

La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénétique

Nathalie Letarte^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc, BCOP; Annie Lavoie^{1,4}, B.Pharm., M.Sc, Nancy Sheehan^{5,6}, B.Pharm., M.Sc, Thierry Hurlimann⁷, LL.M, Laura Robb⁸, M.Sc., CGC, Jean-Philippe Lambert⁹, B.Pharm., M.Sc, Simon de Denus^{10,11,12}, B.Pharm., Ph.D.

¹Professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Cotitulaire de la Chaire Famille Sabourin en santé des femmes, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Institut thoracique de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁷Coordonateur de recherche, Programmes de bioéthique, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁸Conseillère en génétique, Centre de génétique cardiovasculaire, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁹Pharmacien propriétaire, Pharmacie Ménard, Bélanger, Lambert et Riopel, Beauharnois (Québec) Canada;

¹⁰Professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

¹¹Chercheur, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

¹²Titulaire, Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 6 mai 2013; Accepté après révision par les pairs le 14 août 2013

Résumé

Objectifs : Présenter des notions de base de pharmacogénétique et de pharmacothérapie personnalisée et décrire certaines applications thérapeutiques où la pharmacogénétique est présentement utilisée.

Sources des données : Une revue de littérature scientifique a été effectuée sur Pubmed avec les mots clés suivants : pharmacogénétique, maladie cardiovasculaire, cancer, infectiologie, virus de l'immunodéficience humaine, pédiatrie, éthique, communication.

Sélection des études et extraction des données : Les articles appropriés aux sphères thérapeutiques sélectionnées ont été retenus : maladie cardiovasculaire, oncologie, infectiologie, réactions d'hypersensibilité, éthique et communication. Les études cliniques et les articles de revues ont été retenus. Les études pharmacoéconomiques ont été exclues.

Analyse des données : La pharmacogénétique occupe une place grandissante dans l'arène clinique. Que ce soit pour prévenir des toxicités, pour anticiper une réponse ou un échec thérapeutique, les tests pharmacogénétiques sont de plus en plus utilisés en pratique. Quoique certaines utilisations demeurent marginales ou effectuées uniquement dans des contextes de recherche clinique, d'autres, comme le test HLA*5701, sont utilisés d'emblée avant d'entreprendre une thérapie avec l'abacavir. Le domaine de l'oncologie est probablement celui où les tests de pharmacogénétique et génétique sont le plus fréquemment utilisés pour caractériser les tumeurs. Plusieurs considérations éthiques et de l'ordre de la communication des résultats des tests demeurent présentes.

Conclusion : La pharmacogénétique est une science jeune et en pleine expansion. Les pharmaciens seront de plus en plus confrontés aux résultats et à l'interprétation de tests pharmacogénétiques. Les professionnels concernés auront besoin de formation supplémentaire.

Mots-clés : Abacavir, clopidogrel, éthique, pharmacogénétique, pharmacogénomique, pharmacothérapie personnalisée, polymorphismes

Introduction

Le séquençage du génome humain a été achevé en 2003, soit 50 ans après la découverte de l'acide déoxyribonucléique (ADN) par Watson et Crick. Cette étape a marqué un pas important pour la communauté scientifique qui tente d'élucider les relations entre la diversité génétique et les différences interindividuelles observées chez l'humain, telles

que la susceptibilité à diverses maladies¹. Dans la dernière décennie, le domaine de la pharmacogénétique a connu un essor important. Plusieurs facteurs sont connus pour influencer les effets d'un médicament, notamment l'âge, les interactions médicamenteuses, les fonctions hépatique et rénale. La pharmacogénétique, par l'étude des variations de l'ADN et de l'acide ribonucléique (ARN), vise à identifier les déterminants génétiques qui influencent la réponse aux

médicaments². À terme, la pharmacogénétique promet d'améliorer la capacité des cliniciens à identifier, avant même d'administrer un médicament, les patients qui répondront ou ne répondront pas au médicament ainsi que ceux qui sont prédisposés à développer ou non un effet indésirable³.

Mise en contexte

Bien que l'on ait identifié un nombre grandissant d'associations entre un polymorphisme génétique et une réponse à un médicament, l'application au quotidien de ces connaissances est rare. Le coût et le délai associés aux tests génétiques, la disponibilité des tests, les considérations éthiques et le manque de données probantes sont parmi les barrières à un recours plus répandu aux tests pharmacogénétiques⁴. Néanmoins, il est important que le pharmacien se familiarise avec cette science, puisqu'il sera appelé un jour à interpréter les résultats de ces tests et à fonder ses recommandations sur la base de cette interprétation et de l'ensemble des facteurs qui peuvent influencer la réponse à un médicament.

Le présent article se veut une introduction à la pharmacogénétique et vise à décrire sommairement les données probantes actuelles dans différentes spécialités ainsi que les enjeux éthiques suscités par cette nouvelle science.

Quelques définitions et principes généraux ou l'ABC de l'ADN...

Le génome humain est composé de 23 paires de chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels. Chaque chromosome contient une double hélice d'ADN, chaque brin de l'hélice étant formé d'une séquence de nucléotides, comprenant deux bases purines (adénine et guanine) et deux bases pyrimidines (thymine et cytosine), d'un sucre et d'un groupement phosphate. Le gène est une séquence de nucléotides qui mène à la synthèse de protéines par l'intermédiaire de l'acide ribonucléique messager (ARNm). Le génome humain contient environ trois milliards de paires de nucléotides qui forment les gènes, dont environ 20 500 encodent des protéines⁵.

Les séquences d'ADN entre les individus sont similaires à plus de 99,5 %⁵. Seules des variations minimales dans la séquence de l'ADN sont responsables d'une grande partie des différences interindividuelles, y compris la réponse aux médicaments. Les variations les plus fréquentes trouvées dans la séquence d'ADN sont des polymorphismes d'un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphisms* ou SNP), qui sont caractérisées par la substitution d'un nucléotide par un autre. Si le changement est présent dans moins de 1 % de la population, on le nommera mutation. Si elle est présente chez plus de 1 % de la population, on la considèrera comme un SNP. Seulement 1 à 2 % du génome humain code pour permettre la synthèse des protéines. La plupart des polymorphismes sont donc localisés dans des parties non codantes de l'ADN. Ces variations peuvent avoir des conséquences diverses. Par exemple, un changement dans la séquence d'ADN peut produire une modification de la séquence d'acides aminés d'une protéine si cette variation génétique se retrouve dans une région codante (ce qui peut potentiellement en modifier la fonction) ou modifier la quantité de la protéine produite. On retrouve plusieurs autres types de variations génétiques dans le génome, comme la duplication ou délétion d'un

gène. La plupart de ces variations ont des effets cliniques qui demeurent inconnus.

Le nom des gènes s'écrit généralement en italique dans les textes. Il existe plusieurs nomenclatures pour décrire les variations génétiques⁶. La plus fréquente est celle de la *dbSNP database* qui donne un numéro (*rs number*) à chaque SNP. Toutefois, pour décrire les variations qu'on retrouve dans les cytochromes, la Cyp allele nomenclature est encore la plus utilisée. Quand des allèles des gènes varient, ils portent le nom du gène suivi d'un astérisque et du chiffre correspondant à la variation (ex : CYP2C19*2). La séquence de base est *1. Le tableau I contient quelques définitions utiles.

