

# Tests pharmacogénomiques pour la psychiatrie et le traitement de la douleur

## Résumé

La génétique influence l'exposition aux médicaments, leur efficacité et nos prédispositions à des effets indésirables particuliers. Le nombre grandissant de données supportant cette influence génétique sur la réponse aux médicaments a donné lieu à la création de groupes d'experts et à la publication de directives cliniques revues par les pairs. En psychiatrie particulièrement, ces lignes directrices se limitent à quelques médicaments et aux ajustements de doses à considérer lorsqu'un patient présente un métabolisme plus lent ou rapide. Cependant, pour être intégrée dans la pratique clinique, les cliniciens ont besoin d'une solution plus complète. Nous décrivons ici la méthodologie utilisée par Biron pour créer un test pharmacogénomique à jour selon les données de la littérature actuelle pour les patients en psychiatrie et dans le traitement de la douleur.

## Introduction

Plusieurs facteurs sont pris en compte lors du choix de traitement pour un patient, notamment les symptômes du patient, ses antécédents cliniques antérieurs et récents, ses antécédents familiaux, ses comorbidités et ses préférences personnelles. Ce processus reflète en quelque sorte un effort de comprendre le contexte génétique particulier du patient et la source de la maladie. Ensuite, des algorithmes décisionnels accompagne ce choix de traitement, mais ne sont pas toujours adaptés à un endophénotype particulier. Trouver le bon traitement est donc un processus d'essais et erreurs, qui peut allonger ou compliquer l'évolution clinique avant d'obtenir un résultat positif.

Les traitements pharmacologiques approuvés sont sécuritaires et efficaces lorsqu'ils sont évalués sur une base de population. Cependant, il est bien connu qu'au niveau individuel, l'effet des médicaments peut différer considérablement d'un patient à l'autre et générer de nombreux échecs thérapeutiques. La variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments peut être attribuée à une variété de facteurs, y compris, mais sans s'y limiter, la présentation clinique du patient, ses antécédents médicaux, ses antécédents familiaux et les traitements concomitants. La variabilité génétique est également un facteur majeur qui peut influencer la sécurité, la tolérance et l'efficacité des médicaments, représentant 20 à 95 % de la variabilité interindividuelle de l'effet des médicaments.<sup>1</sup>

Les variations génétiques peuvent affecter la réponse aux médicaments en modulant leurs propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

**Les gènes pharmacocinétiques** codent pour des protéines qui influencent l'absorption, la distribution, le **métabolisme** et l'élimination des médicaments. Le test pharmacogénomique de Biron détecte les variants qui affectent le métabolisme et la **distribution des médicaments**, notifiant au prescripteur si des ajustements de dose devraient être considérés pour obtenir une exposition adéquate au médicament. Ces notifications se trouvent dans les sections **EXPOSITION** du rapport.

**Les gènes pharmacodynamiques** codent pour des protéines qui peuvent affecter l'**efficacité** des traitements médicamenteux ou le risque **d'effets indésirables** particuliers des **médicaments**. Le test détecte les variants associés à la pharmacodynamique des médicaments, et informe le prescripteur lorsque ces variants sont présents. Ces notifications se trouvent dans les sections **EFFICACITÉ** et **EFFETS INDÉSIRABLES des médicaments** du rapport.

## Lignes directrices en matière de pharmacogénomique évaluées par des pairs

L'accumulation de preuves soutenant les effets de la génétique sur la réponse aux médicaments a incité les experts cliniques en pharmacogénomique à publier des directives visant à guider les cliniciens lorsque les résultats du génotypage sont disponibles. En outre, certaines monographies de médicaments contiennent également des recommandations de traitement fondées sur les résultats génétiques d'un patient. Il est important de noter que ces recommandations sont basées uniquement sur les tests génétiques ; les interactions médicamenteuses et d'autres facteurs cliniques peuvent avoir un impact significatif sur les choix de prescription et doivent être pris en considération avant d'initier un traitement pharmacologique. Les deux groupes les plus reconnus qui publient et mettent à jour régulièrement des recommandations cliniques en matière de pharmacogénomique sont le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium et le Dutch Pharmacogenomic Working Group. Le test pharmacogénomique de Biron garantit que ces recommandations évaluées par les pairs sont intégrées, classées par ordre de priorité et référencées dans le rapport.

### « Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium » (CPIC)

Issu du « Pharmacogenomics Research Network » des « National Institutes of Health » (<http://www.pgrn.org>) et du « Pharmacogenomics Knowledge Base » (PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>), le « Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium » (CPIC, <http://cpicpgx.org>) a été créé pour fournir des lignes directrices révisées par des pairs, actualisées, fondées sur des preuves et librement accessibles pour les paires gène/médicament. En août 2022, 26 directives ont été publiées, couvrant 95 médicaments dans de nombreux domaines thérapeutiques différents (tableau 1).

Tableau 1. Lignes directrices du CIPC pour la psychiatrie et le traitement de la douleur (2022)

Lignes directrices du CIPC	Médicaments		Gènes (allèles)	Spécialité
CYP2C9 and NSAIDs <sup>2</sup>	acéclofénac aspirine célécoxib diclofénac flurbiprofène ibuprofène indométhacine lornoxicam	lumiracoxib méloxicam métamizole nabumétone naproxène piroxicam ténoxycam	CYP2C9	Gestion de la douleur
CYP2C9, HLA-B et Phénytoïne <sup>3</sup>	fosphénytoïne	phénytoïne	CYP2C9 HLA-B (*15:02)	Psychiatrie
CYP2D6 et Atomoxétine <sup>4</sup>	atomoxétine		CYP2D6	Psychiatrie
CYP2D6, CYP2C19 et les ISRS <sup>5</sup>	citalopram escitalopram fluvoxamine	paroxétine sertraline	CYP2C19 CYP2D6	Psychiatrie
CYP2D6, CYP2C19 et les antidépresseurs tricycliques <sup>6</sup>	amitriptyline clomipramine désipramine doxépine	imipramine nortriptyline trimipramine	CYP2C19 CYP2D6	Psychiatrie
CYP2D6, OPRM1, COMT, et les Opioïdes <sup>7</sup>	alfentanil buprénorphine codéine fentanyl hydrocodone hydromorphone lévométhadone	méthadone morphine naltrexone oxycodone réfentanil sufentanil tramadol	COMT CYP2D6 OPRM1	Gestion de la douleur
HLA-A, HLA-B la Carbamazépine et l'Oxcarbazépine <sup>8</sup>	carbamazépine	oxcarbazépine	HLA-A (*31:01) HLA-B (*15:02)	Psychiatrie

# Tests pharmacogénomiques pour la psychiatrie et le traitement de la douleur

## Association royale néerlandaise pour l'avancement de la pharmacie « Dutch Pharmacogenetics Working Group » (DPWG)

Tout comme le CIPC, le « Dutch Pharmacogenetics Working Group » vise à faciliter la mise en œuvre de la pharmacogénétique en élaborant des lignes directrices pharmacogénétiques fondées sur des données probantes pour optimiser la pharmacothérapie. Ces initiatives ont permis aux universitaires et aux médecins intéressés d'accéder à des ressources précieuses, mais elles n'offrent pas de solution complète et pratique applicable aux milieux cliniques. En plus de fournir les recommandations pharmacogénomiques trouvées dans le CIPC, le DPWG et les monographies de médicaments, le test pharmacogénomique de Biron fournit des notifications à jour fondées sur des preuves pour tous les médicaments et les traitements complémentaires qui peuvent être envisagés par les cliniciens dans les contextes psychiatriques et de gestion de la douleur.

