



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PHARMACOGÉNÉTIQUE

# Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx)

Nicolas Picard<sup>a,\*</sup>, Jean-Christophe Boyer<sup>b</sup>,  
Marie-Christine Etienne-Grimaldi<sup>c</sup>,  
Chantal Barin-Le Guellec<sup>d</sup>, Fabienne Thomas<sup>e</sup>,  
Marie-Anne Loriot<sup>f</sup>, le Réseau national de  
pharmacogénétique (RNPGx)

<sup>a</sup> Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, centre de biologie et de recherche en santé, CHU de Limoges, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, France

<sup>b</sup> Laboratoire de biochimie, unité de toxicologie et plateforme de génétique moléculaire des cancers, CHU Carémeau, 30900 Nîmes, France

<sup>c</sup> Laboratoire d'oncopharmacologie, centre Antoine-Lacassagne, 06189 Nice, France

<sup>d</sup> Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, CHU Bretonneau, 37044 Tours, France

<sup>e</sup> Institut universitaire du cancer Toulouse, Oncopole, laboratoire de biologie médicale oncologique, secteur pharmacologie, 31059 Toulouse, France

<sup>f</sup> Laboratoire de biochimie, pharmacogénétique et oncologie moléculaire, hôpital européen Georges-Pompidou, 75908 Paris, France

Reçu le 5 juillet 2016 ; accepté le 2 septembre 2016

Disponible sur Internet le 3 janvier 2017

### MOTS CLÉS

Recommandations ;  
Niveau de preuve ;  
Biologie clinique

**Résumé** Plus de 50 laboratoires de biologie médicale ont développé une activité spécialisée de pharmacogénétique en France. Le recours à ces tests demeure encore restreint à un nombre limité d'indications visant à prévenir un risque d'effet indésirable médicamenteux grave, décider de la prise en charge thérapeutique la plus adaptée ou encore ajuster la posologie d'un médicament donné. En effet, une très faible proportion de ces tests fait l'objet d'une mention dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments concernés et les éléments fournis, le cas échéant, sont en général insuffisants pour juger de la nature du test à

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.picard@unilim.fr (N. Picard).

réaliser et de son utilité. Cet article discute des éléments à prendre en compte pour apprécier la performance et l'utilité clinique de la pharmacogénétique, conduisant ainsi à proposer au nom du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx), 3 niveaux de recommandations pour la réalisation des tests : indispensable, conseillé et éventuellement utile.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Abréviations

5-FU	5-fluorouracile
ADN	acide désoxyribonucléique
CHU	centre hospitalier universitaire
COFRAC	Comité français d'accréditation
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
DPYD	dihydropyrimidine déshydrogénase
GPCO-Unicancer	Groupe de pharmacologie clinique oncologique
NGS	approches de séquençages dites de nouvelle génération
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RNPGx	Réseau national de pharmacogénétique
TPMT	thiopurine méthyltransférase
UGT	UDP-glucuronosyl-transférase

## Introduction

La pharmacogénétique est désormais bien implantée dans les centres hospitaliers universitaires ou anticancéreux et dans certains laboratoires privés de grande importance. En France, selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine, 53 laboratoires ont déclaré une activité de pharmacogénétique en 2014 (oncologie moléculaire mise à part) contre 31 en 2010. En termes de volume, 16 663 patients ont été testés en 2014, correspondant à 19 596 analyses de pharmacogénétique (contre 10 800 en 2010), soit 4 % du nombre total d'exams de génétique constitutionnelle, toutes indications confondues, déclarés à l'Agence de la biomédecine. Toujours d'après ce rapport, il est intéressant de constater que 98 % des exams concernaient seulement 8 indications (correspondant à 8 médicaments ou classes médicamenteuses) ([Tableau 1](#)). Certaines de ces indications font l'objet d'une mention (plus ou moins précise) dans diverses rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concerné ([Tableau 1](#)). C'est en particulier le cas pour le 5-fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue orale la capécitabine (analyse du gène de la dihydropyrimidine déshydrogénase [DPYD]) et pour l'abacavir (recherche de l'allèle HLA-B57\*01), qui représentaient en 2014 la moitié du nombre total d'exams pharmacogénétiques déclarés à l'Agence. Il faut toutefois noter que le volume des analyses pharmacogénétiques reste très faible par rapport aux volumes de prescription des médicaments concernés, que ce soit pour les fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine), l'abacavir et a fortiori