Tableau I. Définitions utiles^{5,7,8}

TERME	DÉFINITION
Gène	Unité de base de la génétique. Défini comme une région contiguë d'ADN qui inclut un nombre défini d'exons et d'introns.
Génotype	L'ensemble des gènes d'un individu. Terme également utilisé pour décrire une paire d'allèles à un locus (endroit sur un chromosome) spécifique.
Homozygote	Un individu est dit homozygote lorsque les deux allèles à un locus donné sont les mêmes.
Hétérozygote	Un individu est dit hétérozygote lorsque les deux allèles à un locus donné sont différents.
Exon	Segment d'un gène représenté dans l'ARNm mature et inclus dans la séquence codante pour la protéine.
Intron	Séquence d'ADN non codante qui sépare les exons d'un gène.
Mutation	Variation dans la séquence d'ADN à un locus donné présente avec une fréquence allélique de moins de 1 % dans une population.
Polymorphisme	Variation dans la séquence d'ADN présente avec une fréquence allélique d'au moins 1 % dans une population.
Phénotype	L'expression du génotype d'un individu (traits observables chez l'individu) résultant de l'expression des allèles. Il peut varier en fonction de facteurs extrinsèques, comme l'alimentation, l'environnement, l'exposition à un médicament, etc. Exemple : couleur des yeux, taille, réponse à un médicament.
Non-sens	Fait référence à une variation génétique menant à l'apparition d'un codon stop qui met fin de façon prématurée à la séquence d'acides aminés.
Faux-sens	Fait référence à une variation génétique menant au changement d'un acide aminé pour un autre ayant des propriétés différentes.
Sens/synonyme	Fait référence à une variation génétique ne produisant pas de substitution d'acide aminé, mais pouvant quand même affecter l'épissage.
Épigénétique	Changements de la fonction ou de l'expression d'un gène qui surviennent à cause de la méthylation, de la modification d'une histone ou de l'expression d'un ARN non codant ⁷ .
SNP	Variation génétique résultant de la substitution d'un nucléotide pour un autre. On observe environ 1 SNP par 1000 paires de bases sur une séquence d'ADN. Un pour cent (1 %) des SNP touchent la portion codante des protéines ⁵ .
Polymorphisme génétique	L'existence de plusieurs allèles d'un même gène. Le terme polymorphisme est employé lorsque la fréquence d'un allèle est supérieure à 1 % d'une population ⁸ .
Allèle	Variante donnée à un gène.
Épissage	Processus par lequel l'ARN, qui est transcrit à partir de l'ADN, subit des coupures. Les segments conservés s'appellent les exons et les segments rejetés s'appellent les introns.

ADN : acide désoxyribonucléique; ARNm : acide ribonucléique messager; SNP : polymorphisme d'un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphism*)

Pharmacogénétique cardiovasculaire

De multiples agents ont été étudiés en pharmacogénétique cardiovasculaire. Notons par exemple le gène codant pour le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui a une influence marquée sur la pharmacocinétique du métoprolol ou celui du gène SLC01B1, codant pour le transporteur OATP1B1, qui a été associé au risque de rhabdomyolyse avec la simvastatine⁹. Toutefois, les données probantes pharmacogénétiques pour une utilisation clinique ne sauraient être qualifiées d'utiles et de potentiellement suffisantes que pour deux médicaments cardiovasculaires, le clopidogrel et la warfarine.

Le clopidogrel, un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate (ADP), est utilisé dans de nombreuses indications en cardiologie, mais tout particulièrement en prévention secondaire d'un syndrome coronarien aigu ou à la suite de l'implantation d'un tuteur dans le cadre d'une intervention coronaire percutanée, et ce, en combinaison avec l'aspirine¹⁰. Le clopidogrel est un promédicament, dont la conversion en son métabolite actif implique de multiples CYP450, y compris le CYP2C19, le CYP1A2 et le CYP2C9¹¹

L'importante variabilité interindividuelle aux effets antiplaquetaires du clopidogrel est établie¹². Plusieurs études ont été effectuées pour évaluer si certains marqueurs génétiques pouvaient influencer cette réponse. Bien que de nombreux isoenzymes et transporteurs aient été étudiés, l'unique gène associé de façon constante à la pharmacocinétique et aux effets antiplaquetaires du clopidogrel est le gène CYP2C19¹²⁻¹⁴. Ces études ont démontré que les porteurs d'allèles associés à une réduction ou à une absence d'activité du CYP2C19 (les plus fréquents étant CYP2C19*2 et *3 ne sont pas en mesure de convertir le clopidogrel en son métabolite actif comme les patients porteurs du génotype sauvage (CYP2C19*1/*1) et qu'ils présentent une réponse antiplaquettaire réduite.

Bien que ces considérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques présentent un certain intérêt, elles ne justifieraient pas encore l'utilisation d'un test pharmacogénétique en pratique clinique. À cet effet, de nombreuses études de grande envergure, études observationnelles et sous-études de grands essais cliniques, ont démontré que les effets délétères observés chez les porteurs d'allèles *2 et *3 se traduisaient par une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires pour les patients traités avec du clopidogrel et ayant présenté un syndrome coronarien aigu, spécifiquement lors de l'utilisation d'une approche invasive ou à la suite d'une intervention coronaire percutanée¹⁵⁻²¹. Ces données ne sont pas extrapolables aux autres indications du clopidogrel, telles que le traitement de la maladie athérosclérotique stable ou la fibrillation auriculaire²². De plus, ces données ont mené à l'inclusion d'un avertissement à la monographie américaine du clopidogrel, indiquant que la réponse au clopidogrel varie selon le génotype du CYP2C19 et que l'utilisation d'un test pharmacogénétique pourrait être utile afin d'identifier les individus les plus susceptibles de ne pas bien répondre au clopidogrel.

Parallèlement à ceci, le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network a recommandé le génotypage pour le CYP2C19 de tous les patients traités pour un syndrome

coronarien aigu ou subissant l'implantation d'un tuteur coronarien, afin d'identifier ces patients et de leur offrir une thérapie de remplacement^{11,23}. À l'opposé, l'American College of Cardiology et l'American Heart Association ne recommandent pas l'utilisation courante d'une telle approche²⁴.

Quelles solutions sont disponibles pour optimiser la pharmacothérapie du porteur d'un tel variant ? Une première approche pourrait consister en l'augmentation des doses de clopidogrel. Toutefois, les données actuelles laissent entendre qu'une telle approche ne serait que partiellement efficace et uniquement chez les hétérozygotes (porteur d'un variant), malgré des doses allant de 150 à 300 mg/jour et qu'aucune amélioration notable n'est observée chez les porteurs de deux allèles variants^{25,26}. De plus, on ne devrait pas utiliser de telles doses en l'absence d'avantages établis par des essais de grande envergure.

À l'opposé, les effets du prasugrel et du ticagrelor sont indépendants du CYP2C19. Ceci laisse supposer qu'ils pourraient représenter des solutions thérapeutiques de choix pour les porteurs de ces polymorphismes. À cet effet, des sous-études pharmacogénétiques des deux grands essais cliniques ayant comparé ces nouveaux antiplaquetaires au clopidogrel ont avancé le fait que les patients présentant ces variants représentaient un sous-groupe d'individus pour qui les avantages de ces nouveaux agents étaient particulièrement importants^{27,28}. Ainsi, l'information pharmacogénétique pourrait être utile pour identifier les individus le plus susceptibles de bénéficier de l'un de ces nouveaux agents plus chers que le clopidogrel maintenant disponible comme médicament générique. Pour les patients porteurs du génotype CYP2C19*1/*1, le clopidogrel demeurerait l'agent de choix²⁹.

