



La médecine personnalisée frappe à votre porte

Véronique Michaud et Jacques Turgeon

M. Saint-Laurent reçoit de la warfarine (7,5 mg, 1 f.p.j.) en raison de sa fibrillation auriculaire traitée selon une approche de maîtrise de la réponse ventriculaire. Il vient vous voir, car il a découvert dans Internet que la Food and Drug Administration (FDA) recommande, depuis août 2007, de surveiller les concentrations de warfarine à l'aide de tests génétiques. Quelle est donc votre approche en ce qui a trait à son traitement ?

LE 16 AOÛT 2007, la FDA américaine a émis un avis de publication immédiat pour approuver une modification à la monographie de la warfarine indiquant aux professionnels de la santé que l'utilisation de tests génétiques pourrait les aider à mieux prédire les doses initiales de warfarine¹. Ce communiqué indique, en outre que l'utilisation de ces tests pourrait permettre d'optimiser la prise de warfarine et de diminuer les risques de saignement chez leurs patients. Enfin, la FDA justifie cette décision en indiquant que de récentes études scientifiques ont montré que la variabilité interindividuelle observée dans la réponse à la warfarine pouvait s'expliquer par des différences génétiques¹.

Qu'est-ce que la médecine personnalisée ?

L'idée que chaque personne possède un bagage génétique qui lui est propre et qui peut dicter sa réponse aux médicaments (pharmacogénétique) a pris naissance à la fin du XIX^e siècle, entre autres sous l'influence de Sir William Osler : « Si ce n'était de la grande varia-

bilité entre les personnes, la médecine pourrait tout aussi bien être une science et non un art². » (Voir l'*encadré* pour les définitions de tous les termes sur ce sujet.) Déjà, à cette époque, plusieurs cliniciens remarquaient que des réponses paradoxales étaient observées lorsque des traitements de phytothérapie étaient utilisés chez certains patients. Au milieu des années 1950, les principes de pharmacogénétique furent plus finement décrits grâce aux travaux du D^r Werner Kalow, de Toronto, qui s'intéressait à la variabilité interindividuelle dans le métabolisme des médicaments³.

Le **Projet Génome Humain** visait à séquencer tout l'ADN du génome humain. Son achèvement a été annoncé en avril 2003. Le génome humain est l'ensemble de l'information génétique portée par l'ADN sur nos 23 paires de chromosomes. Il contient l'ensemble du patrimoine génétique de l'humanité, dont celui de nos 20 000 gènes. Cette entreprise de grande ampleur est le résultat d'une coopération scientifique internationale qui s'est étalée sur près de quinze ans⁴. Depuis la fin du projet, différentes techniques permettent d'avoir accès directement aux informations du génome, de telle sorte que le terme **pharmacogénomique** est privilégié par rapport à **pharmacogénétique**. En utilisant ces techniques, il est ainsi possible de déterminer la capacité de chacun à absorber, à distribuer, à métaboliser ou à éliminer un médicament ou de mieux comprendre les variabilités dans la réponse en ayant repéré

M^{me} Véronique Michaud, pharmacienne, est étudiante au doctorat à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). M. Jacques Turgeon, pharmacien, est professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et directeur du CRCHUM.

Un génotype est une mesure tout à fait appropriée pour déterminer la prédisposition à certaines maladies. Par ailleurs, la mesure d'un phénotype permet souvent d'expliquer la réponse à un médicament.

Repère

Encadré

Définitions^{11,12}

Allèle :

Sur un emplacement donné d'un chromosome (locus), un gène peut exister sous différentes versions appelées « allèles ». Les différences entre les allèles d'un même gène portent sur les variations de la séquence nucléique.

Génotype :

Le génotype est constitué de l'ensemble des caractères héréditaires propres à une personne. La combinaison des deux gènes de deux allèles situés face à face sur les deux chromosomes homologues s'appelle génotype.

Médecine génétique :

Branche de la médecine traitant de l'étude, du diagnostic et du traitement des maladies d'origine génétique, dont les maladies héréditaires, et de la part qui revient à l'hérédité dans les malformations congénitales.