## Curation des données et niveaux de preuve

Le test PGx de Biron détecte les variants génétiques qui influencent l'effets des médicaments utilisés en psychiatrie et dans le traitement de la douleur. Ces variants ont été soigneusement sélectionnés à l'aide d'une revue systématique de la littérature et d'une méthodologie de curation des données. Ce processus garantit que les informations communiquées au clinicien sont étayées par une documentation scientifique actualisée et traduites en notifications cliniques directes. Le niveau de preuves est un terme utilisé pour évaluer la force des données scientifiques soutenant l'association entre une variante génétique et un médicament. Cette association peut avoir un impact sur les concentrations plasmatiques, l'efficacité et/ou la susceptibilité à des effets secondaires particuliers. Les preuves scientifiques peuvent soutenir une association gène-médicament si elle est décrite dans une étude revue par les pairs et statistiquement significative, si elle concerne un gène reconnu comme étant un pharmacogène très important ou « very important pharmacogene (VIP) » (établi par PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>), si elle figure dans une monographie de médicament indiquant qu'un médicament est métabolisé par ou interagit avec une protéine/enzyme spécifique (et donc un gène) ou si de multiples études d'interaction médicament-médicament et/ou in vitro confirment l'implication de l'enzyme dans le métabolisme du médicament. D'autre part, les preuves qui s'opposent à une association gène-médicament seront trouvées dans des études évaluées par des pairs avec une valeur p non significative ou des études montrant des résultats significatifs mais contradictoires. Le test PGx de Biron classe les associations gène-médicament sur une échelle de 1 à 4, où « 1 » indique un fort soutien scientifique pour l'association, et « 4 » un soutien scientifique insuffisant pour l'association. Ainsi, toutes les associations dont le niveau de preuve est de « 4 » sont exclues du rapport final (tableau 2).

Tableau 2. Schéma de classification de Biron pour les niveaux de preuve à l'appui

### Niveau 1

Association reconnue par une lignedirectriceclinique (CPIC, DPWG, PharmGKB ou approuvé par une société médicale) ou par des conseils de dosage spécifiques à un médicament figurant dans une monographie de produit pharmaceutique (HCSC, FDA, EMA, Swissmedic, PMDA).

Lorsque les directives diffèrent, la recommandation la plus prudente est fournie.

Lorsqu'une association gène-médicament est incluse dans une directive clinique et/ou dans l'étiquette d'un médicament, les recommandations sont prioritaires et priment sur les autres associations gène-médicament de niveau 2 ou 3.

### Niveau 2

Association fondée sur une seule étude (non répétée), OR

Étude de cas, OR

Preuve in vitro, par essai moléculaire ou fonctionnel uniquement, OU Enzyme de métabolisme figurant sur la notice du médicament.

### Niveau 3

Association reproduite dans de multiples études, dans des cohortes indépendantes avec des valeurs p significatives.

Gènes associés connus sous le nom de Very Important Pharmacogenes (VIP) selon la classification pharmGKB (<https://www.pharmvar.org/>).

### Niveau 4 (exclusion du rapport) :

Association non significative trouvée dans l'étude.

Des résultats contradictoires mais avec plus de résultats opposés à l'association.

# Tests pharmacogénomiques pour la psychiatrie et le traitement de la douleur

## Utilité clinique

Les tests pharmacogénomiques offrent une économie de coût en évaluant plusieurs variants génétiques dont les résultats peuvent être appliqués dans de multiples contextes cliniques. Par exemple, le gène CYP2D6 informe les cliniciens sur le niveau d'activité de l'importante enzyme CYP2D6. Étant donné que le CYP2D6 métabolise un large éventail de médicaments, ce résultat permet aux prescripteurs de personnaliser leurs décisions de prescription de médicaments dans de nombreux domaines (par exemple, cardiologie, oncologie, psychiatrie, etc.) et les patients peuvent bénéficier de ces informations pour leurs traitements futurs. Ainsi, l'évaluation de l'utilité clinique de la pharmacogénomique devrait idéalement se faire sur toute la durée de vie du patient, car les informations recueillies lors des tests ne changent pas avec le temps. Cependant, les données actuelles proviennent d'évaluations à court terme de l'impact de la pharmacogénomique sur l'issue clinique des patients avec des diagnostics spécifiques. À ce jour, en psychiatrie, l'utilité clinique de la pharmacogénomique a été principalement étudiée chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs.