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, malgré ces résultats, les principales associations professionnelles de cardiologie ne recommandent pas l'utilisation courante de ces tests en pratique²⁴. Certains ont souligné que cette attitude correspondait à de « l'exceptionnalisme génétique », puisque le volume de données probantes demandé pour incorporer la pharmacogénétique comme outil décisionnel par la tenue d'essais cliniques à répartition aléatoire est beaucoup plus élevé que pour d'autres informations couramment utilisées, comme les fonctions rénale et hépatique ou les interactions médicamenteuses^{30,31}. Notons qu'une étude pilote à répartition aléatoire (n = 200) indiquait récemment qu'un test pharmacogénétique de moins de 30 minutes permettant l'identification des porteurs de l'allèle CYP2C19*2 permettait d'optimiser la thérapie antiplaquettaire des porteurs de cet allèle à l'aide du prasugrel plutôt que du clopidogrel³². Des essais similaires, mais de plus grande envergure, sont présentement en cours afin de valider de façon définitive cette approche.

Un autre médicament qui a fait l'objet de nombreuses études pharmacogénétiques est la warfarine³³⁻³⁶. L'importante variabilité interindividuelle des doses de cet agent ayant un index thérapeutique étroit est bien connue³⁷. Pour pallier cet inconvénient, les doses de warfarine sont couramment ajustées ou personnalisées en fonction du rapport normalisé international (RNI)³⁸. Trois gènes ont été identifiés comme ayant une influence sur les doses de warfarine. Le gène CYP2C9, qui code pour le l'enzyme responsable du

métabolisme de la S-warfarine, ainsi que le gène VKORC1, qui code pour la cible de la warfarine, la vitamine k-époxyde réductase, ont une influence majeure sur les doses de ce médicament³⁹⁻⁴². Le gène CYP4F2, qui code pour le CYP4F2, une oxydase de la vitamine K, a une influence plus modeste^{33,41,43,44}. Ces informations génétiques auxquelles s'ajoutent des données cliniques, telles que l'âge, le sexe, et la médication concomitante, expliqueraient jusqu'à 55 % de la variabilité interindividuelle des doses de ces agents comparativement à environ 20 % d'explication avec les seules informations cliniques^{36,45}. Divers outils, tels que celui disponible sur le site warfarindosing.org, permettent d'utiliser cette information afin d'individualiser les doses de warfarine lorsque l'on débute son administration⁴⁶.

Peu de données probantes appuient l'utilisation courante d'une approche guidée par le génotype pour la personnalisation des doses de warfarine^{47,48}. Il est important de souligner que le cas de la warfarine diffère de celui du clopidogrel puisque, contrairement à ce dernier agent pour lequel aucun autre outil d'ajustement de la thérapie n'est disponible, on peut adapter les doses de la warfarine sur la base du RNI reflétant le degré d'anticoagulation, lequel est fortement associé au risque thromboembolique et hémorragique. Dans ce cas-là, nous sommes d'accord avec les recommandations de l'American College of Chest Physicians pour dire que des données provenant d'études à répartition aléatoire démontrant la supériorité d'un traitement où l'on personnalise les doses de warfarine sur la base d'un test pharmacogénétique plutôt que de se fier simplement au RNI sont nécessaires avant que ce test soit utilisé de façon répandue en clinique³⁸. À ce titre, de nombreux essais cliniques sont actuellement en cours afin de tester cette hypothèse.

La pharmacogénétique et le cancer

La pharmacogénétique fait partie intégrante de la thérapie moderne du cancer. La particularité du cancer veut que l'on identifie des caractéristiques liées au génome du patient et d'autres liées au génome de la tumeur⁴⁹. Depuis plus de 20 ans, plusieurs cibles et mutations ont été identifiées dans divers cancers, et certaines sont même devenues des cibles thérapeutiques. Le développement de la thérapie personnalisée pour le traitement du cancer croît de façon exponentielle. Les tumeurs sont maintenant analysées et caractérisées du point de vue des récepteurs, des mutations présentes ou de la surexpression de protéines à la surface des cellules⁴⁹. Une des premières mutations identifiées a été la translocation t(9;22) et la formation du gène BCR-ABL ou le chromosome de Philadelphie, présent dans la leucémie myéloïde chronique (LMC)⁵⁰. Le premier inhibiteur des tyrosines kinase ciblant ce gène, l'imatinib, a été commercialisé en 2001 et a révolutionné le traitement de cette maladie. Deux autres médicaments, le dasatinib et le nilotinib sont également approuvés pour le traitement de la LMC. Une autre molécule, le ponatinib, acceptée par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2013 et en attente d'approbation au Canada, agirait même dans des cas de maladies réfractaires dues à une mutation (T315i). Depuis, des dizaines d'inhibiteurs des tyrosines kinases sont apparus sur le marché pour le traitement de divers types de cancer.

Le génome du patient influencera le devenir des médicaments utilisés. Le métabolisme de plusieurs médicaments peut être

influencé par des mutations génétiques causant une toxicité accrue ou une efficacité réduite des médicaments. Un des exemples fréquemment cité en oncologie est le cytochrome CYP2D6 et le métabolisme du tamoxifène, un modulateur des récepteurs à l'œstrogène fréquemment utilisé dans les cancers du sein hormonodépendants^{51,52}. Plus de 70 variantes d'allèles ont été rapportées pour le CYP2D6. Environ 10 % des Caucasiens seraient considérés comme des métabolisateurs lents. Le tamoxifène est un promédicament qui doit être métabolisé en différents métabolites, dont le 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifène aussi connu sous le nom d'endoxifène, son principal métabolite actif. L'endoxifène a une affinité 10 à 100 fois plus importante que le tamoxifène pour le récepteur œstrogénique. Une diminution de la transformation en endoxifène par un CYP2D6 muté pourrait donc résulter en une efficacité moindre du médicament. Des dizaines d'études ont tenté d'évaluer la pertinence clinique de la présence de ces mutations. On a toutefois rapporté des résultats contradictoires, entre autres à cause des protocoles de recherche utilisés (principalement rétrospectif), des populations variables entre les études et des divers biais s'y rapportant. À l'opposé, les études évaluant l'effet des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP2D6 ont été plus concluantes et ont rapporté des diminutions des taux d'endoxifène lorsque l'activité du CYP2D6 était affectée par des inhibiteurs puissants. Ainsi, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ne recommande pas de test de polymorphisme du CYP2D6 mais préconise la prudence lors de l'utilisation d'inhibiteurs du CYP2D6⁵³.

Pour les patients leucémiques, on utilise fréquemment les analogues des purines, comme l'azathioprine et la mercaptopurine. Ces médicaments sont métabolisés en partie par le thiopurine s-methyltransferase (TPMT). La mercaptopurine est un promédicament qui doit être métabolisé en thioguanine pour être actif. Le TPMT inactive la mercaptopurine non transformée en thioguanine. Il existe des polymorphismes pour cet enzyme, et près de 8 à 11 % de la population aurait une activité réduite du TPMT. Le TPMT*2, TPMT*3A et le TPMT*3C représentent la majorité des polymorphismes rencontrés chez les Caucasiens et les Méditerranéens, et ils entraînent une dysfonction de l'enzyme⁵⁴. Ainsi, le patient qui présente un de ces polymorphismes verra la mercaptopurine préférentiellement transformée en thioguanine et sera exposé à plus de toxicité hématologique. En pratique, des tests sont disponibles pour déterminer le génotype du patient de manière à pouvoir prédire les toxicités en réduisant les doses initiales de mercaptopurine. Si le test n'est pas disponible, on surveillera les toxicités en suivant la formule sanguine et les tests de fonction hépatique^{5,49}.

