

# Stratification pharmacogénétique :

## Prévenir les réactions indésirables aux médicaments et déterminer le médicament le plus efficace

La pharmacogénétique, c'est-à-dire la relation entre la variation génétique et la variabilité de la réponse aux médicaments d'une personne à l'autre, offre la possibilité de personnaliser la médication en fonction de la constitution génétique.

La posologie basée sur la pharmacogénétique est en train de devenir la norme de soins en oncologie et est de plus en plus acceptée pour caractériser l'efficacité thérapeutique et prévenir les réactions indésirables aux médicaments, et ce, pour de nombreux médicaments.

Des organismes de réglementation tels que la FDA aux États-Unis et des associations professionnelles américaines, le **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium** (CPIC) et le groupe de travail néerlandais sur la pharmacogénétique (DPWG) publient des lignes directrices sur les variations génétiques et la réponse aux médicaments, mettant l'accent sur la pertinence clinique et l'applicabilité, permettant ainsi de traduire les résultats des tests génétiques en décisions de prescription concrètes pour des médicaments précis.

Une enquête récente sur l'hospitalisation liée aux réactions indésirables a conclu que 30 % de ces

réactions étaient causées par au moins un médicament visé par les lignes directrices de pharmacogénétique, ce qui suggère que de nombreuses réactions indésirables aux médicaments auraient pu être prédites par un test de pharmacogénétique<sup>1</sup>.

Le modèle décisionnel visant à évaluer le rapport coût-efficacité d'un seul test de pharmacogénétique afin de prévenir les réactions indésirables pour la durée de vie du patient a révélé :

Pour chaque 1000 personnes de 40 ans testées, la pharmacogénétique peut prévenir, au cours d'une vie, les événements probables suivants liés aux réactions indésirables : 95 visites dans les services d'urgence ou cliniques de consultation externes, 6 hospitalisations et 3 décès<sup>2</sup>.

Par conséquent, les résultats de la pharmacogénétique devraient idéalement être accessibles de manière préventive avant de prescrire des médicaments à haut risque visés par des lignes directrices de pharmacogénétique, conformément à la vision selon laquelle la variation génétique du patient doit être considérée comme une caractéristique inhérente<sup>3</sup>, tout comme l'âge, le poids, l'activité fonctionnelle rénale et les allergies.

**CODÉINE** – Un métaboliseur ultrarapide pour l'enzyme CYP2D6 peut souffrir d'une dépression respiratoire menaçante pour sa vie

**CLOPIDOGREL** – Les métaboliseurs lents pour l'enzyme CYP2C19 présentent une altération de leur capacité à activer le médicament, ce qui en réduit l'efficacité thérapeutique.

**WARFARINE** – Les variations de la CYP2C9 et du VKORC1 influent sur la posologie permettant d'obtenir un RIN dans la plage thérapeutique.

**ISRS et IRSN** – La posologie basée sur la pharmacogénétique aide à déterminer les médicaments ayant des effets secondaires tolérables, en particulier chez les patients dont les multiples traitements antérieurs ont échoué.

**IPP** – Les métaboliseurs rapides pour la CYP2C19 présentent une concentration plasmatique réduite du médicament, reflétant une efficacité thérapeutique réduite.

**ABACAVIR, CARBAMAZÉPINE, ALLOPURINOL** – Le génotypage prospectif des variantes de l'antigène HLA peut prévenir l'hypersensibilité et les réactions indésirables.

**FLUOROURACILE** – Le génotypage prospectif pour le dépistage d'un déficit en DPD (gène DPYD) a permis une baisse de l'incidence de toxicités graves (73 % dans les contrôles historiques versus 28 % dans la cohorte guidée par le génotype).

1. Chan SL et al., *Br J Clin Pharmacol* (2016) 82:1636–1646

2. Alagoz O et al., *Pharmacogenomics* (2016) 16:129–136

3. Hamburg MA, Collins FS, *N Engl J Med* (2010) 363:301–304