette recommandation ne s'applique pas pour l'escitalopram).

Pour finir, dans la classe des ISRS, le métabolisme de la fluoxétine est plus complexe. Cette molécule est influencée par le CYP2D6 (très majoritairement) et par le CYP2C9 qui la convertissent en plusieurs métabolites dont la norfluoxétine qui est pharmacologiquement active. La fluoxétine est un inhibiteur puissant du CYP2D6, par conséquent, les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

### **I) Ivacaftor et CFTR (27)**

L'ivacaftor est un médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose. Il potentialise le déclenchement de la protéine CFTR (protéine de régulation de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique). Il est spécifiquement indiqué pour les patients qui possèdent un allèle particulier du CFTR qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes : le G551D-CFTR. Si cet allèle est positif, l'initiation par ivacaftor n'est pas contre-indiquée.

La protéine CFTR est un régulateur essentiel des transports de fluides et d'ions. Elle joue également un important rôle de défense de l'hôte au niveau des voies aériennes. La variation G551D du gène CFTR est due à un changement de nucléotide qui provoque une modification de la glycine (en position 551). Cette modification provoque un défaut au niveau de la liaison ATP de la protéine CFTR qui ne parvient pas à transporter normalement le chlorure.

Un test génétique précis du gène CFTR doit être effectué avant l'introduction du traitement par ivacaftor. Ces recommandations sont indiquées par l'European Medicines Agency (EMA) et la Food Drug and Administration (FDA). L'EMA précise même que ce médicament doit être prescrit par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de la mucoviscidose.

#### **m) Ondansétron / tropisetron et CYP2D6 (43)**

L'ondansétron et le tropisetron sont des antagonistes sélectifs du récepteur de la sérotonine 5HT3. Ils sont utilisés dans la prévention des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies et les radiothérapies.

Ils sont généralement bien tolérés mais peuvent provoquer des maux de tête, des phénomènes de constipation et une élévation des enzymes hépatiques. L'ondansétron peut provoquer également un allongement du QT.

Il a été montré une diminution de l'effet antiémétisant de ces deux molécules chez les métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6. Cependant aucune étude n'a montré une augmentation des effets indésirables chez les métaboliseurs lents.

Le bénéfice du génotypage du CYP2D6, avant l'instauration de l'ondansétron ou du tropisetron, est de modifier la thérapie antivomitif avant les premières chimiothérapies ou les premiers rayons. Il faut rappeler que les nausées et les vomissements correctement contrôlés lors des premières chimiothérapies auront un impact positif sur les prochaines cures pour le ressenti du patient.

#### **n) Peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, ribavirine et IFNL3 (62)**

Les traitements à base d'interférons alfa pegylés 2a et 2b et de la RBV sont essentiels pour le traitement du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1. Le génotype IFNL3 (IL28B) est le plus fort prédicteur de la réponse initiale au traitement du VHC. L'IFNL3 code pour l'interféron-λ 3 (IFN-λ 3), qui possède des activités antivirales, antiprolifératives et immunodépressives.

Les génotypes IFNL3 CC pour la variante rs12979860 et TT pour la variante rs8099917 sont associés à une augmentation soutenue de la réponse virologique d'environ deux fois plus importante pour les patients atteints du génotype 1 du VHC. La fréquence de ces variations alléliques varie fortement selon les groupes ethniques.

Les patients qui envisagent un traitement contre le VHC sont confrontés à des médicaments présentant des effets secondaires importants (troubles neurologiques, cardiovasculaires, hématologiques et hépatiques) et des taux de réponses variables. En conséquence, il faut peser les bénéfices et les risques du traitement. Le génotypage pourrait répondre à cette question.

#### **o) Phénytoïne et CYP2C9 / HLA-B (38)**

La phénytoïne et son pro-médicament, la fosphénytoïne, sont des molécules utilisées dans le traitement de l'épilepsie. Les effets secondaires, liés à la molécule, sont : la sédation, l'ataxie, les étourdissements, le nystagmus, la nausée et les troubles cognitifs. Le médicament est également hautement allergisant et peut provoquer des éruptions cutanées allant d'une éruption simple jusqu'à une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle.

La phénytoïne et la fosphénytoïne sont dépendantes de deux facteurs génétiques. Premièrement, elles sont dépendantes du gène HLA-B. Le variant allélique HLA-B \*15:02 est associé à l'apparition d'un syndrome de Steven-Johnson ou d'une nécrolyse épidermoïque toxique, induits par la phénytoïne. Deuxièmement, l'exposition

à la phénytoïne peut être augmentée chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 et en cas de prises concomitantes de substances interagissant avec ce cytochrome, comme le voriconazole. Les métaboliseurs lents du CYP2C9, comme les variants alléliques CYP2C9 \*2 et \*3, réduisent la clairance intrinsèque de la phénytoïne. Par conséquent, une réduction des doses chez ces individus devra être réalisée si la thérapeutique ne peut être changée.

L'avantage du génotypage pour les patients atteints de ces variations (métaboliseurs lents du CYP2C9 et/ou HLA-B \*15:02) sera d'éviter les effets néfastes dus à ces modifications.

#### **p) Rasburicase et G6PD (49)**

La rasburicase est une enzyme urate oxydase recombinante. Cette molécule décompose l'acide urique en allantoiné hydrophile et en peroxyde d'hydrogène. Elle est utilisée en prophylaxie et dans le traitement de l'hyperuricémie pendant les chimiothérapies des patients atteints de lymphome, de leucémie et de tumeurs solides. Une forme pégylée (Krystexxa) est également approuvée pour le traitement de la goutte réfractaire. Pour finir, la rasburicase est utilisée chez les nouveaux-nés qui ont un taux d'acide urique élevé, associé à une lésion rénale.

L'EMA contre-indique l'utilisation de la rasburicase chez les patients présentant une carence en G6PD. Les érythrocytes, déficitaires en G6PD, ne peuvent plus lutter contre le stress oxydatif et sont donc plus sensibles à la lyse induite par les médicaments (comme la rasburicase), pouvant se manifester cliniquement par une anémie hémolytique aigüe.

Le peroxyde d'hydrogène est produit pendant l'oxydation de l'acide urique en allantoiné par la rasburicase, ce qui peut provoquer une AHA. Si le génotypage montre un état déficient par rapport au G6PD, la rasburicase sera contre-indiquée pour ce patient.

#### q) Simvastatine et SLCO1B1 (77)(98)

La simvastatine est un inhibiteur puissant de la Hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, utilisée pour diminuer le cholestérol chez les patients. Elle a besoin d'une hydrolyse pour être activée. Avec la lovastatine, elles sont les deux seules statines nécessitant une bioactivation par l'organisme.

Les statines ont pour effet indésirable principal des problèmes musculaires qui comprennent des myalgies, des myopathies et des rhabdomyolyses. La fréquence varie selon les patients, mais dans l'ensemble, les myalgies liées aux statines sont fréquentes, se produisant chez 1 à 5% des sujets exposés.