L'irinotécan, utilisé pour le traitement du cancer colorectal, doit être métabolisé en son métabolite actif, le SN-38. Celui-ci est environ 1000 fois plus actif que l'irinotécan.

L'UGT1A1 est l'enzyme responsable de l'inactivation du SN-38 par glucuronidation. L'UGT1A1 a également plusieurs polymorphismes, dont l'UGT1A1*28. Une diminution de l'activité de cette enzyme entraînera une accumulation de SN-38 dans le sang et la muqueuse intestinale, ce qui résulte en des toxicités accrues, comme une neutropénie et des diarrhées importantes. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'UGT1A1*28, une condition

aussi appelée maladie de Gilbert. La FDA a recommandé en 2005 que les patients porteurs de l'UGT1A1*28 reçoivent une dose de départ inférieure d'irinotecan. En pratique, le test de l'UGT1A1 n'est pas fait systématiquement. Si des toxicités importantes sont rapportées, on diminuera les doses d'irinotecan aux cycles subséquents^{49,55-58}.

La pharmacogénétique de la tumeur influencera aussi les choix de traitements disponibles. Certaines thérapies ciblées se lient à un récepteur et bloquent son activité, ce qui entrave par le fait même la croissance tumorale. Par exemple, les patients souffrant d'un cancer du sein surexprimant la protéine Her-2, codée par le gène ERBB2 (environ 15 à 20 % des cancers du sein) pourront recevoir une thérapie à base de trastuzumab ou de lapatinib. Ces patients, atteints d'un cancer plus agressif et avec un pronostic plus sombre, voient maintenant leur pronostic semblable à celui des patients dont le cancer ne surexprime pas le Her-2. De façon encore plus précise, la mutation du codon V600E du BRAF est présente dans près de 60 % des mélanomes malins. Une nouvelle thérapie ciblée, le vémurafénib, inhibera l'activité tyrosine kinase de cette mutation. Par ailleurs, d'autres mutations, comme la mutation au codon 12 ou 13 du K-RAS des tumeurs liées au cancer colorectal (environ 50 % des tumeurs), agiront comme facteurs prédictifs de réponse. Des études ont démontré que si la mutation est présente sur la tumeur, les cellules exposées à un inhibiteur de l'*Endothelial Growth Factor Receptor* (EGFR), comme le cetuximab ou le panitumumab, ne répondront pas au traitement. Ainsi, ces molécules ne doivent pas être utilisées pour cette population.

L'ASCO a même émis des recommandations que toutes les tumeurs d'un cancer colorectal devraient être testées de manière à pouvoir détecter la présence de la mutation du K-RAS⁵⁹.

De plus en plus de cancers sont traités au moyen de thérapies ciblées. Pour le cancer du poumon non à petites cellules, on utilisera le gefitinib ou l'erlotinib pour les patients dont la tumeur présente une mutation de l'EGFR à l'exon 19 ou 21. Cette mutation amène un phénomène d'autophosphorylation du récepteur, qui entraîne une activation continue de la prolifération cellulaire cancéreuse et une diminution de l'apoptose cellulaire. Le crizotinib, une nouvelle molécule bloquant l'activité des récepteurs à tyrosine kinase c-Met et ALK, est maintenant approuvé pour le traitement du cancer avancé ou métastatique en présence de cette mutation. Environ 3 à 8 % des cancers du poumon présentent une mutation de l'EML4-ALK et peuvent être traités avec cette molécule. Le tableau II résume les thérapies ciblées utilisées pour le traitement du cancer et leurs cibles thérapeutiques.

La pharmacogénétique et l'infectiologie

La pharmacothérapie personnalisée, en particulier à l'aide de la pharmacogénétique, est une pratique courante pour la prise en charge clinique des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'exemple marquant est l'augmentation du risque de réaction d'hypersensibilité associée à l'abacavir chez les personnes porteuses de l'allèle du complexe majeur d'histocompatibilité classe

Tableau II. Exemple de thérapies ciblées et médicaments touchés par des mutations

MÉDICAMENT	CIBLE OU MUTATION	INDICATION
ONCOLOGIE		
Erlotinib et gefitinib	Récepteur EGF	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique avec mutation du récepteur EGF
Crizotinib	ALK	Cancer du poumon non à petites cellules métastatique ou avancé avec mutation ALK
Vémurafénib	BRAF	Mélanome malin métastatique avec mutation V600E
Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique et leucémie lymphoïde aigüe avec présence du chromosome de Philadelphie
Cetuximab, panitumumab	Récepteur EGF	Cancer colorectal métastatique en l'absence de la mutation du K-RAS
Trastuzumab, lapatinib	Her-2	Cancer du sein surexprimant la protéine Her-2
CARDIOLOGIE		
Clopidogrel	CYP2C19	Syndrome coronarien aigu et intervention coronarienne percutanée
Warfarine	VKORC1, CYP2C9, CYP4F2	Anticoagulation pour diverses indications (Fibrillation auriculaire, thrombose veineuse profonde)
INFECTIOLOGIE		
Abacavir	HLA-B	VIH
Atazanavir	UGT1A1	VIH
Éfavirenz	CYP2B6	VIH
Peg-interféron alfa-2a/2b	IL-28B	Hépatite C, tous génotypes
Bocéprévir, Télaprévir	IL-28B	Hépatite C, génotype 1
Voriconazole	CYP2C19	Diverses infections fongiques
Isoniazide	NAT2 CYP2E1 GSTM1	Tuberculose

BCR-ABL : chromosome de Philadelphie; Récepteur à l'EGF : endothelial growth factor receptor

I HLA-B*5701^{60,61}. Cet allèle est présent dans 5,8 % de la population, avec une fréquence plus importante chez les Caucasiens, soit 6,7 %⁶². La réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est décrite comme une réaction multisystémique se présentant généralement lors des six premières semaines de traitement. La fièvre et le rash sont les symptômes les plus fréquents, bien qu'ils soient parfois absents. La gravité de la réaction augmente progressivement si l'administration d'abacavir se poursuit, et cette réaction peut être mortelle si l'abacavir est réintroduit après une première réaction⁶³. La prévalence de cette réaction avant l'utilisation de la pharmacogénétique était de 5 à 8 %^{63,64}.

L'analyse du polymorphisme HLA-B*5701 aide à prédire si un patient développera une réaction d'hypersensibilité. Cette analyse est hautement sensible et spécifique (sensibilité 100 %, spécificité 96,9 %, valeur prédictive positive 47,9 %, valeur prédictive négative 100 %)⁶². Autrement dit, personne n'ayant obtenu de résultat négatif ne développera la réaction d'hypersensibilité tandis que près de 50 % des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 subiront cette réaction immunitaire. Une étude prospective, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comptant près de deux mille patients a démontré que lorsque le test pharmacogénétique est fait avant le début de la thérapie antirétrovirale, la prévalence de la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir diminue jusqu'à 0 %⁶². Depuis cette étude, l'analyse du HLA-B*5701 est fortement recommandée par les lignes directrices québécoises sur le traitement du VIH⁶⁵. Même avant les données de cette étude clinique, les cliniciens canadiens étaient les pionniers de l'introduction de ce test pharmacogénétique en clinique⁶⁶. Le test HLA-B*5701 fait partie des analyses de base effectuées sur les personnes vivant avec le VIH. Si le résultat est positif, l'abacavir est contre-indiqué. Le résultat HLA-B*5701 devrait être inscrit au dossier médical ainsi qu'au dossier pharmacologique, par exemple dans la section des allergies médicamenteuses, même si le patient n'a jamais reçu l'abacavir.