pour les autres médicaments. Plusieurs éléments peuvent l'expliquer. Le premier obstacle, qui est en passe d'être résolu par l'inscription de certaines de ces analyses sur la liste complémentaire d'actes de biologie médicale à compter de 2016, est l'absence de prise en charge financière des analyses. Le second est que la disponibilité de ces tests est généralement restreinte aux laboratoires des centres spécialisés (centres hospitaliers universitaires [CHU] ou centres de lutte contre le cancer), bien que ceux-ci puissent pourtant prendre en charge des demandes d'examen provenant de l'extérieur. En dehors de ces obstacles financiers et organisationnels, l'imprécision du libellé des RCP ([Tableau 1](#)), l'absence de consensus officiel en faveur de la réalisation des tests ou de recommandations cliniques ou biologiques permettant d'aider à l'interprétation des résultats sont également des facteurs limitants.

Dans ce contexte, l'objectif de cet article est de discuter des éléments permettant d'évaluer la performance et l'utilité d'un test pharmacogénétique qui constituent des prérequis nécessaires pour établir le niveau de recommandations en faveur de son utilisation.

## Performance des tests de pharmacogénétique

Le niveau de performance d'un test biologique est à distinguer des niveaux de preuve scientifique et clinique associés à ce test. Il est par ailleurs important de dissocier les notions de performances analytique et diagnostique des tests, en particulier concernant la pharmacogénétique.

### Performances analytiques

Le Comité français d'accréditation (COFRAC) évalue en toute indépendance les laboratoires de biologie médicale et vérifie, en particulier, le respect des exigences de la norme (NF EN ISO 15189) pour la validation des tests de biologie. L'étude des performances analytiques (sensibilité, spécificité, reproductibilité) d'un test est un préalable systématique et réglementaire avant que celui-ci puisse être proposé au prescripteur. Cette réglementation s'applique bien entendu aux tests pharmacogénétiques. Pour être validé, un test doit permettre une lecture de séquence génétique sans ambiguïté. La sensibilité analytique visée est donc de 100 %. Elle est vérifiée durant la mise au point de la méthode par comparaison des résultats à ceux obtenus indépendamment à l'aide d'une méthode dite de référence, le plus souvent un séquençage direct de la région à étudier.

**Tableau 1** Description des 10 principales indications des tests pharmacogénétiques en France selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de biomédecine 2014, pourcentage de l'activité annuelle globale de chaque indication, existence éventuelle de mentions dans le résumé des caractéristiques du produit (source RCP Vidal 2016).

Référence et libellé de l'indication (ORPHANET)	Volume d'activité (% du volume annuel global)	Rubrique(s) du RCP portant la mention dans le RCP et extrait(s)
ORPHA240841 : toxicité de l'abacavir	34,3	Indication : « avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 »
ORPHA240839 : toxicité des dérivés du 5-fluorouracile	17,3	Capécitabine : contre-indication : « chez les patients présentant une absence complète d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) » 5-FU : mises en garde et précautions d'emploi : « la survenue rare d'accident toxique aigu très sévère (stomatite, diarrhée, neutropénie, encéphalopathie), survenant à la première administration de 5-FU, doit faire évoquer un déficit de l'activité dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme participant au catabolisme du 5-FU. »
ORPHA284102 : réponse au traitement antiviral dans l'hépatite C	11,3	Aucune mention relative au polymorphisme de l'interleukine 28B (IL28B)
ORPHA413687 : surdosage ou adaptation de dose de l'azathioprine ou 6-mercaptopurine	10,7	Azathioprine : mises en garde et précautions d'emploi : « dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine. » Effets indésirables : « ces effets [affections hématologiques et du système lymphatique] peuvent être rapportés plus particulièrement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, c'est-à-dire en cas de déficit génétique en thiopurine méthyltransférase » 6-mercaptopurine : mises en garde et précautions d'emploi : « une sensibilité particulière, se manifestant par une cytopénie plus profonde et plus prolongée, peut être révélatrice d'une activité incomplète (environ 10 % des sujets caucasiens) ou quasi inexistante (environ 1 patient sur 300) de la thiopurine méthyltransférase. Ce déficit peut être confirmé par l'étude de la thiopurine méthyltransférase. » ; pharmacodynamie : « lorsque la TPMT est peu ou pas active, en raison d'une mutation du gène, une plus grande quantité de 6-TGN est formée et le patient est exposé à un risque accru de toxicité. »