Médecine génomique :

Branche de la médecine qui s'occupe des problèmes propres au génome et qui a pris naissance avec le lancement du Projet Génome Humain, programme fédérateur de cette nouvelle science.

Pharmacocinétique :

Étude du devenir du médicament dans l'organisme qui permet de décrire la relation entre la dose administrée et les concentrations observées. La pharmacocinétique peut aussi se décrire comme l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament.

Pharmacodynamie :

Étude de l'effet du médicament dans l'organisme qui permet de décrire la relation entre la concentration au point d'action et la réponse observée. La pharmacodynamie peut aussi se décrire comme l'étude de l'influence du médicament sur l'organisme.

Pharmacogénomique :

Étude des facteurs génétiques qui établissent la façon dont une personne réagira à un médicament. Le terme provient des mots « pharmacologie » et « génomique » et se trouve donc à la croisée des chemins des produits pharmaceutiques et de la génétique.

Phénotype :

Manifestation apparente, dans un environnement donné, de la constitution du génome sous la forme d'un trait anatomique ou physiologique polymorphique, d'un syndrome clinique, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final d'expression d'un gène. L'existence de gènes dominants et récessifs explique qu'à un même phénotype correspondent des génotypes différents. Ainsi, pour un même génotype, on peut observer différents phénotypes.

les mutations spécifiques sur un gène codant pour une protéine distinctive et responsable de l'état pathologique de la personne.

Est-ce que les outils de génotypage sont à notre portée ?

La réponse à cette question est simple. Techniquement, depuis juillet 2003, une biopuce permettant de faire des analyses génétiques rapides pour certaines isoenzymes du cytochrome P450 est offerte sur le marché. En effet, Roche a mis au point la *First Gene Chip Available For Personalised Medicine*, une biopuce qui permet de détecter des mutations dans les gènes codant pour les isoenzymes CYP2D6 et CYP2C19 du cytochrome P450, en cause dans le métabolisme de plusieurs médicaments. À l'annonce du lancement de cette biopuce, Roche indiquait clairement qu'il était temps que les médecins et les professionnels de la santé évoluent vers un mode d'administration des médicaments plus personnalisé : « Plusieurs facteurs font en sorte que les médecins doivent délaisser les méthodes universelles dans la prescription des médicaments »⁵.

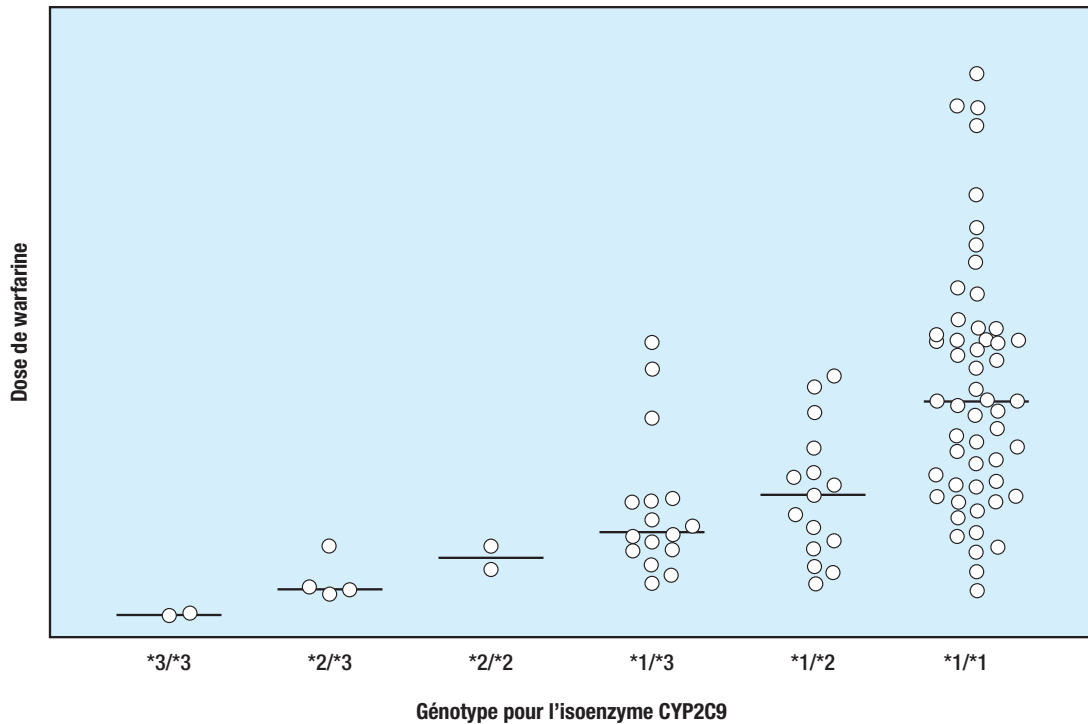
Ces outils sont-ils applicables à ma réalité clinique quotidienne ?

