

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles...prudence!

Mardi 24 juin 2014

Hôpital cantonal de Genève

**Médecine individualisée: l'avenir ou le présent**

Prof. J. Desmeules

Génétiquement nous ne sommes pas identiques face à un médicament...Pour faire simple...d'un côté il y a les «répondeurs» et/ou «peu d'effets secondaires» de l'autre les «non répondeurs» et/ou «toxicité médicamenteuse élevée».

C'est à Sir Archibald Garrod que l'on doit la 1ère observation de ce type.

Sir Archibald Edward Garrod [KCMG, FRS](#), né le [25 novembre 1857](#) à [Londres](#) et mort le [28 mars 1936](#) à [Cambridge](#), est un [médecin britannique](#). Il étudia l'alcaptonurie, une maladie rendant les urines noirâtres. Il découvrit qu'elle était due à un déficit d'une [enzyme](#) dans les voies azotées et qu'elle était héréditaire (récessive). Il établit ainsi la première relation entre un gène et une enzyme en 1902.(merci wikipedia)



Par exemple, la présence de l'allèle HLA B5701 est associée au syndrome d'hypersensibilité à l'Abacavir comprenant fièvre, éruption cutanée, et autres....

Le gène SLCO1B1 est associé au déclenchement d'une myopathie lors de la prise de statines...

Lorsque l'on veut analyser de nombreuses [variations génétiques](#) chez de nombreux individus, afin d'étudier leurs corrélations avec des [traits phénotypiques](#), ça s'appelle GWAS pour « Genome wide association study».

Pour n'en citer qu'une, l'étude d'association pangénomique «CoLaus» (cohorte [lausannoise](#)) cherche des associations entre les données médicales et génétiques d'une cohorte de plus de 6000 personnes.

Cette étude justement a montré que chez les patients prenant 80mg/j de Simvastatine, 60% des myopathies pouvaient être expliquées par la présence de l'allèle du gène SLCO1B1\*5.

Une mutation du gène APOC3, codant pour l'apolipoprotéine situé à la surface des chylomicrons et constituant des VLDL et des HDL, et entraînant la production d'une protéine moins active, améliorerait le profil lipidique en augmentant le taux d'HDL, et protège probablement contre l'athérome.

Grâce au GWAS on est parvenu aussi à identifier les patients porteur de l'allèle CYP3A5\*3, métabolisant plus rapidement le Tacrolimus et nécessitant des doses plus élevées que les autres. Très intéressant en médecine de transplantation.

Les réponses au médicament ne se distribuent donc pas toujours en fonction d'une courbe de Gauss, mais parfois selon une courbe bimodale suggérant justement l'existence de 2 populations différentes.

Lorsque la mutation entraîne un ralentissement du métabolisme l'on observe une accumulation de la substance avec augmentation des effets indésirables.

Si la molécule administrée est une «prodrug» qui a besoin d'être activée par une voie métabolique, l'on observe au contraire une diminution de son effet lors d'une mutation «freinante».

Par exemple, 25% des antalgiques et des psychotropes sont métabolisés par le CYP2D6.

5-10% de la population caucasienne sont des «métaboliseurs lents»(PM: poor metabolizer)...ils tendent à présenter plus d'effets secondaires que les autres, et 1-10% de cette population sont des «métaboliseurs ultra-rapides» (UM ultrarapid metabolizer)... ils tendent à ne pas répondre au médicament.

Si en Europe environ 10% sont UM, en Arabie Séoudite et en Ethiopie c'est 50% de la population...

En Europe: il y a 10-15% de métaboliseurs intermédiaires et 65-80% sont des bons métaboliseurs.
---

Cela concerne les antalgiques, les neuroleptiques, et les antidépresseurs tricycliques ou inhibant la recapture de la sérotonine.

La morphine n'a pas besoin d'être activée par le CYP2D6 pour se fixer sur les récepteurs aux opioïdes, mais ce n'est pas le cas pour le tramadol, la codéine et l'oxycodone.

Le Tramadol par exemple à un double effet...il est surtout un morphinique chez les UM, alors qu'il est surtout un antidépresseur chez les PM.

Pour ce qui est de la nortryptiline (tricyclique) la dose thérapeutique varie de 1à 5 selon que l'on est un UM ou un PM.

Le Tamoxifen est une prodrug qui a besoin du CYP2D6 pour devenir actif et transformé en Endoxifen. Par conséquent chez les PM on devrait augmenter la dose, par rapport aux UM. Certaines études semblent même montrer une récurrence plus élevée de cancers du sein chez les PM que les UM.

Il y a même des associations médicamenteuses qui peuvent transformer un UM (génétique) en PM (phénotypique).

Par exemple, la Fluoxétine ralentit la métabolisation du Tamoxifen, et diminue son efficacité...

Pour le CYP2C9, dont 30% des caucasiens sont des PM, il est responsable de la métabolisation des AINS.

Par conséquent les PM présentent plus d'effets secondaires donc plus d'hémorragies digestives...idem pour les hypoglycémiant oraux (plus d'hypoglycémies) les antiépileptiques, certains anti-hypertenseurs, et les anti-vitamine K (AVK).

Chez les patients sous AVK avec un CYP2C9 déficient 2 fois plus de chances d'avoir un INR>4 au début de l'anticoagulation...

Que faire alors...?

Il y a le génotypage qui coûte cher et qui prend une 10aine de jours, mais il y a aussi le Phénotypage, plus intéressant en pratique....

Par exemple le «Geneva Micro-cocktail» que l'on fait avaler au patient et...



...qui associe par exemple...bupropion 1 mg, flurbiprofène 1 mg, oméprazole 1 mg, dextrométhorphane 1mg, midazolam 0,1mg, fexofénadine 25 mg, caféine 1mg et dont on mesure les taux capillaires (sur papier buvard?) après un temps X .

Ceci permet d'identifier à faible (?) coût les bons et les mauvais métaboliseurs, et de mieux cibler ceux chez qui il faut poursuivre avec un génotypage.

C'est face à une réaction inappropriée qu'il faut commencer à se poser des questions...et comme disait feu le prof. Claude Perrier «les médicaments que l'on prescrit, ce devrait être comme les amis, il n'est pas nécessaire d'en avoir beaucoup, mais il faut bien les connaître»...

«Aliam vitam, alio mores»

(autres temps...autres mœurs) pour les nuls...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)