Tableau 1 (Suite)

Référence et libellé de l'indication (ORPHANET)	Volume d'activité (% du volume annuel global)	Rubrique(s) du RCP portant la mention dans le RCP et extrait(s)
ORPHA240885 : toxicité de l'irinotécan	9,1	<p>Pharmacodynamie : « l'une des variations spécifiques du gène UGT1A1 inclut un polymorphisme dans la région promotrice connue sous le nom de variant UGT1A1*28. Ce variant et d'autres déficiences congénitales dans l'expression de l'UGT1A1 (telles que la maladie de Crigler-Najjar et le syndrome de Gilbert) sont associés à une activité réduite de cette enzyme. Les données d'une méta-analyse indiquent que les personnes atteintes du syndrome de Crigler-Najjar (de types 1 et 2) ou les personnes homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (syndrome de Gilbert) présentent un risque accru de toxicité hématologique (grades 3 et 4) après une administration d'irinotécan à des doses modérées ou élevées (&gt; 150 mg/m<sup>2</sup>). Aucun lien n'a été établi entre le génotype de l'UGT1A1 et la survenue de diarrhées induites par l'irinotécan</p> <p>Les patients connus pour être homozygotes pour l'UGT1A1*28 doivent recevoir la dose initiale d'irinotécan normalement indiquée. Cependant, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance destinée à déceler d'éventuelles toxicités hématologiques. Envisager une dose initiale réduite d'irinotécan chez les patients ayant déjà fait l'expérience d'une toxicité hématologique avec un traitement antérieur. La diminution exacte de la dose initiale dans cette population de patients n'a pas été établie et les éventuelles modifications de doses ultérieures doivent être fondées sur la tolérance au traitement de chaque patient (cf. posologie et mode d'administration ; mises en garde et précautions d'emploi)</p> <p>Les données sont actuellement insuffisantes pour conclure sur l'utilité clinique du génotypage de l'UGT1A1. »</p>
ORPHA241043 : adaptation posologique du tacrolimus	8,8	Aucune mention relative au polymorphisme du CYP3A5
ORPHA413674 : surdosage ou adaptation de dose des AVK	3,5	<p>Warfarine : aucune mention relative aux polymorphismes de VKORC1 ou du CYP2C9</p> <p>Acénocoumarol : pharmacocinétique : « la variabilité génétique liée au CYP2C9 participe à 14 % de la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol. »</p> <p>Fluindione : aucune mention relative aux polymorphismes de VKORC1 ou du CYP2C9</p>

Tableau 1 (Suite)

Référence et libellé de l'indication (ORPHANET)	Volume d'activité (% du volume annuel global)	Rubrique(s) du RCP portant la mention dans le RCP et extrait(s)
ORPHA413667 : surdosage ou adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	3,1	<p>Parmi les médicaments substrats du CYP2D6 de ces deux classes pharmacothérapeutiques pour lesquels le CYP2D6 est impliqué dans une « voie métabolique majeure » (<math>n=19</math>)<sup>a</sup>, une mention est présente pour les molécules suivantes : aripiprazole : pharmacocinétique : « la demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 » ; duloxétine : pharmacocinétique : « Les données de pharmacocinétique mettent en évidence une importante variabilité interindividuelle (de l'ordre de 50 % à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au statut de métaboliseur du CYP2D6. La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients « métaboliseurs lents » vis-à-vis du CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Des données limitées laissent supposer que les taux plasmatiques de duloxétine sont plus élevés chez ces patients. » ; fluvoxamine : pharmacocinétique : « bien que le CYP2D6 soit in vitro la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme de la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ne sont pas beaucoup plus élevées que chez les sujets métaboliseurs rapides. » ; rispéridone : pharmacocinétique : « le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxyrispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6. » ; venlafaxine : interactions : « kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) : une étude pharmacocinétique avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. »</p>