### Trouble dépressif majeur.

Chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur, l'utilité clinique de la pharmacogénomique a été évaluée par le biais d'essais contrôlés randomisés (ECR) de tests commerciaux actuellement disponibles sur le marché. Une récente méta-analyse de 13 ECR a montré que les personnes ayant reçu un traitement antidépresseur guidé par la pharmacogénomique avaient 41 % plus de chances d'atteindre la rémission par rapport à celles ayant reçu un traitement habituel. Par rapport au contenu des tests évalués dans ces études, le test Biron PGx analyse la grande majorité des gènes couverts et s'étend pour inclure des gènes et des allèles supplémentaires sur la base des preuves actuelles. Il est donc réaliste que le test Biron PGx soit au moins aussi performant, sinon plus, que les tests évalués à ce jour dans le cadre d'ECR.

### Aripiprazole and Risperidone.

Les deux antipsychotiques, l'aripiprazole et la rispéridone, sont une autre classe de médicaments qui a recueilli un grand nombre de preuves de l'utilisation de la pharmacogénomique.

Une vaste étude rétrospective a été réalisée pour mesurer l'effet du génotype du CYP2D6 sur l'exposition et l'efficacité de la rispéridone et de l'aripiprazole chez 1 615 patients.<sup>11</sup> L'étude a apporté un soutien substantiel aux affirmations antérieures selon lesquelles, afin d'éviter le surdosage et les effets secondaires liés à la dose, des doses plus faibles devraient être administrées aux mauvais métaboliseurs du CYP2D6. Il a également été démontré que les métaboliseurs lents et ultrarapides du CYP2D6 avaient un risque accru d'échec thérapeutique de la rispéridone. Les auteurs ont conclu que le génotypage du CYP2D6 serait un outil précieux pour individualiser la posologie de ces deux antipsychotiques.

## Essais analytiques

Lors de la commande d'un test pharmacogénomique, il est important de considérer quels gènes et allèles sont testés afin de garantir des résultats précis et fiables, pertinents pour le patient testé. À cette fin, Bousman et al. (2019) ont publié un «Minimum, evidence-based genetic testing panel» pour la psychiatrie.<sup>12</sup> En outre, l'Association for Molecular Pathology (AMP) a également élaboré une liste d'ensembles d'allèles pour les pharmacogènes importants : CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.<sup>13-15</sup> Le tableau 3 montre que le test pharmacogénomique Biron inclut tous les allèles recommandés.

Tableau 3. Allèles recommandés par l'AMP et pour les tests pharmacogénomiques psychiatriques

Gènes	Allèles	Panel PGx minimum fondé sur des preuves pour la psychiatrie	AMP Niveau 1	Testé par Biron
CYP2C9	*2	x	x	oui
	*3	x	x	oui
	*5		x	oui
	*6		x	oui
	*8		x	oui
	*11		x	oui
CYP2C19	*2		x	oui
	*3		x	oui
	*17		x	oui
CYP2D6	*2		x	oui
	*3	x	x	oui
	*4	x	x	oui
	*5	x	x	oui
	*6	x	x	oui
	*9		x	oui
	*10	x	x	oui
	*17	x	x	oui
	*29		x	oui
	*41	x	x	oui
	CNV	x	x	oui
HLA-A	*31:01	x		oui
HLA-B	*15:02	x		oui