D'autres polymorphismes présentant de l'intérêt dans le cas du VIH sont l'UGT1A1*28 associé à une augmentation du risque d'hyperbilirubinémie secondaire à l'atazanavir, un inhibiteur de la protéase, et le CYP2B6*6 (516 G > T) et *16 (983 C > T) associés aux concentrations plus élevées de l'éfavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, et par conséquent comportant un risque plus élevé d'effets sur le système nerveux central^{67,68}. L'utilisation de la pharmacogénétique pour modifier l'usage de ces médicaments pourrait potentiellement diminuer les effets indésirables. La fréquence des polymorphismes CYP2B6*6 (516 G>T) et *16 (983 C>T) est respectivement de 34 % et de 8 % dans la population caucasienne et jusqu'à 50 % et 12 % dans la population africaine⁶⁹.

La pharmacogénétique est également couramment utilisée dans les cas de VIH, car le choix de la thérapie antirétrovirale est individualisé selon la présence de mutations virales qui sont détectées par le génotype viral⁷⁰. De plus, la pharmacothérapie est davantage personnalisée à l'aide de la pharmacométrie clinique des antirétroviraux, soit l'ajustement posologique selon les résultats des concentrations plasmatiques⁷¹.

Parmi les autres infections, la pharmacogénétique s'intéresse au traitement de l'hépatite C, où un polymorphisme près

du gène de l'interleukin (IL) 28-B est associé à la réponse thérapeutique. L'IL-28B TT (rs12979860) est associé à une augmentation du risque d'échec virologique, en particulier contre le virus de l'hépatite C (VHC) génotype 1, un virus généralement plus difficile à traiter que les autres génotypes⁷². Ce polymorphisme est présent respectivement chez 12 %, 37 % et 22 % des Caucasiens, des Afro-Américains et des Hispaniques⁷². Jusqu'à présent, la durée de la thérapie contre l'hépatite C ne prenait pas en compte le résultat pharmacogénétique de l'IL-28B. Cependant, cette dernière information indique aux cliniciens les chances de réussite de la thérapie. Elle peut entrer en ligne de compte avec d'autres facteurs pour déterminer si le traitement à base de peg-interféron/ribavirine ± inhibiteurs de la protéase NS3/4A peut être offert au patient ou s'il est préférable d'attendre la venue de nouveaux antiviraux anti-VHC plus efficaces.

D'autres polymorphismes peuvent être importants en infectiologie. Par exemple, les métaboliseurs lents du CYP2C19 (*2, *3 et/ou *4), dont l'aire sous la courbe de voriconazole augmente de 300 %, peuvent potentiellement être sujets à plus d'effets indésirables^{73,74}. Pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*, les concentrations plus faibles des inhibiteurs de la pompe à protons des métaboliseurs rapides du CYP2C19 tendent à diminuer l'efficacité de la thérapie^{75,76}. L'ajustement posologique du lansoprazole selon la présence de polymorphismes au CYP2C19 permet d'augmenter les taux d'éradication du *H. pylori*⁷⁷.

De plus, les métaboliseurs lents du N-acétyltransférase 2 (NAT-2) ont une clairance hépatique plus faible de l'isoniazide, ce qui peut augmenter l'efficacité de la thérapie et diminuer le risque de résistance⁷⁸. Toutefois, des polymorphismes au NAT2, au CYP2E1 et au glutathion-S-transférase (GSTM1) augmentent le risque d'hépatotoxicité associée à l'isoniazide⁷⁹. Notons qu'une forte proportion de la population caucasienne est porteuse d'allèle au NAT2 la rendant métaboliseur lent de l'isoniazide⁷⁹.

Finalement, les données pharmacogénétiques du patient sont souhaitables pour bien caractériser le risque d'interactions médicamenteuses avec les antimicrobiens. Par exemple, la signification clinique des interactions médicamenteuses avec le voriconazole peut varier selon la fonction du CYP2C19^{80,81}.

Populations particulières

La pharmacogénétique en pédiatrie suscite beaucoup d'intérêt. À cause du manque d'études, on connaît mal les effets à court et à long terme d'une bonne proportion des médicaments actuellement commercialisés et utilisés pour les enfants. La pharmacogénétique laisse entrevoir la possibilité d'améliorer l'usage des médicaments pour cette population. Toutefois, les enjeux éthiques, bien qu'ils soient décrits pour l'adulte, sont encore peu explicités pour l'enfant. Par exemple, les résultats de pharmacogénétique pourraient révéler une prédisposition à une maladie à l'âge adulte et nuire à l'obtention d'une assurance-vie. Il est évident que bien des conséquences du développement de la pharmacogénétique nous sont encore inconnues⁸².

Il faut également tenir compte du stade de maturation des voies métaboliques, d'élimination et des cibles thérapeutiques de l'enfant. La concordance entre le génotype

et le phénotype dépend aussi du stade de développement de l'enfant, particulièrement en ce qui concerne chacune des voies métaboliques et chacun des transporteurs. En effet, si l'on possède par exemple de l'information sur le génotype du cytochrome CYP2D6 d'un enfant, on doit également se questionner sur la maturité de cette voie métabolique (le phénotype). Ainsi, la clairance d'un médicament administré à un nouveau-né dont on connaît le polymorphisme de métaboliseur lent et à un nouveau-né métaboliseur extensif (normal à rapide) peut s'avérer similaire dans les deux cas à cause de l'immaturité de la voie métabolique^{82,83}. On ne peut présumer non plus que les données pharmacogénétiques découvertes chez l'adulte ont la même portée que chez l'enfant. Une étude portant sur la pharmacogénétique de la warfarine chez 70 enfants âgés de 0,1 à 18 ans a trouvé que l'âge avait une influence plus grande sur la valeur du RNI que les polymorphismes retrouvés au niveau du CYP2C9 et du VKORC1⁸⁴.

Il existe un réseau canadien d'identification et de notification des effets indésirables en pédiatrie nommé le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). Grâce à sa contribution, une attention particulière a été apportée à la survenue de dépression respiratoire chez le nourrisson dont la mère allaitante consommait de la codéine. Si la mère est porteuse du phénotype de métaboliseur rapide du CYP2D6, il en résulte une conversion accrue de la codéine en morphine. Le taux élevé de morphine en circulation engendre le risque que le bébé allaité présente des symptômes de surdosage de morphine (et la mère court elle aussi le risque de présenter des symptômes liés aux hautes concentrations systémiques de morphine). De plus, l'augmentation du risque de toxicité chez le bébé est d'autant plus importante en raison de l'immaturité de certaines voies impliquées dans le métabolisme (la glucuronidation) et l'élimination rénale de la morphine et de ses métabolites (accumulation du principe actif en circulation chez le bébé).