**Tableau 1** (Suite)

Référence et libellé de l'indication (ORPHANET)	Volume d'activité (% du volume annuel global)	Rubrique(s) du RCP portant la mention dans le RCP et extrait(s)
ORPHA240935 : résistance au clopidogrel	0,4	Mises en garde et précautions d'emploi : pharmacogénétique : chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients Pharmacocinétique : existence d'une sous-rubrique dédiée à la pharmacogénétique (non reproduite dans ce document ; cf. RCP)
ORPHA240869 : toxicité de l'efavirenz	0,4	Pharmacocinétique : la concentration plasmatique d'efavirenz peut être augmentée chez les patients homozygotes G516T, variante génétique de l'isoenzyme CYP2B6. Les conséquences cliniques d'une telle association ne sont pas connues ; cependant, la probabilité d'une fréquence et sévérité accrue des effets indésirables liés à l'efavirenz ne peut être exclue

ORPHANET : portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins ; RCP : résumé des caractéristiques du produit ; 5FU : 5-fluorouracile ; 6TGN : 6-thioguanine nucléotide ; CYP2D6 : cytochrome P4502D6 ; DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase ; IL28B : interleukine 28B ; ML : métaboliseurs lents ; MR : métaboliseurs rapides ; TPMT : thiopurine méthyltransférase ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VKORC1 : vitamine K époxyde réductase.

<sup>a</sup> Source : tableau (version janvier 2015) du Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance des hôpitaux de Genève : <http://www.hug-ge.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/activites-centre-information-therapeutique-pharmacovigilance>.

Elle est par ailleurs vérifiée grâce à des contrôles de qualité internes (échantillons d'ADN caractérisés pour la présence ou l'absence du marqueur recherché) et externes. Au total, la validité des analyses génétiques répond aux normes de qualité exigées pour tout examen de laboratoire.

## Performances diagnostiques

La performance « diagnostique » d'un test pharmacogénétique est plus difficile à appréhender. D'une manière générale, la capacité d'un test à prédire que l'anomalie de réponse va survenir (ou ne pas survenir) correspond à sa valeur prédictive positive (ou négative). Un test pharmacogénétique vise à rechercher une caractéristique constitutionnelle qui, dans la majorité des cas, n'a pas de traduction physiopathologique. Ainsi, le déficit d'activité bien connu de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase ou G6PD, base moléculaire du « favisme », est asymptomatique en lui-même. Seule la prise de certains médicaments est susceptible de révéler cette particularité génétique. À l'inverse, l'absence de la caractéristique génétique recherchée ne signifie pas que le patient ne développera pas un effet indésirable en prenant tel ou tel médicament (pour d'autres raisons : un terrain pathologique favorisant, une interaction médicamenteuse, un mésusage du médicament...).

De même, la présence de cette caractéristique n'implique pas que l'effet indésirable surviendra avec

certitude puisque la relation génotype-phénotype (le phénotype considéré ici correspondant à l'impact fonctionnel sur l'enzyme, le transporteur, la cible... que l'on étudie) mais également la relation génotype—réponse (réponse pharmacologique ou réponse globale au traitement) ne sont pas toujours univoques. Ainsi la valeur prédictive négative du test est en général faible et sa valeur prédictive positive est fortement dépendante du contexte d'administration du médicament car le risque sera variable d'une situation à l'autre.

L'interprétation d'un résultat de pharmacogénétique doit donc impérativement tenir compte de ces éléments. Cette interprétation nécessite à la fois une expertise génétique et pharmacologique. À titre d'exemple, le dépistage d'un déficit d'activité en thiopurine méthyltransférase (TPMT) avant l'instauration d'un traitement par thiopurine (azathioprine, 6-mercaptopurine) permet d'éviter une neutropénie grave, pouvant entraîner le décès du patient en cas de déficit sévère (valeur prédictive positive proche de 100 %) [1]. En fonction de l'importance du déficit enzymatique, le traitement pourra être débuté à dose réduite, ou une autre molécule pourra être proposée en cas de déficit sévère [1]. L'attitude thérapeutique sera modulée en fonction du contexte clinique (gravité de la pathologie, existence ou non d'une alternative thérapeutique), très différent entre des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin traités par azathioprine et des patients traités par 6-mercaptopurine dans le cadre d'une leucémie aiguë

**Tableau 2** Description des éléments permettant de juger du niveau de preuve relatif à la fonctionnalité du variant d'un « pharmacogène » en pharmacogénétique.