Des améliorations significatives de la réponse aux médicaments peuvent être associées à l'utilisation de tests génétiques permettant de mieux caractériser la présence ou non de protéines ou de facteurs génétiques responsables de l'état pathologique d'un patient. Les analyses quotidiennes effectuées en vue de guider un traitement adjuvant du cancer du sein par le trastuzumab (Herceptin) en sont probablement le meilleur exemple. Il est ainsi connu que la survie des patientes est bien meilleure si l'Herceptin est administré à celles qui présentent des tumeurs qui expriment des antigènes HER2 à leur surface⁶.

Dans l'exemple sur la warfarine qui nous concerne, la réalité est tout autre cependant. Il est vrai que plusieurs sites Internet annoncent les bienfaits potentiels d'un génotypage pour l'isoenzyme CYP2C9 et pour l'enzyme VKORC1 (gène codant pour la vitamine K époxyde réductase, la cible de la warfarine) afin de prédire la dose de warfarine à donner à un patient. (Pour voir un exemple, le lecteur peut consulter le site Internet www.healthanddna.com/warfarin.html). **Cependant, l'information obtenue entraînera de la confusion**

Figure

Variation de la dose de warfarine en fonction du génotype pour l'isoenzyme CYP2C9



Adapté de : Scordo MG, Pengo V, Spina E et coll. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 72 (6) : 702-10.

dans la très grande majorité des cas et ne sera utile que chez de 4 % à 7 % des patients.

Il importe au clinicien de bien comprendre le pourquoi de cette situation. Voici donc une explication simple. Il faut bien comprendre la différence entre l'information contenue au niveau d'un gène (**génotype**) permettant d'extrapoler la fonctionnalité possible d'une protéine et l'activité réelle de cette protéine (**phénotype**). Par exemple, si on détermine à l'aide de l'ADN d'un patient son génotype pour la couleur de ses cheveux, il est possible d'obtenir un génotype qui prédit des cheveux noirs. Cependant, le patient qui se trouve devant vous peut, dans les faits, avoir les cheveux blancs (modulation de l'expression de certaines protéines avec l'âge) ou blonds (influence

de l'environnement sur un gène ou sur une protéine, en l'occurrence utilisation de teinture à cheveux). Il y a donc une discordance entre le génotype du patient et son phénotype.

La situation est tout à fait semblable lorsque vient le temps de prédire l'effet d'un médicament. Dans notre exemple, il est vrai que les concentrations de warfarine sont modulées par l'activité de l'isoenzyme CYP2C9 selon les génotypes présents dans la population. Un patient ayant deux allèles mutés codant pour une protéine déficiente ne pourra métaboliser la warfarine et, pour la même dose, en aura donc des concentrations plus élevées, ce qui entraînera un effet plus grand. À l'inverse, si un patient possède deux allèles fonctionnels et un génotype qui prédit une grande activité de

Depuis juillet 2003, une biopuce permet de faire des analyses génétiques rapides pour certaines isoenzymes du cytochrome P450.