Les polymorphismes du SLCO1B1 influent clairement sur la pharmacocinétique de la simvastatine et également sur celle des autres statines mais de façon moins importante. Il a été montré que les porteurs homozygotes de l'allèle SLCO1B1 \*5 ont une exposition beaucoup plus grande pour le métabolite actif de la simvastatine par rapport aux autres patients. Cette variation a pour conséquence une augmentation du risque de toxicité musculaire.

En règle générale, les statines possèdent un large index thérapeutique et sont bien tolérées. Cependant, à la vue de l'augmentation de leurs prescriptions, qui est liée à une élévation des risques de la population générale (hypercholestérolémie et maladie cardiovasculaire), le risque d'apparition d'une myopathie grandit. Toutefois, malgré l'absence de myopathie sévère, de nombreux patients préfèrent arrêter leurs statines en raison d'un risque éventuel de toxicité musculaire. La non-adhérence à ce genre de traitement risque donc d'augmenter les maladies cardiovasculaires. Ce genre de test génétique vise à améliorer l'observance thérapeutique en écartant les patients à risque élevé d'effets indésirables.

#### r) Tacrolimus et CYP3A5 (45)

Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur utilisé après une transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques. Le tacrolimus se lie à la protéine de liaison FK 12 (FKBP-12), au niveau des lymphocytes T.

Les individus qui sont des métaboliseurs rapides du CYP3A5 ont généralement des concentrations faibles en tacrolimus par rapport aux métaboliseurs lents du CYP3A5.

Le génotypage du CYP3A5 est intéressant pour individualiser le traitement initial par le tacrolimus. Les receveurs de greffe ayant un phénotype de métaboliseur pauvre devraient recevoir des doses plus faibles en tacrolimus. Par opposition, les patients ayant un phénotype de métaboliseurs rapides demanderont généralement une dose plus forte de tacrolimus pour obtenir des concentrations de médicaments thérapeutiques.

#### s) Tamoxifène et CYP2D6 (94)(99)

Le tamoxifène est un inhibiteur oestrogénique utilisé chez la femme non ménopausée ayant eu un cancer de sein. Il est utilisé en pratique pendant 5 ans après le traitement du cancer. C'est un pro-médicament principalement métabolisé par le CYP2D6. De nombreuses études suggèrent un lien entre certains polymorphismes du CYP2D6 et l'efficacité du tamoxifène. Mais, quelques études ne reconnaissent pas de lien significatif entre ces deux paramètres.

Le tamoxifène a de nombreux effets indésirables comme des bouffées de chaleur, des nausées, des éruptions cutanées, des événements cardiovasculaires, des tumeurs de l'endomètre et des problèmes osseux.

Chez les patients PM ou IM, une augmentation de la dose de tamoxifène ou un traitement par analogues des Hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH), avec des inhibiteurs de l'aromatase, peuvent être bénéfiques

pour obtenir les concentrations thérapeutiques recherchées. Chez les patients UM, une diminution de dose du tamoxifène sera préconisée pour éviter une augmentation des effets indésirables.

Actuellement, le niveau de preuve reste insuffisant pour recommander un génotypage avant une instauration de traitement à base de tamoxifène.

#### **t) Voriconazole et CYP2C19 (36)**

Le voriconazole est un agent antifongique triazolé, qui inhibe la synthèse de l'ergostérol. Il est utilisé dans le traitement de l'aspergillose invasive et les candidémies. Les effets indésirables du voriconazole comprennent des hépatotoxicités, des neurotoxicités (hallucinations, encéphalopathies, neuropathies), des éruptions cutanées et des photosensibilisations.

Il est métabolisé majoritairement par le CYP2C19 et légèrement par le CYP3A4 et le CYP2C9. Les personnes qui sont des métaboliseurs ultra rapides pour le CYP2C19 voient leurs concentrations en voriconazole fortement diminuées, ce qui augmente la durée d'atteinte de la concentration cible. Les métaboliseurs pauvres, eux, voient leurs concentrations plasmatiques élevées et sont donc plus à risque d'apparitions d'événements indésirables.

La connaissance des génotypes ultrarapides et rapides du CYP2C19 est nécessaire pour éviter des concentrations sous-thérapeutiques de voriconazole qui peuvent conduire à une défaillance du traitement et même une progression de la pathologie. Dans ces cas, un autre agent antifongique est recommandé.

#### **u) Warfarine et CYP2C9 / VKORC1 (40)(100)**

La warfarine est prescrite pour le traitement et la prévention des troubles thrombotiques. C'est un médicament avec un indice thérapeutique étroit et une large variabilité interindividuelle.

La warfarine est influencée par le CYP2C9 et également par le VKORC1 :

- Les variantes CYP2C9 \*2 et 3 diminuent le métabolisme la S-warfarine d'environ 30-40% et 80-90% respectivement. Ces patients détenteurs de ce type de variations courent un risque accru de saignements pendant le traitement. Ils nécessitent donc des doses plus faibles pour atteindre des niveaux d'anticoagulation corrects et un temps plus long pour obtenir un INR stable. Les variantes CYP2C9 \*5, \*6, \*8 et \*11 vont également aboutir à une diminution de l'activité du CYP2C9 mais de moins grande importance.
- Le gène VKORC1 code la protéine de la vitamine K-époxyde réductase, l'enzyme cible de la warfarine. La VKORC1 catalyse la conversion de la vitamine K-époxyde en vitamine K. Une variante non codante 1639G est associée à la sensibilité de la warfarine et à la réduction des besoins en dose. Ce polymorphisme modifie un site de liaison du facteur de transcription VKORC1 qui conduit à une diminution de l'expression des protéines.

La warfarine est souvent administrée empiriquement avec une mesure de l'INR et ensuite un ajustement ou non de la posologie. La dose initiale est souvent basée sur les moyennes de la population (3-5 mg/jour), mais des doses stables pour atteindre un INR compris dans l'intervalle [2-3], peuvent aller de 1 à 20 mg/jour. Cette atteinte de l'INR cible et sa stabilisation peuvent prendre des semaines voire des mois. Pendant cette période, les patients courent un risque de sur ou de sous coagulation et risquent donc d'être atteints de thromboembolies ou de saignements.

Le bénéfice de la génétique dans la détermination de la posologie de la warfarine est utile, particulièrement chez les patients nécessitant moins de 21 mg/semaine ou plus de 49 mg/semaine (constituant plus de 40% des patients). Les algorithmes basés sur la génétique permettent également de mieux prédire la dose de warfarine nécessaire.

### 3. Niveau de preuves intermédiaires

Les parties 3 et 4 sont des catalogues d'exemples de pharmacogénétique. Ces relations sont retrouvées dans la littérature scientifique mais de plus amples études et recherches doivent être menées pour permettre d'établir des recommandations officielles. Ces exemples manquent encore d'études prouvant leurs relations claires et leurs impacts sur le patient.