Niveau de preuve	Description des éléments de preuve concernant le variant
Fonctionnalité avérée	Impact fonctionnel direct sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène » démontré <i>in vitro</i> , avec des données <i>ex vivo</i> chez l'homme corroborant cet impact fonctionnel Impact fonctionnel indirect sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène » (existence d'un déséquilibre de liaison au sein d'un haplotype contenant la variation génétique délétère), <u>avec</u> des données <i>ex vivo</i> chez l'homme corroborant cet impact fonctionnel
Fonctionnalité probable	Impact fonctionnel direct (démonstré <i>in vitro</i> ) ou indirect (par déséquilibre de liaison) sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène », sans données <i>ex vivo</i> chez l'homme, ou dont l'impact fonctionnel n'a pas fait l'objet d'une démonstration <i>in vitro</i>
Fonctionnalité à confirmer	Impact fonctionnel prédit <i>in silico</i> (changement de séquence protéique, localisation dans un domaine fonctionnel, modélisation)

lymphoblastique, chez lesquels le bénéfice thérapeutique attendu primera sur le risque toxique [1]. En revanche, l'absence de déficit n'exclut pas l'apparition d'une toxicité et le suivi biologique du patient reste nécessaire dans tous les cas. Ainsi, même si la valeur prédictive négative du test est faible, cela ne remet pas en cause son utilité.

Dans le cas du déficit d'activité de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT) 1A1, le risque de toxicité lors de l'administration d'irinotécan dépendra de la dose et du protocole de chimiothérapie envisagés (doses élevées ou escalade de doses) et le choix de réaliser l'analyse ou non doit faire intervenir cette notion de dose. Ainsi, les recommandations établies conjointement par le Réseau national de pharmacogénétique (RNPgX) et le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO-Unicancer) indiquent que le génotypage de l'UGT1A1 n'a pas de valeur prédictive de la toxicité pour des doses d'irinotécan inférieures à 150 mg/m<sup>2</sup> alors que pour des doses plus importantes le risque associé à la présence du variant à l'état hétérozygote ou homozygote augmente graduellement et peut justifier une adaptation de dose [2,3].

« L'utilité » d'un test pharmacogénétique repose donc sur des éléments de niveaux de preuve pouvant être distincts d'un niveau quantifiable de performance. Ces éléments sont discutés ci-après.

## Éléments de niveaux de preuve en pharmacogénétique

Plusieurs éléments doivent être pris en compte pour évaluer le niveau de preuve d'un test pharmacogénétique et ainsi aboutir à des recommandations argumentées.

### Niveau de preuve relatif à la fonctionnalité

Les variations génétiques étudiées doivent avoir un impact fonctionnel clairement démontré. La nature des études ayant permis cette démonstration est variable. Il peut s'agir d'études :

- *in silico* (prédiction bio-informatique de l'impact d'un variant) ;
- *in vitro* (ex. mesure de l'activité promotrice d'une séquence nucléotidique placée en amont d'un gène

rapporteur dans un vecteur d'expression comme les tests à la luciférase) ;

- *ex vivo* (ex. étude de l'impact d'un variant génétique sur l'expression d'une protéine d'intérêt dans un tissu humain ou mesure d'une activité enzymatique plasmatique ou cellulaire).

Ce niveau de preuve relatif à la fonctionnalité (Tableau 2) peut par ailleurs intervenir dans le choix des variants génétiques à étudier pour un « pharmacogène » donné. Enfin, le niveau de preuve apparaît crucial dans le contexte des approches de séquençage dites de nouvelle génération (NGS) qui permettent désormais d'identifier des variants rares ou inconnus. Dans ce cas, le niveau de preuve relatif à la fonctionnalité participe à l'interprétation du résultat génétique.

### Niveau de preuve clinique

La validation clinique de l'utilité d'un test biologique doit être considérée comme le niveau de preuve ultime, mais le recours à des méthodologies associées à un haut niveau de preuve n'est pas toujours envisageable en particulier lorsque les variations génétiques étudiées sont rares. Ainsi, les tests paraissant les plus robustes ne sont pas les plus pertinents dans le domaine de la pharmacogénétique. Si l'essai clinique randomisé est considéré comme le « *gold standard* » pour évaluer le bénéfice d'une intervention médicale, quelle qu'elle soit, par rapport une autre, il n'est pas systématiquement le plus approprié en médecine personnalisée. Récemment, un essai de ce type a conclu que le dépistage pré-thérapeutique des variants déficitaires de la TPMT ne réduisait pas le pourcentage global de patients présentant des effets indésirables (EI) hématologiques pendant un traitement à base de thiopurines (7,4 % dans le groupe témoin versus 7,9 % dans le groupe « intervention ») [4]. La conclusion sur l'utilité du test serait sans appel en s'arrêtant à l'analyse du critère d'évaluation principal de cet essai clinique mais l'analyse *post-hoc* donne une interprétation différente. Le risque d'EI hématologiques était en effet réduit de 10 fois chez les porteurs d'un variant qui ont bénéficié d'une réduction de la dose, par rapport aux patients porteurs qui ont reçu la dose standard de médicament (OR=0,11 ; IC95 % : 0,01 à 0,85), sans

différence dans l'efficacité du traitement. Cet exemple illustre parfaitement les limites de l'essai randomisé en pharmacogénétique.