Le cas de la codéine ne se résume pas seulement à un polymorphisme du CYP2D6. Il demande également de prendre en considération le phénotype et aussi les polymorphismes touchant d'autres voies métaboliques⁸⁵. Malgré la publication de cas jouant en faveur du génotypage du CYP2D6, le dépistage de polymorphismes à ce niveau ne se fait pas en pratique. Puisque la codéine peut également s'avérer inefficace chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 si elle ne peut pas être métabolisée en morphine, on opte d'emblée de plus en plus souvent pour une analgésie de remplacement (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou morphine par exemple), c'est-à-dire qui ne nécessite pas la connaissance du génotype du patient. En juin 2013, Santé Canada a émis un avis stipulant la recommandation de limiter l'utilisation de la codéine aux enfants d'un âge égal ou supérieur à 12 ans.

Communication et enjeux socioéthiques

Conformément à son code de déontologie, le pharmacien québécois se doit de « protéger et promouvoir la santé et le bien-être de ses patients » et « d'évaluer et d'assurer l'usage approprié de leur thérapie médicamenteuse afin de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques » (Code de déontologie, articles 6 et 33). À l'heure actuelle, et en l'absence de recommandations professionnelles explicites, il est difficile d'anticiper les conséquences que

pourra avoir l'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique du pharmacien au regard de ces obligations. Mais le train est en marche : la pharmacogénétique fait parler d'elle dans les médias, et certaines compagnies privées offrent d'ores et déjà au grand public des tests de nature pharmacogénétique sur internet. Dans ce contexte, le pharmacien doit se tenir prêt à répondre aux questions de ses patients et se familiariser avec les défis soulevés par la communication d'une information pharmacogénétique et les enjeux socioéthiques qui y sont liés. Il est important de préciser que cette section ne donne qu'un aperçu de tels enjeux. La consultation de références supplémentaires peut être nécessaire pour obtenir davantage de détails^{86,87}.

En premier lieu, le pharmacien doit se demander quels peuvent être les répercussions et les risques liés à la transmission d'une information pharmacogénétique à un patient. À cet égard, plusieurs facteurs doivent être pris en considération :

- À l'instar des résultats de nombreux autres tests génétiques, les résultats d'un test pharmacogénétique sont complexes et demeurent de nature probabiliste. Leur interprétation et leur utilisation nécessitent donc une connaissance scientifique et clinique suffisante. La communication d'une information aussi complexe à un patient peut être un défi de taille. Pour respecter l'autonomie du patient et lui permettre de prendre des décisions éclairées, il faut s'assurer qu'il comprenne bien la portée et les conséquences potentielles du test avant de le subir, mais aussi la signification des résultats.
- Tout comme d'autres données génétiques, l'information pharmacogénétique est de nature familiale. Le résultat d'un test pharmacogénétique pourrait donc, dans certains cas, être approprié pour la santé actuelle ou future d'une personne apparentée au patient. En pratique, cela peut donner lieu à des dilemmes éthiques de taille. Par exemple, si le résultat d'un test pharmacogénétique démontre qu'un patient (et donc potentiellement les personnes apparentées) courent le risque de présenter des effets secondaires graves à un médicament, le pharmacien ou tout autre praticien concerné devrait-il communiquer avec les proches du patient ? Et si ce dernier s'y oppose et invoque la confidentialité de ses données ? La question du « devoir d'informer les personnes apparentées de leurs risques génétiques » n'est pas réglée en ce qui concerne l'information pharmacogénétique et elle fait en outre l'objet de nombreuses controverses dans le cadre des tests génétiques de prédisposition⁸⁸. En tout cas, le caractère héréditaire de l'information pharmacogénétique et sa portée familiale devraient être abordés avec le patient avant que le test ne soit effectué. Il serait également utile d'inviter le patient à inclure les membres de sa famille dans le processus de communication des informations pharmacogénétiques. Des rencontres familiales (en groupe) et une documentation écrite peuvent être des moyens de transmettre l'information à toutes les personnes concernées et peuvent aider à surmonter certaines barrières à la communication de l'information pharmacogénétique, telles que la complexité de la nature de l'information, le sentiment potentiel de culpabilité de la part du patient, l'anxiété et l'éloignement géographique pour n'en nommer que quelques-unes.

- Le test pharmacogénétique vise principalement à recueillir de l'information sur l'innocuité ou l'efficacité d'un médicament pour une personne. Toutefois, il n'est pas exclu qu'un tel test puisse également découvrir des prédispositions à développer des maladies d'origine génétique. Il est important de parler avec le patient de telles possibilités et de connaître ses préférences à cet égard : voudra-t-il être informé de tels résultats fortuits ? Cette question fait aussi l'objet de vifs débats⁸⁹.
- Il est finalement crucial de se demander si les résultats d'un test pharmacogénétique pourraient occasionner les mêmes risques psychologiques et sociaux que ceux potentiellement générés par les tests de prédisposition génétique (par exemple : anxiété, sentiment de culpabilité au sein de la famille et en particulier face aux descendants, risques de stigmatisation et de discrimination)⁹⁰. À l'exception des cas de découverte fortuite abordés plus haut, le test pharmacogénétique ne déterminera pas des prédispositions à développer une maladie. Toutefois, les risques psychosociaux ne peuvent pas être exclus : par exemple, comment réagira un patient pour lequel le test indique qu'il est susceptible de ne pas répondre à un médicament et qu'il n'y a pas de solutions de remplacement ? Dans de tels cas, un test pharmacogénétique pourrait également indiquer les chances de survie ou de récurrence. Enfin, à l'heure actuelle, les risques de discrimination soulevés par des informations pharmacogénétiques, en particulier concernant les assurances, ne sont pas connus, mais ils ne peuvent pas être exclus^{30,90}. L'exemple de risque le plus probant serait celui d'un changement de l'assurabilité d'un patient à la suite du résultat d'un test qui démontrerait l'inefficacité d'un traitement futur, le cas échéant. Aux États-Unis, depuis 2008, le Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) protège les citoyens contre une telle discrimination de la part de l'assurance. Toutefois, cette législation ne couvre que les polices d'assurance-maladie et ne s'applique pas aux assurances-vie, invalidité ou de soins de longue durée. Aucune disposition légale particulière ne prohibe la discrimination génétique au Canada, mais des projets de loi allant dans ce sens ont récemment été déposés^{26,91,92}.

Tous les facteurs mentionnés ci-dessus soulèvent des enjeux socioéthiques et devraient être envisagés et faire l'objet de discussions avec le patient avant la réalisation d'un test pharmacogénétique. Pour les mêmes raisons, un accompagnement adéquat devrait être prévu pendant et après la communication des résultats.

Le pharmacien aura certainement un rôle à jouer à cet égard, puisqu'il assume déjà un rôle capital de conseil et de suivi auprès du patient, conformément aux standards de pratiques établis par l'Ordre des pharmaciens du Québec (voir le *Guide de pratique de l'OPQ*, notamment la section sur les habiletés). Toutefois, ces standards n'intègrent pas encore les particularités d'un suivi en pharmacogénétique. À cet égard, la définition du conseil génétique de la National Society of Genetic Counselors et celle de l'American Society of Human Genetics pourraient être prises comme références, et nous pourrions définir le processus de conseil et de communication en matière de pharmacogénétique de la façon suivante. La communication en matière de pharmacothérapie personnalisée doit d'abord être

considérée comme un processus faisant appel à des données très personnelles et fondamentales concernant le patient ainsi que les membres de sa famille. Il doit être centré sur l'objectif de personnaliser la pharmacothérapie et sur une approche hautement respectueuse et empathique.