### Interprétation pharmacogénomique

Le rapport PGx de Biron a été conçu comme un outil d'aide à la décision clinique dont l'utilisation est intuitive et simple. Si les variants génétiques individuelles ont été associées de manière significative à la variabilité de l'effet des médicaments, les données actuelles manquent souvent sur l'effet combiné de plusieurs variantes génétiques. Cela est particulièrement pertinent lorsqu'on examine les variants pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dont les résultats peuvent conduire à des décisions thérapeutiques contradictoires. Pour contourner ces situations, le rapport pharmacogénomique de Biron divise les différentes associations gènes-médicaments en trois catégories principales : exposition, efficacité et effets indésirables. Cette caractéristique permet au prescripteur de connaître tous les facteurs pharmacogénomiques susceptibles d'influencer les concentrations plasmatiques, la réponse et la tolérance, lorsqu'il décide du médicament à prescrire et de la dose à utiliser.

# Tests pharmacogénomiques pour la psychiatrie et le traitement de la douleur

## Conclusion

Les données actuelles montrent que la réponse aux médicaments est multifactorielle et que la génétique peut jouer un rôle déterminant dans l'issue clinique des patients. Le manque d'outils à la disposition des prescripteurs oblige souvent un processus d'essais et d'erreurs qui peut nuire aux soins des patients. Avec le test pharmacogénomique de Biron, le prescripteur obtient des informations précieuses sur le profil génétique individuel du patient, basées sur des preuves revues par les pairs, qui peuvent influencer de manière significative l'effet des médicaments utilisés en psychiatrie et dans la gestion de la douleur. Grâce à cet outil, les cliniciens peuvent prendre des décisions thérapeutiques fondées sur des données génétiques qui personnalisent et améliorent les soins aux patients.

## Références

1. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothèse : les comparaisons des variations inter- et intra-individuelles peuvent remplacer les études sur les jumeaux dans la recherche sur les médicaments. *Pharmacogenetics* 1998;8:283-9.
2. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:191-200.
3. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Directive du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) concernant les génotypes CYP2C9 et HLA-B et la posologie de la phénytoïne : 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:302-9.
4. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Directive du Consortium de mise en œuvre de la pharmacogénétique clinique concernant le génotype du cytochrome P450 (CY- P)2D6 et le traitement à l'atomoxétine. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:94-102.
5. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Directive du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) concernant les génotypes CYP2D6 et CYP2C19 et la posologie des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:127-34.
6. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Directive du consortium de mise en œuvre de la pharmacogénétique clinique (CPIC) pour les génotypes CYP2D6 et CYP2C19 et la posologie des antidépresseurs tricycliques : mise à jour 2016. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:37-44.
7. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:888-96.
8. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Directive du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium concernant le génotype HLA et l'utilisation de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine : mise à jour 2017. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:574-81.
9. Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Al Maruf A, Müller DJ, Bousman CA. Tests pharmacogénomiques et rémission des symptômes dépressifs : A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2022.
10. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effet du génotype CYP2D6 sur l'exposition et l'efficacité de la rispéridone et de l'aripiprazole : une étude de cohorte rétrospective. *The Lancet Psychiatry* 2019;6:418-26.
11. Bousman C, Maruf AA, Muller DJ. Vers l'intégration de la pharmacogénétique en psychiatrie : un panel minimum de tests génétiques fondés sur des preuves. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32:7-15.
12. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection : Une recommandation de consensus conjointe de l'Association for Molecular Pathology, du College of American Pathologists, du Dutch Pharmacogenetics Working Group de l'Association royale des pharmaciens néerlandais et de la Société européenne de pharmacogénomique et de thérapie personnalisée. *J Mol Diagn* 2021;23:1047-64.
13. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection : Une recommandation conjointe de l'Association pour la pathologie moléculaire et du Collège des pathologistes américains. *J Mol Diagn* 2019;21:746-55.
14. Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, et al. Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection : Un rapport de l'Association pour la pathologie moléculaire. *J Mol Diagn* 2018;20:269-76.