D'autres paramètres sont donc à prendre en compte dans l'analyse du niveau de preuve clinique. L'accumulation de résultats issus d'études rétrospectives a permis dans certains cas de valider le bien-fondé d'un test de pharmacogénétique. Est-il indispensable, est-il acceptable sur un plan éthique, de conduire des études prospectives randomisées, longues et coûteuses pour apprécier le risque individuel quand des méta-analyses sur de grands effectifs confirment, avec des risques relatifs élevés, la survenue plus fréquente de complications graves voire létales pour les malades porteurs du génotype à risque et représentant une charge financière importante pour la collectivité ? Ainsi une méta-analyse [5] a confirmé l'association entre la présence de deux variants fonctionnels du gène DPYD, codant pour l'enzyme catabolisant le 5-FU, et la survenue de toxicités sévères de grade III-IV (avec des risques relatifs de 5,4 et 8,2 respectivement) ; une seconde méta-analyse plus récente a confirmé l'intérêt d'un 3<sup>e</sup> polymorphisme de la DPYD avec un risque relatif de 4,4 [6]. La méthodologie employée dans ces méta-analyses satisfait aux critères de qualité énoncés par deux des plus grands groupes d'experts en études d'association génétique (HuGENet et STREGA guidelines). Ces nouvelles « preuves », ajoutées à l'expérience en routine clinique développée depuis plusieurs années notamment en France permettent une meilleure prise en charge thérapeutique des patients traités par fluoropyrimidines.

Les études pharmacogénétiques peuvent dans certains cas aboutir à des résultats controversés. Prenons l'exemple du génotypage du CYP2D6 comme indicateur d'efficacité des traitements par tamoxifène en situation adjuvante dans les cancers du sein (le CYP2D6 permettant l'activation du tamoxifène en métabolites hydroxylés beaucoup plus actifs que la molécule mère).

La littérature scientifique est contradictoire, certaines études ayant montré que les patientes homozygotes pour un allèle déficient présentaient une survie sans progression significativement plus courte, tandis que d'autres études n'ont pas retrouvé de relation entre le génotype et la survie sans progression. L'un des articles ayant rapporté des résultats négatifs [7] a fait l'objet d'une violente polémique de la part de plusieurs groupes d'experts indépendants [8,9] qui ont mis en évidence des manquements méthodologiques élémentaires en matière de qualité des données génétiques, remettant en question les conclusions de cette étude. En effet, les génotypages étaient réalisés sur de l'ADN tumoral et ne traduisaient pas le génotype constitutionnel des patientes en raison des nombreux remaniements génétiques observés dans les cancers du sein, en particulier sur le chromosome 22q13 portant le gène CYP2D6. Les conclusions d'une récente méta-analyse reflètent néanmoins la complexité de la situation puisque les résultats ne montraient pas d'impact significatif du CYP2D6 sur l'efficacité du tamoxifène en situation adjuvante sur la cohorte complète (4973 patients issus de 12 études) alors que la même analyse sur un sous-groupe restreint (1996 patientes post-ménopausées, opérées pour un cancer du sein non métastatique positif pour les récepteurs aux œstrogènes, traitées pendant 5 ans à 20 mg/j de tamoxifène) démontre le caractère prédictif du statut CYP2D6 sur la survie sans récurrence. Les auteurs concluent en proposant que cette question soit évaluée prospectivement [10]. Il est important de souligner que le RCP mentionne une contre-indication à l'association de tamoxifène et de médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6. Cette situation, correspondant à celle d'un statut « métaboliseur lent » devrait en toute logique être assimilée à celle des patients porteurs de deux allèles non fonctionnels du CYP2D6.

Dans cette situation les consensus d'experts (tels que les membres du RNPx) doivent aboutir à définir les conditions d'utilisation des tests (Tableau 3).