Tableau 7 Niveaux d'évidences intermédiaires de pharmacogénétique

Molécules	Cibles génétiques	Molécules	Cibles génétiques
Acénocoumarol	CYP2C9 / CYP4F2	Acide Mycophénolic	HPRT1
Allopurinol	HLA-A	Acide nalidixique	G6PD
Aripiprazole	CYP2D6	Névirapine	CYP2B6
Atomoxétine	CYP2D6	Nitrofurantoïne	G6PD
Bélinostat	UGT1A1	Norfloxacine	G6PD
Carbamazépine	SCN1A	Oméprazole	CYP2C19
Acide Carglumique	NAGS	Oxcarbazépine	HLA-B
Célécoxib	CYP2C9	Pantoprazole	CYP2C19
Chloramphénicol	G6PD	Pegloticase	G6PD
Chloroquine	G6PD	Phénazopyridine	G6PD
Chlorpropamide	G6PD	Phénytoïne	SCN1A
Ciprofloxacine	G6PD	Pimozide	CYP2D6
Clomipramine	CYP2C19 / CYP2D6	Primaquine	G6PD
Dapsone	G6PD	Probénécide	G6PD
Désipramine	CYP2D6	Protriptyline	CYP2D6
Dexlansoprazole	CYP2C19	Quinine	G6PD
Dimercaprol	G6PD	Rabéprazole	CYP2C19
Sodium Divalproate	POLG	Rispéridone	CYP2D6
Doxépine	CYP2C19 / CYP2D6	Sertraline	CYP2C19 / CYP2D6
Éfavirenz	CYP2B6	Succinylcholine	RYR1

<b>Molécules</b>	<b>Cibles génétiques</b>	<b>Molécules</b>	<b>Cibles génétiques</b>
Éliglustat	CYP2D6	Sulfacétamide	G6PD
Ésomeprazole	CYP2C19	Sulfadiazine	G6PD
Glibenclamide	G6PD	Sulfaméthoxazole et triméthoprime	G6PD
Glimepiride	G6PD	Sulfasalazine	G6PD
Glipizide	G6PD	Trimipramine	CYP2C19 / CYP2D6
Hydroxychloroquine	G6PD		CYP2D6
Imipramine	CYP2C19 / CYP2D6	Acide valproïque	ABL2 / ASL / ASS1 / CPS1 / NAGS / OTC / POLG
Lansoprazole	CYP2C19	Velaglucerase alfa	GBA
Lévofloxacine	G6PD	Venlafaxine	CYP2D6
Mafenide	G6PD	Vortioxétine	CYP2D6
Méfloquine	G6PD	Warfarine	CYP4F2
Mésalazine	G6PD	Dextrométhorphone	CYP2D6
Méthadone	CYP2B6	Quinidine	CYP2D6
Méthylphénidate	CYP2D6	Érythromycine	G6PD
Mirtazapine	CYP2D6	Sulfisoxazole	G6PD
Moxifloxacine	G6PD		

#### 4. Niveau de preuves faibles

Tableau 8 Niveaux d'évidences faibles de pharmacogénétique

Molécules	Cibles génétiques	Molécules	Cibles génétiques
Allopurinol	HLA-C	Isoniazide	NAT2
Aminoglycoside	MT-RNR1	Lapatinib	HLA-DQA1
Aspirine	HLA-DPB1	Leucovorin	MTHFR
Ataluren	CFTR	Méthazolamide	HLA-B / HLA-C
Atazanavir	CYP3A5	Méthimazole	HLA-B
Capécitabine	MTHFR	Méthotrexate	MTHFR
Carbimazole	HLA-B	Métoprolol	CYP2D6
Carboplatine	MTHFR	Modafinil	CYP2D6
Carvédilol	CYP2D6	Névirapine	HLA-B / HLA-DRB1
Céviméline	CYP2D6	Nilotinib	UGT1A1
Cisplatine	XPC	Olanzapine	CYP2D6
Clobazam	CYP2C19	Oxaliplatine	MTHFR
Clozapine	CYP2D6	Palonosétron	CYP2D6
Cyclophosphamide	MTHFR	Propafénon	CYP2D6
Cyclosporine	CYP3A5	Propranolol	CYP2D6
Dapsone	HLA-B	Propylthiouracil	HLA-B
Darifénacine	CYP2D6	Quinine	CYP2D6
Diazepam	CYP2C19	Rispéridone	DRD2
Diclofénac	CYP2C9	Sirolimus	CYP3A5
Dolasétron	CYP2D6	Tacrolimus	CYP3A4
Fésotérodine	CYP2D6	Terbinafine	CYP2D6
Flécaïnide	CYP2D6	Tétrabénazine	CYP2D6
Fluorouracil	MTHFR	Timolol	CYP2D6
Fluoxétine	CYP2D6	Tiotropium	CYP2D6
Halopéridol	CYP2D6	Toltérodine	CYP2D6

### III. La prise en charge à l'officine

#### 1. La place du pharmacien en France et son avenir face à la pharmacogénétique

Actuellement et en l'absence de nouvelles missions et recommandations professionnelles réelles, il est difficile d'anticiper les conséquences que pourraient avoir l'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique du pharmacien d'officine. Elle est encore très sporadique en France en officine (5).

Cependant, ce domaine est en plein essor et fait parler de lui, au niveau scientifique avec un nombre croissant de recherches et de publications (Figure n°6), mais également au niveau sociétal avec une augmentation des demandes des patients et des médias. Dans ce contexte, le pharmacien doit se tenir prêt à répondre aux questions de ses patients et se familiariser avec les défis soulevés par la communication d'une information pharmacogénétique et les enjeux socio-éthiques qui y sont liés (101).