Repère

l'isoenzyme CYP2C9, on peut déduire qu'il métaboliserait fortement la warfarine, aura de faibles concentrations de cette dernière et un effet peu important⁷ (figure). Le génotype de l'isoenzyme CYP2C9 de ce patient prédit qu'il aura besoin de grandes doses pour maintenir son RIN entre 2 et 3. Cliniquement, la situation peut toutefois être tout autre. En effet, un grand nombre de patients ayant des allèles fonctionnels de l'isoenzyme CYP2C9 peuvent recevoir en même temps d'autres médicaments qui inhibent cette enzyme. Il y a donc discordance entre le génotype (haute activité en CYP2C9) et le phénotype (inhibition de l'isoenzyme CYP2C9). Une analyse avec l'Ampli-Chip prédit qu'une grande dose de warfarine serait nécessaire alors qu'en réalité le patient aura besoin d'une petite dose tant et aussi longtemps qu'il prendra conjointement des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP2C9 et le métabolisme de la warfarine.

De la même façon, le groupe de Rieder a découvert que des variations dans l'enzyme qui représente la cible de la warfarine, soit la vitamine K époxyde réductase (VKORC1), pourraient aussi expliquer une fraction de la variabilité interindividuelle dans la dose de warfarine à administrer aux patients⁸. À nouveau, plusieurs études ont révélé une relation entre le génotype de la VKORC1 et l'effet de la warfarine. Cependant, si vous modifiez la teneur en vitamine K de l'alimentation de votre patient, il se produira une discordance entre le génotype et l'effet de la warfarine. Ainsi, tout comme pour le génotype de la couleur des cheveux, il se produira une discordance entre le génotype et le phénotype de l'isoenzyme CYP2C9 et de la VKOR, ce que l'on observe régulièrement en clinique.

En bref, le problème avec ces mesures réside dans le fait que plusieurs études qui ont permis d'établir la relation entre les génotypes de l'isoenzyme CYP2C9 et de la VKORC1 et la dose de warfarine à administrer aux patients ont été effectuées chez des sujets volontaires sains ou chez des patients qui ne recevaient aucun médicament pouvant interférer avec la pharmacocinétique de la warfarine. Cette situation, bien

qu'idéale pour des études mécanistiques, ne reflète en rien la réalité clinique observée chez des patients recevant un traitement anticoagulant par la warfarine. De fait, notre groupe de recherche a repris ces notions et évalué la valeur des mesures génotypiques pour l'isoenzyme CYP2C9 et l'enzyme VKORC1 chez des patients commençant un traitement par la warfarine et recevant en moyenne onze médicaments par jour⁹. Aucune exclusion pour la prise concomitante de médicaments n'était appliquée tant que la prise restait stable durant toute l'étude, soit quatorze jours. Nos résultats ont clairement indiqué que des mesures phénotypiques, comme le ratio métabolique du losartan, une mesure des concentrations sanguines de la warfarine ou la mesure du RIN au jour 4, étaient les principaux déterminants de la dose de warfarine à administrer. Les génotypes des patients pour l'isoenzyme CYP2C9 ou la VKORC1, seuls ou combinés, ne représentaient qu'une faible fraction de la variance observée. En clair, indépendamment du protocole posologique de la warfarine et du régime thérapeutique concomitant, la mesure du RIN au jour 4 demeure le marqueur phénotypique principal pour déterminer la dose de warfarine requise pour un patient. La détermination d'un génotype pour l'isoenzyme CYP2C9 ou la VKORC1 n'ajoute que très peu à l'explication de cette variance en présence d'une polythérapie médicamenteuse.

Retour sur le cas clinique

M. Saint-Laurent a donc trouvé une information appropriée, car il est vrai que la détermination de certains génotypes peut permettre de prédire la dose de warfarine à utiliser. Le contexte clinique d'une polypharmacie, des modulations du régime alimentaire et plusieurs facteurs physiopathologiques et environnementaux font en sorte qu'un tel test génétique n'est utile que chez de 4 % à 7 % des patients. Aujourd'hui, mieux vaut donc conserver la méthode de prescription empirique et mesurer un phénotype, en l'occurrence le RIN, au jour 4 du traitement, pour ajuster la dose dont le patient a besoin. Des études prospectives sont d'ailleurs en cours

Indépendamment du protocole posologique de la warfarine et du régime thérapeutique concomitant, la mesure du RIN au jour 4 demeure le marqueur phénotypique principal pour déterminer la dose de warfarine requise pour un patient.