Discussion

Dans plusieurs domaines, les découvertes pharmacogénétiques n'ont pas encore été incorporées dans les pratiques courantes, et leur utilité clinique reste à prouver. Même si plusieurs tests sont disponibles, ils ne sont pas utilisés à grande échelle pour diverses raisons (uniformité des tests, coûts, délais, interprétation des résultats, etc.).

En fin de compte, l'objectif de la pharmacogénétique demeure d'améliorer les tests diagnostiques ou pronostiques, d'identifier des individus qui répondront au traitement ou de prévenir des toxicités graves en évitant un traitement à un patient qui ne le tolérerait pas. Certains exemples concrets démontrent que cet objectif a déjà été atteint pour certains traitements spécifiques. Par exemple, on n'offrira pas de cetuximab à un patient souffrant d'un cancer colorectal avec mutation du K-RAS, car le traitement serait inefficace pour lui et on évitera une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir à un patient porteur du HLA*5701. De plus, des possibilités de traitements existent dans l'éventualité où certains médicaments, comme le clopidogrel ou le tamoxifène, ne seraient pas efficaces.

Mais les professionnels sont-ils prêts à incorporer les résultats pharmacogénétiques dans leur pratique ? Un sondage effectué auprès des pharmaciens québécois a démontré que l'intérêt pour cette nouvelle avenue est bien présent, mais que bien peu de pharmaciens se sentent outillés pour interpréter des résultats de tests, pour intervenir auprès des médecins ou encore pour conseiller leurs patients³⁰.

Étonnamment, plusieurs pharmaciens questionnés considéreraient la possibilité de proposer un traitement qu'on saurait inefficace ou causant des effets indésirables toxiques à un patient si celui-ci souffrait d'une maladie menaçant sa vie, ce qui démontre un certain manque de connaissance du sujet, puisque ces tests seront en grande partie utilisés pour le traitement de ce type de maladie (cancer, VIH, maladies cardiovasculaires). La pratique pharmaceutique en milieu hospitalier devient de plus en plus spécialisée par domaine thérapeutique. Un pharmacien en oncologie sera probablement bien à l'aise à expliquer les tests utilisés en cancer, mais connaîtra peu les tests utilisés en VIH. Qu'advient-il du pharmacien généraliste qui œuvre dans un plus petit centre où les divers tests sont peu disponibles ? Le pharmacien communautaire devra, quant à lui, faire face aux multiples questions des patients ayant acheté sur internet des tests pharmacogénétiques. De plus, les curriculums des facultés de pharmacie et de médecine devront intégrer rapidement des cours sur la pharmacogénétique.

Les pharmaciens se déclarent préoccupés par certains enjeux éthiques³⁰. Un test pharmacogénétique pourrait-il avoir des conséquences sur l'assurabilité d'un patient ? Comment agir si un patient refuse de communiquer une information pharmacogénétique importante au sein de sa famille ?

Comment gérer la situation si un test démontre qu'aucun médicament n'est approprié pour un patient ? Autant de questions qui demeurent actuellement sans réponse.

Outils et références

De plus en plus d'outils sont disponibles en autoapprentissage ou pour accéder rapidement à des informations à jour en pharmacogénétique (tableau III). L'American College of Clinical Pharmacy a développé un livre de référence sur la pharmacogénétique. Certaines facultés de pharmacie, comme celle de l'University of California à San Diego et celle de l'Université de Montréal, ont développé des programmes de formations spécifiques à la pharmacogénétique. Le nombre d'articles dans la littérature scientifique ne cesse d'augmenter.

Tableau III. *Références et outils utiles*

www.genome.gov
www.pharmgkb.org
www.accp.com/bookstore/th_02pg.aspx
www.pharm.umontreal.ca/études/perfectionnement-professionnel
https://pharmacogenomics.ucsd.edu/
www.cancer.gov

Conclusion

La pharmacogénétique n'en est qu'à ses débuts. Plusieurs avancées sont encore à venir. Le patient prend activement part à la prise en charge de sa santé et voudra peut-être connaître son profil génétique. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien sera primordial dans l'interprétation des résultats de tests de pharmacogénétique ou encore dans la gestion d'interactions médicamenteuses en présence de mutations. La formation des pharmaciens et des autres professionnels de la santé est essentielle. Les considérations éthiques sont considérables et ne sont pas à négliger. Il faudra parfaire les capacités de communication du pharmacien pour que le patient soit adéquatement conseillé. Le travail interdisciplinaire incluant des professionnels, comme les conseillers génétiques, les psychologues, les médecins et les pharmaciens, permettra d'encadrer la prise en charge optimale des patients et de leur famille.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs. Simon deDenus est titulaire de la Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier, Université de Montréal, Montréal.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. International human genome sequencing consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-45.
2. Evans WE MH. Pharmacogenomics - Drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
3. Stingl Kirchheiner JC, Brockmoller J. Why, when, and how should pharmacogenetics be applied in clinical studies?: current and future approaches to study designs. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:198-209.
4. Jorgensen AL, Williamson PR. Methodological quality of pharmacogenetic studies: issues of concern. *Stat Med* 2008;27:6547-69.
5. Court M. A Pharmacogenomics primer. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1087-103.
6. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat* 2000;15:7-12.
7. Cavallari LH, Overholser BR, Anderson D, Buie L, Formea CM, Gallagher JC et coll. Recommended basic science foundation necessary to prepare pharmacists to manage personalized pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2010;30:626.
8. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine - An updated primer. *N Engl J Med* 2010;362:2001-11.
9. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F et coll. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
10. Spinler SA. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: balancing efficacy and bleeding risk. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(15 suppl 7):7-17.
11. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA et coll. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:328-32.
12. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB et coll. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
13. Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quillici J, Camoin-Jau L, Saut N et coll. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:1088-93.
14. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.
15. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM et coll. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34.
16. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehili J, Dörrler K et coll. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916-22.
17. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd et coll. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
18. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J et coll. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
19. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et coll. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
20. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouot E, Méneveau N et coll. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
21. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K et coll. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.
22. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J et coll. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14.
23. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics research network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:464-7.
24. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE et coll. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the mana-