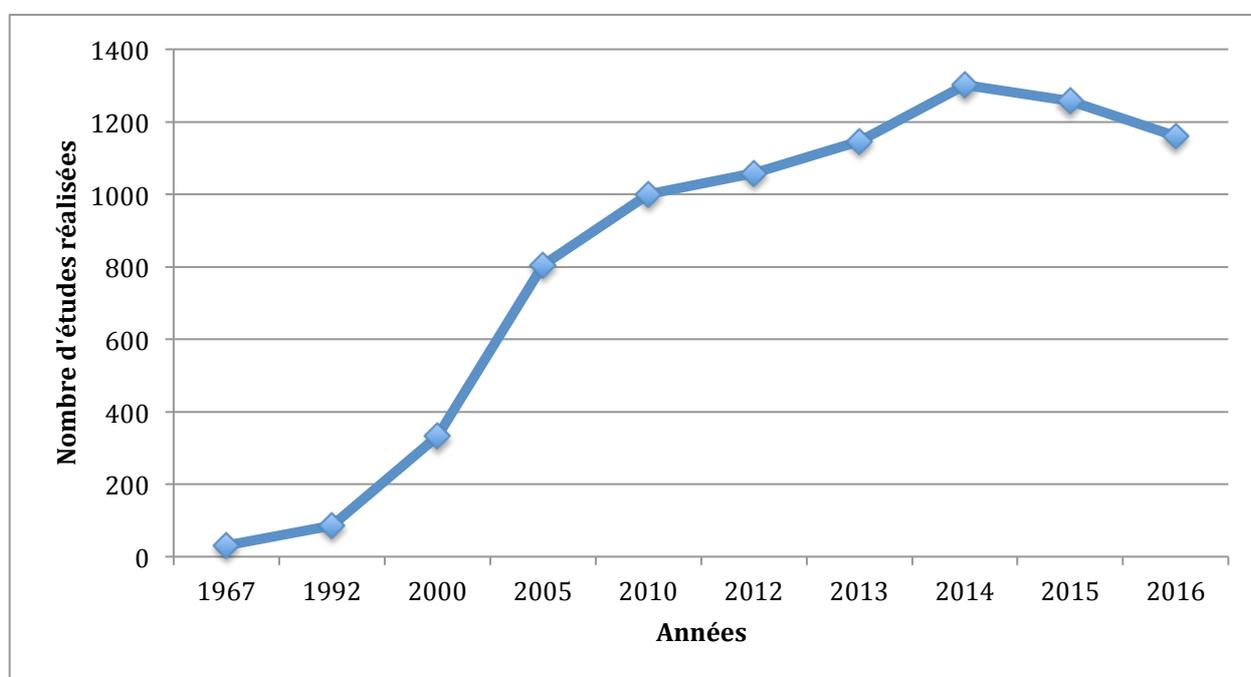


Figure 6 Nombre d'études publiées sur Pubmed traitant de la pharmacogénétique en fonction de leurs années de parution

Dans un premier temps, le pharmacien doit se demander quelles peuvent être les répercussions et les risques liés à la transmission d'une information pharmacogénétique à un patient. Plusieurs facteurs doivent être pris en considération :

- Les résultats d'un test pharmacogénétique sont complexes. Leurs interprétations et leurs utilisations nécessitent donc une connaissance scientifique et clinique suffisante. La communication d'une information aussi complexe à un patient peut être un lourd défi. Pour respecter l'autonomie du patient et lui permettre de prendre des décisions éclairées, il faut s'assurer qu'il comprenne bien la portée et les conséquences potentielles du test avant de l'effectuer, mais aussi la signification des résultats.
- Comme d'autres données génétiques, l'information pharmacogénétique est de nature familiale. Le résultat d'un test pharmacogénétique pourrait donc, dans certains cas, avoir des répercussions sur la santé actuelle ou future d'une personne apparentée au patient. En pratique, cela peut donner lieu à des dilemmes éthiques. Par exemple, si le résultat d'un test pharmacogénétique démontre qu'un patient (et donc potentiellement les personnes apparentées) possède un risque de présenter des effets secondaires graves à un médicament, le pharmacien et les autres praticiens concernés devraient-ils communiquer avec les proches du patient ? Et si ce dernier s'y oppose et invoque la confidentialité de ses données ? Le caractère héréditaire de l'information pharmacogénétique et sa portée familiale devraient être abordés avec le patient avant que le test ne soit effectué, mais également avec les proches concernés. Des échanges en groupe et même le développement de supports papiers ou informatiques pourraient être des bons moyens de communication sur ce thème.
- Le test pharmacogénétique vise principalement à recueillir des informations sur l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament chez une personne. Toutefois, il n'est pas exclu qu'un tel test puisse détecter des prédispositions à développer des maladies d'origines génétiques. Il est important de parler avec le patient de telles possibilités et de connaître ses préférences à cet égard : voudra-t-il être informé de tels résultats ?

- Il faut également se demander si les résultats d'un test pharmacogénétique pourraient occasionner les mêmes risques psychologiques et sociaux que ceux potentiellement générés par les tests de prédisposition génétique (par exemple : l'anxiété, le sentiment de culpabilité au sein de la famille et en particulier face aux descendants, les risques de stigmatisation et de discrimination).

Le travail interdisciplinaire incluant des professionnels de santé, comme des conseillers en génétique, des psychologues, des médecins et des pharmaciens, doit être primordial. Ce travail permettrait d'encadrer la prise en charge optimale des patients et de leur famille.

### **Un intérêt sociétal**

L'étude du polymorphisme génétique humain a un intérêt évident dans le développement des médicaments, que ce soit pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou prévoir l'efficacité et la tolérance des médicaments. La pharmacogénétique peut permettre d'individualiser les traitements médicamenteux dans les maladies courantes, grâce en particulier au développement et à la simplification des méthodes d'analyse du polymorphisme des gènes et à la diminution de leurs coûts.

Pour aider à atteindre ce but, certains points peuvent être abordés et développés :

- Chercher à identifier, à un stade précoce du développement préclinique et clinique des médicaments, les enzymes les métabolisants ; mais également, étudier leurs variabilités génétiques, ainsi que celles de leurs cibles pharmacologiques et établir autant que possible les relations génotype(s)-phénotype(s).
- Evaluer l'intérêt des tests génétiques lors des études de pharmacocinétique et de tolérance, mais aussi au cours des essais cliniques conçus pour répondre à cette question.

- Constituer des banques d'ADN lors des essais cliniques en fonction du polymorphisme des gènes potentiellement impliqué dans l'effet thérapeutique, et dans les régulations physiologiques.
- Améliorer les dispositions logistiques et réglementaires pour des études de génétique humaine : développer les centres de ressources biologiques pour la conservation des banques d'ADN, en prenant en considération les souhaits des industriels dans la gestion de leurs propres collections. Mais également promouvoir la recherche génétique pour la santé.

## 2. La prise en charge du pharmacien d'officine face à la pharmacogénétique

Le pharmacien d'officine, grâce aux contacts avec ses patients lors de la délivrance de médicaments et/ou de conseils, est confronté aux questionnements, aux plaintes d'effets indésirables et à la non réponse au traitement. Le pharmacien a un contact privilégié avec les patients. Il est disponible, accessible sans prise de rendez-vous et possède un savoir médical qui est reconnu. Il doit s'assurer de la bonne prise du médicament, au bon horaire, le bon jour et doit également vérifier l'absence d'allergie chez le patient. Si tout cela est respecté et que les effets observés sont différents des effets attendus (augmentation des effets indésirables et / ou non réponse au traitement), le pharmacien pourra se demander si le patient est un bon répondeur génétiquement parlant pour cette molécule (14).

Un contact avec le prescripteur pourra donc être envisagé pour modifier la thérapeutique. À visée explicative, dans des cas non graves, le pharmacien aura la possibilité de proposer au médecin de faire un génotypage pour une cible suspectée.

Pour des cas graves d'effets indésirables et / ou de non réponse à la thérapie, le pharmacien enverra le patient vers son généraliste ou son spécialiste pour diagnostiquer un génotype anormal et changer de thérapie. Ce génotypage servira à confirmer et alors écarter ce médicament ou même sa classe thérapeutique.

