

La pharmacogénétique... un second début!

Denis Lebel, rédacteur en chef

Intuitivement, nous devinons aujourd'hui que nous sommes aussi différents au niveau moléculaire qu'au niveau des traits corporels et du caractère. Toutefois, nous comprenons encore mal l'ampleur de ces différences et les implications cliniques qui en découlent. La pharmacogénétique et la pharmacogénomique sont des sciences qui explorent ces différences.

Vous avez entendu parlé au cours des dernières semaines que le premier brouillon de la cartographie du génome humain a été publié. Vous avez aussi peut-être remarqué que des revues majeures comme le *British Medical Journal* (1), *Sciences* (2) et *Pediatrics* (3) ont toutes récemment consacré des articles sur la pharmacogénétique. De nombreux autres articles ont été écrits dans les derniers mois sur le sujet. La section pour le pharmacien du site Medscape comporte une page constamment mise à jour sur le *Human genome project* et ses impacts sur la pharmacie (www.medscape.com/Home/network/pharmacists/pharmacists.html). Pourquoi cet intérêt soudain alors que la pharmacogénétique a vu le jour dans les années 1950 lorsqu'on a découvert que les patients de différents groupes ethniques répondaient différemment à certains médicaments? C'est parce que des percées technologiques récentes permettent d'identifier des mutations beaucoup plus facilement que dans le passé. Dans les années 1950, on y allait par intuition. Parfois, on se rendait compte que les patients de différentes ethnies répondaient de façon différente à certains médicaments. L'anémie hémolytique à la suite d'un traitement de primaquine se présentait plus souvent chez les Noirs ou les Méditerranéens. À d'autres occasions, on se rendait compte que plusieurs patients dans une même famille présentaient des réactions paradoxales aux médicaments, la cause de cas d'hyperthermie maligne reliée à la succinylcholine. Ces investigations permettaient de déterminer le phénotype d'un patient. Le phénotype est un qualificatif qu'on attribue à un patient à la suite d'une étude pharmacocinétique comparée à une population de référence. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, qualifier un patient de métaboliseur lent ou rapide.

Les technologies actuelles permettent des tests moins invasifs pour prédire la réponse d'un patient. En effet, on peut maintenant procéder au génotypage. Le test pourra révéler que le patient est normal, mutant hétérozygote ou mutant homozygote. Pour les mutations connues, ces tests peuvent coûter entre 40 et 250 \$.

Afin d'y voir plus clair, allons-y de quelques définitions. La pharmacogénétique et la pharmacogénomique permettent, par une approche génétique ou génomique, d'explorer les conséquences des polymorphismes sur l'action des médicaments. On parle de polymorphisme lorsqu'une mutation est présente chez au moins 1 % de la population. Lorsqu'un polymorphisme est présent sur une séquence d'ADN qui code des protéines importantes pour la pharmacologie ou la pharmacodynamie, l'effet du médicament peut être altéré, ce qui peut mener à des effets inhabituels du médicament. Des enzymes du métabolisme de phase I et de phase II, et des récepteurs sont identifiés comme ayant un polymorphisme important. On peut entre autres choses parler du cytochrome P450 2D6, de l'enzyme *Thiopurine Methyltransferase* (TPMT) ou des récepteurs β -adrénergiques qui vont mener respectivement à l'échec thérapeutique de la codéine, la toxicité de l'azathioprine ou à une réponse altérée aux agonistes des récepteurs β_2 chez certains patients. Il ne s'agit que de quelques exemples parmi des centaines d'autres (4).

Mais quel est le rôle du pharmacien dans tout ça? Nous serons tôt ou tard touchés par la pharmacogénétique... Ceux d'entre vous qui travaillent en oncologie ont certainement entendu parlé de Herceptin®, un médicament contre le cancer du sein qui, accompagné de Herceptest^{MD}, permet d'identifier les patients qui auront le plus de chance de répondre à la thérapie.

D'un point de vue clinique, je crois que nous devons maintenant intégrer la pharmacogénétique à notre démarche de soins pharmaceutiques lorsque nous faisons face à un patient qui répond de façon paradoxale à un médicament. Une fois que les facteurs physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été explorés, il faudrait se demander si les protéines (enzymes, récepteurs, transporteurs) impliquées dans l'action du médicament sont connues pour avoir un polymorphisme cliniquement significatif. Dans l'affirmative, le pharmacien est actuellement le mieux placé pour suggérer les tests présentement disponibles qui pourraient contribuer à élucider la réponse inhabituelle au traitement. Aussi, lorsque de tels tests seront demandés et que des mutations sont détectées, le pharmacien est le mieux placé pour donner les conseils aux patients sur les substances qu'il devra éviter à l'avenir.

Il faut suivre les développements de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique de près afin de permettre à nos patients de profiter des bénéfices que ces approches peuvent leur procurer. Nous aurons enfin à notre disposition des tests qui permettent d'éviter des échecs thérapeutiques ou des toxicités majeures... Cela représente vraiment l'aspect préventif des soins pharmaceutiques.

Références

1. Wolf, C.R. and G. Smith, Pharmacogenetics. Br Med Bull, 1999. 55(2): p. 366-86.
2. Evans, W.E. and M.V. Relling, Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. Science, 1999. 286: p. 487-491.
3. Rane, A., Phenotyping of drug metabolism in infants and children: potentials and problems. Pediatrics, 1999. 104(3 Pt 2): p. 640-3.
4. Weber, W.W., Pharmacogenetics. Oxford monographs on medical genetics ; no. 32. 1997, New York: Oxford University Press. xi, 344.