- gement of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645-81.
25. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, Lillie E, Smith EN, Tisch RL et coll. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1928-37.
 26. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, Kluk MJ, Angiolillo DM, Kereiaki DJ et coll. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA* 2011;306:2221-8.
 27. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et coll. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553-60.
 28. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Baratt BJ, Horrow J et coll. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
 29. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM et coll. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94:317-23.
 30. de Venus S, Letarte N, Hurlimann T, Lambert JP, Lavioie A, Robb L et coll. An evaluation of pharmacists' expectations towards pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2013;14:165-75.
 31. Relling MV, Altman RB, Goetz MP, Evans WE. Clinical implementation of pharmacogenomics: overcoming genetic exceptionalism. *Lancet Oncol* 2010;11:507-9.
 32. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M et coll. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012;379:1705-11.
 33. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P et coll. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008;111:4106-12.
 34. Cooper GM, Johnson JA, Langae TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI et coll. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008;112:1022-7.
 35. Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, Grosso L, Eby C, Deych E et coll. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood* 2007;110:1511-5.
 36. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP et coll. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-33.
 37. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;45:704-6.
 38. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ et coll. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e152S-84S.
 39. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A et coll. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.
 40. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM et coll. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625-9.
 41. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N et coll. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* 2009;5:e1000433.
 42. Wu AH, Wang P, Smith A, Haller C, Drake K, Linder M et coll. Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: comparison with other equations. *Pharmacogenomics* 2008;9:169-78.
 43. Danese E, Montagnana M, Johnson JA, Rettie AE, Zambon CF, Lubitz SA et coll. Impact of the CYP4F2 p.V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:746-56.
 44. Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, Sirianni E, Novelli L, Bramanti P et coll. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population. *Pharmacogenomics* 2009;10:261-6.
 45. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM et coll. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Ther* 2008;30:326-31.
 46. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:612-8.
 47. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SL, Samuelson KM, Mansfield JW et coll. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;125:1997-2005.
 48. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP et coll. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.
 49. Walko CM, Ikediobi O. Pharmacogenomic applications in oncology. *J Pharmacy Pract* 2012;25:439-46.
 50. Dulucq S, Krajcinovic M. The pharmacogenetics of imatinib. *Genome Med* 2010;2:85.
 51. Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep* 2010;12:7-15.
 52. Margolin S, Lindh JD, Thoren L, Xie H, Koukel L, Dahl ML et coll. CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: possible differences of outcome in pre- and post-menopausal patients. *Pharmacogenomics* 2013;14:613-22.53.
 53. Burstein HJ, Prestrudd A, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE et coll. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3784-96.
 54. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schiegelew K, Pui CH, Yee SW et coll. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:324-5.
 55. Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:209-17.
 56. Fujiwara Y, Minami H. An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2010;11:391-406.
 57. Marques SC, Ikediobi ON. The clinical applica-
- tion of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. *Human Genomics* 2010;4:238-49.
58. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS et coll. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol* 2010;28:3227-33.
 59. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF et coll. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2091-6.
 60. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W et coll. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-2.
 61. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et coll. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
 62. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et coll. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
 63. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Gutrell A, Naderer O, Spreen B et coll. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23:1603-14.
 64. Cutrell A, Hernandez J, Edwards M, Fleming J, Powell W, Scott T. Clinical risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir: retrospective analysis of over 8,000 subjects receiving abacavir in 34 clinical trials. In: Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy; 2003; Chicago, IL; 2003.
 65. Baril JG, Rouleau D, Côté P, Courchesne M, Fortin M, Fortin C et coll. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé, 2010. [en ligne] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-337-02.pdf> (site visité le 1^{er} janvier 2013).
 66. Lalonde RG, Thomas R, Rachlis A, Gill MJ, Rogger M, Angel JB et coll. Successful implementation of a national HLA-B*5701 genetic testing service in Canada. *Tissue Antigens* 2010;75:12-8.
 67. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P et coll. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005;192:1381-6.
 68. Haas DW, Gebretsadik T, Mayo G, Menon UN, Acosta EP, Shintani A et coll. Associations between CYP2B6 polymorphisms and pharmacokinetics after a single dose of nevirapine or efavirenz in African americans. *J Infect Dis* 2009;199:872-80.
 69. Li J, Menard V, Benish RL, Jurevic RJ, Guillemette C, SToneking M et coll. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYP2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment. *Pharmacogenomics* 2012;13:555-70.
 70. Johnson VA, Calvez V, Gunthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer RW et coll. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med* 2013;21:6-14.
 71. Higgins N, Tseng A, Sheehan NL, la Porte CJ. Antiretroviral therapeutic drug monitoring in Canada: current status and recommendations for clinical practice. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:500-9.

72. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV et coll. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9 e18.
73. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics* 2011;12:861-72.
74. Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE et coll. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:906-15.
75. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Amer* 2010;39:465-80.
76. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M et coll. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharm Ther* 1999;65:552-61.
77. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S et coll. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:521-8.
78. Gumbo T, Louie A, Liu W, Brown D, Ambrose PG, Bhavnani Sm et coll. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2329-36.
79. Das Roy PD, Majumder M, Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics* 2008;9:311-21.
80. Mikus G, Schowel V, Drzewinska M, Rengelshausen J, Ding R, Riedel KD et coll. Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126-35.
81. Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH et coll. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1131-6.
82. Moran C, Thornburg CD, Barfield RC. Ethical considerations for pharmacogenomic testing in pediatric clinical care and research. *Pharmacogenomics* 2011;12:889-95.
83. Leeder JS, Kearns GL. Interpreting pharmacogenetic data in the developing neonate : the challenge of hitting a moving target. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:434-36.
84. Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, Eldin NS, Yasui U, Geisen C et coll. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin-K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood* 2012;116:6101-5.
85. Kelly LE, Mamadi P. Is there a role for therapeutic drug monitoring with codeine? *Ther Drug Monit* 2012;34:249-556.
86. Joly Y. La pharmacogénétique: perspectives et enjeux éthico-juridiques 2004. [en ligne] <http://www.lex-electronica.org/articles/v9-3/joly.pdf> (site visité le 20 avril 2013).
87. Turgeon J. Commentaires relatifs au rapport du Nuffield Council on Bioethics Pharmacogenetics: Ethical Issues 2004. [en ligne] http://www.omics-ethics.org/observatoire/cadrages/cadr2004/c_no15_04/c_no15_04_02.html (site visité le 20-04-2013)
88. Callier S, Simpson R. Genetic diseases and the duty to disclose. *Virtual Mentor* 2012;14:640-4.
89. Westbrook MJ, Van Driest SL, McGregor TL, Denny JC, Zuvich RL, Clayton EW et coll. Mapping the incidentalome: estimating incidental findings generated through clinical pharmacogenomics testing. *Genet Med* 2012;15:325-31.
90. Korol S, Hurlimann T, Godard B, de Denuis S. Disclosure of individual pharmacogenomic results in research projects: when and what kind of information to return to research participants. *Pharmacogenomics* 2013;14:675-88.
91. Laedtke AL, O'Neil SM, Rubinstein WS, Vogel KJ. Family physicians' awareness and knowledge of the Genetic Information Non-discrimination Act (GINA). *J Genetic Counsel* 2012;21:345-52.
92. Projet de loi contre la discrimination. 2013. [en ligne] <http://www.ccgf-cceg.ca/sites/default/files> (site visité le 24 avril 2013).

Abstract

Objective: To provide basic notions of pharmacogenetics and personalized pharmacotherapy and to describe areas where pharmacogenetics is currently applied.

Data sources: A literature search was conducted via Pubmed database using the terms: pharmacogenetic, cardiovascular disease, cancer, infectious diseases, HIV, pediatrics, ethics, and communication.

Study selection and data extraction: Review articles and clinical studies in French and English relevant to the selected therapeutic areas were reviewed: cardiovascular disease, oncology, infectious diseases, hypersensitivity reactions, ethics, and communication. Pharmacoeconomic studies were excluded.

Data analysis: There is an increased interest in the role of pharmacogenetics in clinical practice in predictive and prognostic markers. Some tests are used marginally or within the context of clinical trials, others like the *HLA*5701* tests are used prior to start treatment with abacavir. Pharmacogenetic and genetic tests are used primarily in oncology to define tumor characteristics. Ethical considerations and issues with

communication of results need to be elaborated.

Conclusion: Pharmacogenetics is a growing field. Pharmacists will have new challenges in interpreting these tests. Additional training will be necessary for health care professionals.

Key words: Abacavir, clopidogrel, ethical, personalized pharmacotherapy pharmacogenetic, pharmacogenomic, polymorphisms