### 3. Les sources d'informations disponibles pour le pharmacien

Les informations concernant la pharmacogénétique sont peu répertoriées dans la littérature scientifique. Actuellement, nous n'en retrouvons que trop peu dans les documents scientifiques comme le Vidal, Thériaque, les logiciels de gestions pharmaceutiques, les revues pharmaceutiques (Prescrire, Moniteur des pharmaciens). Le pharmacien devra donc aller chercher les informations qu'il désire dans des référentiels de qualité.

Il existe différentes lignes directrices :

- L'American Society of Health System Pharmacists a publié en 2009 une synthèse de recommandations : « Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management » qui reprend les grandes lignes de la pharmacogénomique (102).
- Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) publie régulièrement des directives sur l'interprétation des tests de pharmacogénétiques, classées par molécule (103).
- Ce dernier travail, conjointement avec PharmGKB, relève les connaissances de l'impact de la variation génétique sur la réponse aux médicaments, pour les pharmaciens, les cliniciens, et les chercheurs. Grâce à leurs résultats, ils proposent la mise en œuvre de la pharmacogénomique dans la pratique courante. Ces lignes directrices sont disponibles sur le site Web de PharmGKB (104).

Le pharmacien a aussi la possibilité de consulter d'autres référentiels internationaux de qualité :

- La Société Canadienne de Pharmacologie et de Thérapeutique (SCPT) (105).
- La Food and Drug Administration (106).

- La Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) (107).
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) (108).
- L'Agence Européenne du Médicament (EMA) (109).

#### **4. Les recommandations pour le pharmacien d'officine**

Cette partie développe des recommandations sur les bases de la génétique et de la pharmacogénétique et sur l'impact de la découverte des molécules et de leurs cibles. Nous développerons pour chaque partie un aspect sur les connaissances, sur les compétences et sur l'attitude à adopter par le pharmacien d'officine. Cela permettra au pharmacien, qui est l'expert du médicament, de travailler de manière optimale et de pouvoir répondre au mieux aux éventuelles questions du corps médical et du patient (110)(111)(112)(113)(114).

##### **a) Les bases de la génétique et de la pharmacogénétique**

###### ***Les connaissances***

Le pharmacien doit comprendre :

- Les bases de la génétique.
- Comment l'identification des variations génétiques associées à la maladie facilite le développement de stratégies de prévention et de diagnostic.
- Le rôle des facteurs génétiques dans le maintien de la santé et la prévention de la maladie.

- La différence entre le diagnostic clinique de la maladie et l'identification des données génétiques de prédisposition à la maladie (la variation génétique n'est pas strictement corrélée à la manifestation de la maladie).
- Le rôle des facteurs comportementaux, sociaux et environnementaux (mode de vie, facteurs socio-économiques, polluants, etc.) qui peuvent modifier ou influencer la génétique dans la manifestation de la maladie.

### *Les compétences*

Le pharmacien doit pouvoir :

- Recueillir des informations génétiques sur l'histoire de la famille du patient.
- Expliquer les concepts basiques de probabilité et de susceptibilité à la maladie et l'influence de la génétique dans les facteurs de maintien de la santé et du développement de la maladie.
- Obtenir des informations crédibles et actuelles sur la génétique, pour soi-même, pour les patients et pour son équipe officinale.

### *L'attitude à adopter*

Le pharmacien doit :

- Rechercher une coordination et une collaboration avec une équipe interdisciplinaire de professionnels de santé.
- Reconnaître les limites de sa propre expertise en génétique.
- Démontrer sa volonté de mettre à jour ses connaissances génétiques à intervalles réguliers.

## b) Sur la découverte et la cible de nouvelles molécules

### *Les connaissances*

Le pharmacien doit :

- Savoir reconnaître les protéines qui influencent la réponse aux médicaments comme les transporteurs, les enzymes métabolisant les médicaments, les cibles protéiques directes des médicaments les protéines de transduction du signal, impliquées dans l'effet pharmacologique.
- Savoir reconnaître les classes de médicaments et les situations cliniques où des tests pharmacogénétiques sont susceptibles d'être utiles cliniquement.
- Comprendre que les tests de pharmacogénétique sont comme tous les autres tests cliniques, qu'ils ne sont pas cent pour cent fiables mais qu'ils peuvent être utilisés avec d'autres informations cliniques.
- Savoir que les tests pharmacogénétiques peuvent également révéler certaines maladies génétiques comme des prédispositions à certaines maladies.
- Reconnaître le potentiel des facteurs comportementaux, sociaux et environnementaux (style de vie, facteurs socioéconomiques, polluants, etc.) qui peuvent modifier ou influencer la génétique dans la manifestation de la maladie.
- Comprendre les avantages physiques et / ou psychosociaux, les limites et les risques de l'information pharmacogénétiques pour les individus, les membres de leur famille et les communautés.
- Connaître les problèmes de réglementation qui peuvent résulter de l'intégration de la pharmacogénétique dans les essais de phase II et III.

- Comprendre les risques, les avantages et les options pour un patient soumis à un test pharmacogénétique.
- Connaître les ressources disponibles ou les services pour aider les patients qui recherchent des informations génétiques.
- Avoir conscience des problèmes éthiques, juridiques et sociaux liés aux tests pharmacogénétiques et à l'enregistrement de l'information génétique (par exemple, sur la vie privée, le potentiel de discrimination génétique en matière de santé assurance et emploi).

### *Les compétences*

Le pharmacien doit pouvoir :

- Évaluer de manière critique l'information obtenue à partir d'essais cliniques pharmacogénétiques et identifier les limites dans la conception de l'étude, la technologie et l'interprétation des données qui influenceront les soins aux patients.
- Identifier les patients dont les tests pharmacogénétiques sont indiqués et préconisés.
- Identifier le test pharmacogénétique le plus approprié pour un patient spécifique, et utiliser efficacement les technologies de l'information, en particulier les bases de données, pour obtenir des informations récentes à propos de la pharmacogénétique.
- Interpréter les résultats des tests pharmacogénétiques et faire des recommandations sur la thérapie pharmaceutique à suivre vis-à-vis des résultats obtenus.

- Identifier les problèmes de pharmacothérapie qui peuvent être liés à la variabilité génétique.
- Identifier les patients qui ont subi des tests pharmacogénétiques dans le passé afin qu'un test ne soit pas répété inutilement.
- Participer à l'éducation thérapeutique professionnelle et publique en matière de pharmacogénétique.
- Fournir des informations appropriées sur les risques potentiels, les avantages et les limites des tests pharmacogénétiques.
- Veiller à ce que les patients qui subissent un test pharmacogénétique aient donné son consentement éclairé.
- Enfin, discuter des coûts des services pharmacologiques, des avantages et des risques potentiels d'utilisation et de discrimination.

## **5. Le pharmacien d'officine et les laboratoires d'analyses médicales**

Le pharmacien d'officine, dans le but d'améliorer la prise en charge pharmacogénétique de ses patients, pourrait collaborer plus étroitement avec des laboratoires d'analyses. Cette collaboration servirait aux deux parties, afin :

- D'améliorer la prise en charge et la demande de soins.
- De fidéliser plus facilement le patient.
- De diminuer les coûts de la sécurité sociale en réduisant le risque d'effets non désirés par une médication non appropriée.