**Tableau 3** Proposition d'échelle de recommandations d'un test pharmacogénétique par génotypage.

Niveaux	Description
Test indispensable	Fonctionnalité avérée ou probable Impact démontré sur un phénotype clinique majeur (réponse [efficacité, résistance]/toxicité) dans la prise en charge thérapeutique ; difficilement ou non prédictible par une approche non génétique ; ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation systématique du test
Test conseillé	Fonctionnalité avérée Impact démontré sur un phénotype intermédiaire non clinique mais important pour prédire l'exposition au médicament (ex. pharmacocinétique) dans la prise en charge thérapeutique, ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test Fonctionnalité avérée Impact démontré sur un phénotype clinique majeur dans la prise en charge thérapeutique mais prédictible par une approche non génétique (phénotypage), ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test en complément du phénotypage ou si le phénotypage n'est pas réalisable en première intention
Test éventuellement utile	Fonctionnalité avérée ou probable Impact probable mais restant à démontrer sur un phénotype clinique ou sur un phénotype intermédiaire (non clinique) ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test, au cas par cas, en fonction du contexte clinique (réponse inhabituelle, à un médicament, pathologie particulière)



Pour ce même gène CYP2D6, on notera que la codéine est désormais contre-indiquée « chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 » (RCP dictionnaire VIDAL 2016). Cette recommandation forte, émise dès 2012 puis réactualisée en 2014 par le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [11,12] repose sur l'accumulation de données cliniques issues souvent d'observations cliniques isolées, souvent très démonstratives [13]. Cette situation renforce à nouveau l'importance des consensus d'experts dans le domaine de la pharmacogénétique.

## Classification des recommandations en faveur des tests pharmacogénétiques

Le RNPgX propose donc différents niveaux de recommandations applicables aux tests pharmacogénétiques intégrant ces éléments (Tableau 3).

## Conclusion

La prescription thérapeutique individualisée basée sur des facteurs génétiques constitutionnels est aujourd'hui une réalité compte tenu du progrès des connaissances et du développement de technologies performantes de génotypage, rapides et peu coûteuses. Ces avancées offrent la possibilité de développer une médecine personnalisée et prédictive avec pour conséquence la diminution de l'incidence et du coût de la iatrogénie médicamenteuse. L'utilisation de ces tests doit s'accompagner de recommandations précises tenant compte d'éléments multiples concernant la fonctionnalité des variants recherchés, la méthodologie des études cliniques démontrant l'intérêt du test, l'enjeu thérapeutique qui peut prendre une dimension éthique (comment justifier a posteriori un accident toxique alors qu'il existe des moyens de prédire sa survenue ? Pourquoi ne pas utiliser tous les marqueurs disponibles pour optimiser l'efficacité et la sécurité des médicaments ?) et enfin, l'éventuel impact pharmaco-économique qu'il convient également d'évaluer. Cet article propose trois niveaux de recommandations (test « indispensable », « conseillé », et « éventuellement utile »), intégrant ces éléments sur la base des consensus élaborés par les membres du RNPgX. Cette classification vise à aider le prescripteur à juger de façon globale de l'utilité du test.

La génétique somatique (génétique moléculaire des cancers) n'a volontairement pas été abordée dans la mesure où les recommandations dans ce domaine émanent en France le plus souvent de l'Institut national du cancer (INCa) qui labellise des plateformes, habilitées sur des critères de qualité et recevant un financement pour réaliser ces tests.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93(4):324–5.
- [2] Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, et al. Interest of UGT1A1 genotyping within digestive cancers treatment by irinotecan. *Bull Cancer* 2014;101(6):533–53.
- [3] Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient M-A, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:219–37.
- [4] Coenen MJH, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJJ, Vermeulen SH, Wong DR, et al. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):907–17 [e7].
- [5] Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14(11):1255–72.
- [6] Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1639–50.
- [7] Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:441–51.
- [8] Pharoah PDP, Abraham J, Caldas C. Re: CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial and Re: CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1263–4 [author reply 1266–8].
- [9] Nakamura Y, Ratain MJ, Cox NJ, McLeod HL, Kroetz DL, Flockhart DA. Re: CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1264 [author reply 1266–8].
- [10] Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, Whaley R, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:216–27.
- [11] 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* 2012;91(2):321–6.
- [12] 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* 2014;95:376–82.
- [13] Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351(27):2827–31.