Repère

pour comparer ces différentes approches dans un véritable contexte clinique.

LES MOYENS TECHNIQUES permettant d'établir rapidement le génotype des patients pour les isoenzymes du cytochrome P450 ou certaines protéines d'intérêt clinique sont offerts sur le marché. Les résultats qu'ils procurent sont fiables, mais demeurent difficiles à interpréter dans le contexte où la prise concomitante de plusieurs médicaments change la relation entre le phénotype et le génotype, c'est-à-dire entre l'activité du médicament observée et celle qui est prédite si seul le génotype est pris en compte. Susan B. Shurin et Elisabeth G. Nabel concluaient récemment, dans un éditorial du *New England Journal of Medicine*¹⁰ intitulé : « Pharmacogenomics – Ready for Prime Time? », que nous sommes encore loin du jour où le patient viendrait en consultation avec une biopuce qui contiendrait son dossier de santé électronique et une carte d'assurance pour le médecin afin de recevoir sa dose de médecine personnalisée.

Certains succès thérapeutiques sont associés à des déterminations génotypiques tandis que certaines réactions paradoxales sont aussi expliquées par la mutation d'enzymes comme celles du cytochrome P450. Bien que ces informations soient extrêmement utiles pour les patients touchés, l'application des connaissances génomiques à l'ensemble de la population ne sera pas appropriée tant et aussi longtemps que l'interprétation de cette information ne pourra être maîtrisée et mise en contexte dans la situation clinique réelle du patient en fonction de sa maladie, de son mode de vie, de ses habitudes alimentaires et des autres médicaments qu'il prend. ☞

Date de réception : 3 juillet 2008

Date d'acceptation : 7 août 2008

Mots clés : pharmacogénétique, warfarine, médecine personnalisée, CYP2C9, VKORC1.

Les auteurs participent à la mise au point de l'outil de surveillance des interactions médicamenteuses Intermed-rx.ca.

Bibliographie

1. US Food and Drug Administration. Communiqué de presse : FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing

Summary

Personalized medicine at our door. Intersubject variability towards drug action is a real phenomenon often associated with treatment failure, drug withdrawal and poor compliance due to drug-related side effects. Are the new knowledge in pharmacogenomics and development of new genetic tests the ultimate answers to these problems? Unfortunately, not yet! The predictive value of a genetic test must be adapted to the real clinical situation, since response is modulated by factors such as the concomitant administration of other drugs, diet, physiopathological and environmental factors. Use of phenotype measures remains the preferable approach to evaluate drug response and predict drug dose regimen.

Keywords: pharmacogenetics, warfarin, personalized medicine, CYP2C9, VKOR1

- Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients.* Site Internet : www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01684.html (Date de consultation : juin 2008).
2. Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ; 81 (3) : 311-5.
 3. Kalow W. *Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs.* Philadelphie : Saunders ; 1962.
 4. Wikipedia. Projet Génome Humain. Site Internet : http://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_g%C3%A9nome_humain (Date de consultation : juin 2008).
 5. Individualize drug dosing based on metabolic profiling with the Ampli-Chip CYP450 test. *Roche Diagnostics Corporation.* Site Internet : www.amplichip.us (Date de consultation : juin 2008).
 6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et coll. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 (11) : 783-92.
 7. Scordo MG, Pengo V, Spina E et coll. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 72 (6) : 702-10.
 8. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et coll. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005 ; 352 (22) : 2285-93.
 9. Michaud V, Vanier MC, Brouillette D et coll. Combination of phenotype assessments and CYP2C9-VKORC1 polymorphisms in the determination of warfarin dose requirements in heavily medicated patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 83 (5) : 740-8.
 10. Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics – Ready for prime time? *N Engl J Med* 2008 ; 358 (10) : 1061-3.
 11. Lefebvre J. *Polymorphisme génétique et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs.* (Thèse) Québec : Université Laval ; 2008 p. 188.
 12. Wikipedia. Site Internet : <http://fr.wikipedia.org> (Date de consultation : juin 2008).

Site Internet utile

- Génome Québec : www.genomequebec.com