- De sensibiliser le patient et son entourage sur les effets de la pharmacogénétique et lui permettre d'être davantage acteur de sa santé.

Dans le but d'améliorer cette collaboration, des campagnes de sensibilisation, de dépistage et même le développement de tests rapides aux diagnostics pourraient être une solution pour promouvoir la pharmacogénétique à l'officine et dans la société. Actuellement, ces pratiques sont de plus en plus développées dans les pays nord-américains, comme par exemple aux États Unis d'Amérique, avec le laboratoire Genelex, et au Canada, avec le laboratoire Biogeniq (115)(113).

## 6. Perspectives

La connaissance des variants alléliques de la pharmacogénétique a augmenté. Cela porte espoir au développement d'une thérapie préventive individualisée adaptée au contexte génétique du patient. En d'autres termes, les instances internationales américaines et européennes (la FDA, l'EMA et la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP)) ont reconnu la valeur clinique de la pharmacogénétique et ont élaboré des lignes directrices pour l'industrie concernant la demande de données pharmacogénomiques sur les nouveaux médicaments. Ils recommandent maintenant de mettre à jour les RCP des médicaments lorsque des données convaincantes sont présentes. Un meilleur résultat thérapeutique a été associé au choix du traitement et / ou à la modification de la posologie selon les résultats génétiques du patient dans le domaine de l'oncologie, de la médecine cardiovasculaire, de la psychiatrie et de la douleur (19).

En raison du manque d'études signifiant que les tests pharmacogénétiques conduisent à des résultats cliniques améliorés ; l'utilisation de la pharmacogénétique est actuellement limitée à une utilisation de manière rétrospective. Ceci permet d'identifier et d'expliquer les causes de réponses anormales aux traitements (inefficacité ou toxicité) chez les patients. Cette pratique va devoir évoluer dans le futur pour agir de façon prospective et ainsi permettre une meilleure prise en charge en terme de santé et en terme économique (19)(116).

**THÈSE SOUTENUE par M. Élie HENRIOT**

## **CONCLUSIONS**

L'objectif de cette thèse est de démontrer l'importance du développement de la pharmacogénétique en pharmacie et dans le milieu médical en général, mais également comment le pharmacien peut y faire face. Nous avons vu que la pharmacogénétique a une influence non négligeable sur le devenir et l'influence du médicament sur un individu donné. Enfin, que cette discipline touche de nombreuses molécules et cibles pharmacologiques.

La pharmacogénétique peut avoir des conséquences graves lorsqu'un variant allélique, ayant prouvé son impact sur le médicament, n'est pas connu avant l'introduction du médicament.

Il a été démontré que le médicament administré est plus efficace et moins toxique lorsque l'on adopte une stratégie d'ajustement de la dose par la génétique.

Cependant, sachant que les résultats de certaines études sont, à l'heure actuelle, controversés, le besoin de mieux comprendre l'association entre les facteurs génétiques et le traitement demeurent encore nécessaire. Les études bibliographiques suivent de nombreux protocoles. Il faut donc harmoniser celles ci pour obtenir des conclusions plus homogènes. L'effet des facteurs génétiques peut être modulé et mieux appréhendé selon les paramètres de stratification au sein des protocoles de recherches (âge, sexe, groupes de populations, caractéristiques de la maladie, classement en fonction du risque, etc.).

De plus, la majorité des études ne sont pas prospectives et les patients recrutés ne sont pas forcément comparables. Plusieurs études n'analysent qu'un gène à la fois, alors que d'autres n'utilisent des données que d'un petit nombre de patients, ce qui peut créer une augmentation du risque de fausses associations. Des études prospectives bien construites, avec des cohortes de grande taille, sont donc nécessaires afin de confirmer certains résultats. Une approche reposant sur l'haplotype (groupe de polymorphismes, sur un même chromosome, qui sont statistiquement associés) plutôt que sur le génotype, et qui intègre une interaction gène/gène plutôt que l'action d'un seul gène, pourrait fournir une estimation plus complète et plus utile des différences génétiques individuelles.

Pour conclure, les études futures doivent démontrer une balance coût-bénéfice avantageuse pour permettre l'introduction de la pharmacogénétique en routine et l'ouverture au monde de la pharmacie d'officine. Le pharmacien d'officine doit en conséquence avoir toutes ces connaissances en main pour répondre aux enjeux futurs du développement dans ce domaine en France.

**Le Directeur de thèse,**



**Le Président,**



**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

**Dijon, le 12/01/17  
Le Vice-Doyen,**



**Y. ARTUR**

## Bibliographie

1. Dronamraju K. Profiles in genetics: Archibald E. Garrod (1857-1936). *Am J Hum Genet.* juill 1992;51(1):216-9.
2. *Issues in Genomics and Non-Human Genetic Research: 2011 Edition.* ScholarlyEditions; 2012. 978 p.
3. Bondon-Guitton E, Despas F, Becquemont L. Apport de la pharmacogénétique à la pharmacovigilance. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues00405957v71i2S0040595716000226](http://www.em-premium.com/data/revues/00405957v71i2S0040595716000226) [Internet]. 5 avr 2016 [cité 14 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/1052400/resultatrecherche/5>
4. Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics — Ready for Prime Time? *N Engl J Med.* 6 mars 2008;358(10):1061-3.
5. Albertini L, Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Availability of pharmacogenetic and pharmacogenomic information in anticancer drug monographs in France: personalized cancer therapy. *Pharmacogenomics.* mai 2011;12(5):681-91.
6. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 6 févr 2003;348(6):538-49.
7. Définitions pour les biomarqueurs génomiques, la pharmacogénomique, la pharmacogénétique et les catégories pour le codage des échantillons et des données génomiques [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e15-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e15-fra.pdf)
8. Boris. The major nucleotides [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nucleotides.png>
9. Voet D, Voet JG. *Biochimie.* De Boeck Supérieur; 2005. 1612 p.

10. Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 21 oct 2004;431(7011):931-45.
11. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 6 sept 2012;489(7414):57-74.
12. Clusel C. Introduction à la bioinformatique [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/518247/>
13. Réplication de l'ADN – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/replication-de-ladn.html>
14. Lhermitte M, Allorge D, Broly F. Échec thérapeutique : peut-être une affaire de gènes ? [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0003450900640006406](http://www.em-premium.com/data/revues/0003450900640006406) [Internet]. 20 févr 2008 [cité 14 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/87981/resultatrecherche/6>
15. Anti-dépresseurs [Internet]. [www.zebrascrossing.net](http://www.zebrascrossing.net). [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.zebrascrossing.net/t15309-anti-depresseurs>
16. The Genetic Map Of Europe [Internet]. Brilliant Maps. 2015 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur: <http://brilliantmaps.com/the-genetic-map-of-europe/>
17. Excrétion [Internet]. [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/71-excretion>
18. DCEM1\_Pharmacologie\_chapitre\_9\_Pharmacogenetique\_septembre\_2005.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_9\\_Pharmacogenetique\\_septembre\\_2005.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_9_Pharmacogenetique_septembre_2005.pdf)

19. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther.* juin 2013;17(3):165-84.
20. Kuzelova H, Ptacek R, Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(1):4-10.
21. Manoharan A, Shewade DG, Rajkumar RP, Adithan S. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2016;72(10):1215-20.
22. Gvozdic K, Brandl EJ, Taylor DL, Müller DJ. Genetics and personalized medicine in antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5853-78.
23. Bidwell LC, Dew RE, Kollins SH. Alpha-2 Adrenergic Receptors and Attention—Deficit/Hyperactivity Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* oct 2010;12(5):366-73.
24. Hegvik T-A, Jacobsen KK, Fredriksen M, Zayats T, Haavik J. A candidate gene investigation of methylphenidate response in adult attention-deficit/hyperactivity disorder patients: results from a naturalistic study. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2016;123(8):859-65.
25. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem.* oct 2012;45(15):1132-44.
26. Kunzelmann K, Mehta A. CFTR: a hub for kinases and crosstalk of cAMP and Ca<sup>2+</sup>. *FEBS J.* sept 2013;280(18):4417-29.
27. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW, McDonagh EM, Caudle KE, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2014;95(6):592-7.

28. Sun H, Guo S, Chen D, Yang F, Zou Y, Di X, et al. Association of functional COMT Val108/Met polymorphism with smoking cessation in a nicotine replacement therapy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. déc 2012;119(12):1491-8.
29. Corvol J-C, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, Bonnet A-M, Fiévet M-H, Bellanger A, et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol*. janv 2011;69(1):111-8.
30. Zhou S-F, Wang B, Yang L-P, Liu J-P. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev*. mai 2010;42(2):268-354.
31. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2011;90(1):117-25.
32. Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet*. 2013;4:24.
33. Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913-58.
34. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2013;93(5):402-8.
35. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. août 2015;98(2):127-34.

36. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) Guideline for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 16 déc 2016;
37. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot J-S, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* août 2011;90(2):328-32.
38. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2014;96(5):542-8.
39. warfarin [Internet]. PharmGKB. [cité 11 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451906>
40. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (cpic) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 15 févr 2017;
41. Zhou S-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):689-723.
42. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2012;91(2):321-6.
43. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino H, Prows CA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. *Clin Pharmacol Ther.* 21 déc 2016;

44. Shi W-L, Tang H-L, Zhai S-D. Effects of the CYP3A4\*1B Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Adult Renal Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(6):e0127995.
45. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2015;98(1):19-24.
46. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2013;94(6):640-5.
47. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, Popolo A del, Brancaccio V, et al. Coexistence of Factor V Leiden and Factor II A20210 Mutations and Recurrent Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1999;82(6):1583-7.
48. [cité 26 mai 2017]. Disponible sur: [http://www.acmg.net/ACMG/Publications/Practice\\_Guidelines/ACMG/Publications/Practice\\_Guidelines.aspx?hkey=b5e361a3-65b1-40ae-bb3e-4254fce9453a](http://www.acmg.net/ACMG/Publications/Practice_Guidelines/ACMG/Publications/Practice_Guidelines.aspx?hkey=b5e361a3-65b1-40ae-bb3e-4254fce9453a)
49. Relling MV, McDonagh EM, Chang T, Caudle KE, McLeod HL, Haidar CE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther*. août 2014;96(2):169-74.
50. Ademowo OG, Sodeinde O. Certain red cell genetic factors and prevalence of chloroquine-induced pruritus. *Afr J Med Med Sci*. déc 2002;31(4):341-3.
51. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf*. 1 sept 2010;33(9):713-26.

52. Sagone AL, Burton GM. The effect of BCNU and adriamycin on normal and G6PD deficient erythrocytes. *Am J Hematol.* 1979;7(2):97-106.
53. Amitai Y, Bhooma T, Frischer H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency severely restricts the biotransformation of daunorubicin in human erythrocytes. *J Lab Clin Med.* juin 1996;127(6):588-98.
54. Paddock S, Laje G, Charney D, Rush AJ, Wilson AF, Sorant AJM, et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. *Am J Psychiatry.* août 2007;164(8):1181-8.
55. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2014;95(5):499-500.
56. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2016;99(1):36-7.
57. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL, Tran E, Berger R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2013;94(3):324-8.
58. Bani-Fatemi A, Howe AS, Matmari M, Koga A, Zai C, Strauss J, et al. Interaction between Methylation and CpG Single-Nucleotide Polymorphisms in the HTR2A Gene: Association Analysis with Suicide Attempt in Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2016;73(1):10-5.
59. Peters ME, Vaidya V, Drye LT, Devanand DP, Mintzer JE, Pollock BG, et al. Citalopram for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: Genetic Influences. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* mars 2016;29(2):59-64.

60. Pierre T. Les antipsychotiques : Les médicaments psychotropes. Lavoisier; 2013. 266 p.
61. Dong Z-Q, Li X-R, He L, He G, Yu T, Sun X-L. 5-HTR1A and 5-HTR2A genetic polymorphisms and SSRI antidepressant response in depressive Chinese patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1623-9.
62. Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MTM, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon- $\alpha$ -based regimens. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2014;95(2):141-6.
63. Chang K-C, Tseng P-L, Wu Y-Y, Hung H-C, Huang C-M, Lu S-N, et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mai 2015;13(5):1017-24.
64. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA.* 23 oct 2002;288(16):2023-31.
65. Innocenti F, Ratain MJ. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2002;38(5):639-44.
66. Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, Fukuda T, Yokota S, Maekura R, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* mars 2000;4(3):256-61.
67. Leiro-Fernandez V, Valverde D, Vázquez-Gallardo R, Botana-Rial M, Constenla L, Agúndez JA, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 2011;15(10):1403-8.

68. Lv X, Tang S, Xia Y, Zhang Y, Wu S, Yang Z, et al. NAT2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese community population. *Ann Hepatol.* oct 2012;11(5):700-7.
69. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2013;69(5):1091-101.
70. Gonzalez-Fierro A, Vasquez-Bahena D, Taja-Chayeb L, Vidal S, Trejo-Becerril C, Pérez-Cardenas E, et al. Pharmacokinetics of hydralazine, an antihypertensive and DNA-demethylating agent, using controlled-release formulations designed for use in dosing schedules based on the acetylator phenotype. *Int J Clin Pharmacol Ther.* août 2011;49(8):519-24.
71. Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics.* févr 2014;15(2):169-78.
72. Ma J-J, Liu C-G, Li J-H, Cao X-M, Sun S-L, Yao X. Effects of NAT2 polymorphism on SASP pharmacokinetics in Chinese population. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* sept 2009;407(1-2):30-5.
73. Kuhn UD, Anschutz M, Schmücker K, Schug BS, Hippus M, Blume HH. Phenotyping with sulfasalazine - time dependence and relation to NAT2 pharmacogenetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* janv 2010;48(1):1-10.
74. Senagore AJ, Champagne BJ, Dosokey E, Brady J, Steele SR, Reynolds HL, et al. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am J Surg.* mars 2017;213(3):467-72.

75. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav.* août 2014;0:25-33.
76. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology.* oct 2014;121(4):825-34.
77. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2012;92(1):112-7.
78. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui C-H, Yee SW, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2013;93(4):324-5.
79. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2014;77(4):704-14.
80. Goey AKL, Figg WD. UGT genotyping in belinostat dosing. *Pharmacol Res.* mars 2016;105:22-7.
81. Takano M, Yamamoto K, Tabata T, Minegishi Y, Yokoyama T, Hirata E, et al. Impact of UGT1A1 genotype upon toxicities of combination with low-dose irinotecan plus platinum. *Asia Pac J Clin Oncol.* juin 2016;12(2):115-24.
82. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2016;99(4):363-9.

83. Inoue K, Miura M, Satoh S, Kagaya H, Saito M, Habuchi T, et al. Influence of UGT1A7 and UGT1A9 intronic I399 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Ther Drug Monit.* juin 2007;29(3):299-304.
84. VKORC1 [Internet]. PharmGKB. [cité 30 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA133787052>
85. Montes Díaz R, Nantes O, Molina E, Zozaya J, Hermida J. [Genetic predisposition to bleeding during oral anticoagulants treatment]. *An Sist Sanit Navar.* déc 2008;31(3):247-57.
86. Luo Z, Li X, Zhu M, Tang J, Li Z, Zhou X, et al. Identification of novel variants associated with warfarin stable dosage by use of a two-stage extreme phenotype strategy. *J Thromb Haemost JTH.* janv 2017;15(1):28-37.
87. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2012;91(4):734-8.
88. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2013;93(2):153-8.
89. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 20 déc 2016;

90. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui C-H, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2011;89(3):387-91.
91. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, et al. Recommendations for HLA-B\*15:02 and HLA-A\*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia.* avr 2014;55(4):496-506.
92. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot J-S, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2013;94(3):317-23.
93. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2014;95(4):376-82.
94. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2011;89(5):662-73.
95. Gagné J-F, Montminy V, Belanger P, Journault K, Gaucher G, Guillemette C. Common human UGT1A polymorphisms and the altered metabolism of irinotecan active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38). *Mol Pharmacol.* sept 2002;62(3):608-17.
96. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics.* mai 2008;9(5):539-49.

97. Lankisch TO, Schulz C, Zwingers T, Erichsen TJ, Manns MP, Heinemann V, et al. Gilbert's Syndrome and irinotecan toxicity: combination with UDP-glucuronosyltransferase 1A7 variants increases risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mars 2008;17(3):695-701.
98. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2014;96(4):423-8.
99. Barrière J, Formento J-L, Milano G, Ferrero J-M. [CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen: therapeutic perspectives in the management of hormonodependent breast cancer patients]. *Bull Cancer (Paris).* mars 2010;97(3):311-20.
100. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2011;90(4):625-9.
101. Haga SB, Mills R, Moaddeb J, Allen Lapointe N, Cho A, Ginsburg GS. Patient experiences with pharmacogenetic testing in a primary care setting. *Pharmacogenomics.* 20 sept 2016;17(15):1629-36.
102. Reiss SM, American Pharmacists Association. Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management. *J Am Pharm Assoc JAPhA.* déc 2011;51(6):e64-74.
103. Genes-Drugs [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>
104. The Pharmacogenomics Knowledge Base [Internet]. PharmGKB. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org>

105. CSPT [Internet]. CSPT. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <https://pharmacologycanada.org/>
106. Research C for DE and. Genomics - Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
107. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety [Internet]. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <http://cpnds.ubc.ca/>
108. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=Pharmacog%C3%A9n%C3%A9tique&ok=Valider](http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=Pharmacog%C3%A9n%C3%A9tique&ok=Valider)
109. European Medicines Agency - - Removed System.out for Google [Internet]. [cité 31 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=pharmacogenetic&btnG=Search&mid=>
110. Haga SB, Moaddeb J. Proposal for a pharmacogenetics certificate program for pharmacists. *Pharmacogenomics*. 29 mars 2016;17(6):535-9.
111. Haga SB, Mills R, Moaddeb J. Evaluation of a pharmacogenetic educational toolkit for community pharmacists. *Pharmacogenomics*. 17 août 2016;17(14):1491-502.
112. Haga SB, Mills R. A review of consent practices and perspectives for pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 17 août 2016;17(14):1595-605.
113. Combustible. Test d'ADN et conseils génétiques [Internet]. BiogeniQ. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <https://biogeniq.ca/>

114. AACP - Pharmacists Help People Live Healthier, Better Lives. [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.aacp.org/Pages/Default.aspx>
115. Genelex [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://genelex.com/>
116. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *Br J Clin Pharmacol.* août 2002;54(2):221-30.

TITRE DE LA THÈSE : **LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE : CONTEXTE ET  
RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

**AUTEUR** : Élie HENRIOT

**RÉSUMÉ**

De nombreuses anomalies génétiques ont été identifiées au cours des cinquante dernières années. Elles ont pour conséquences des variations d'expression et/ou d'activité des protéines impliquées dans la réponse à un médicament. La pharmacogénétique étudie les mécanismes moléculaires à l'origine des variations interindividuelles de réponse aux médicaments. Elle a pour objectif principal le développement de tests simples et peu coûteux, afin d'identifier les individus à risque de présenter des anomalies de réponse aux médicaments.

À ce titre, elle se révèle être une discipline prometteuse dans la pratique quotidienne de la médecine et de la pharmacie. Elle offre la possibilité aux cliniciens d'adapter les traitements médicamenteux et leurs posologies, en fonction du statut génétique des patients. Cette perspective d'individualisation des traitements médicamenteux représente un espoir d'amélioration de l'efficacité des médicaments et de diminution des effets indésirables sévères. Mais aussi d'économie de santé, en réduisant par exemple l'incidence des hospitalisations liées à des accidents médicamenteux.

En revanche, pour que la pharmacogénétique passe du statut de discipline purement scientifique à celui de discipline appliquée à la médecine et à la pharmacie, un certain nombre de travaux reste à faire. Le pharmacien du fait de ses connaissances sur le médicament est un acteur majeur pour le développement de la pharmacogénétique. Il a la maîtrise sur la pharmacocinétique et sur la pharmacodynamie des molécules médicamenteuses mais aussi un contact privilégié avec le patient.

Cette thèse va chercher à définir et à montrer l'impact de la pharmacogénétique, en proposant des recommandations au pharmacien d'officine.

**MOTS-CLÉS** : Pharmacogénétique, Variant allélique, Effet, Métaboliseur, Médicaments, Réponse, Dosage, Risque, Pharmacien, Officine