



numéro 81  
mars 2006

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### Génotypage des gènes CYP450 pour la détermination des types de métaboliseur des médicaments

#### Sommaire

- ✓ **Le test AmpliChip CYP450 (AmpliChip) est un système de génotypage des enzymes métabolisant les médicaments (EMM) qui décèle les variations dans les gènes CYP2D6 et CYP2C19. Les enzymes CYP2D6 et CYP2C19 métabolisent de nombreux médicaments de prescription (p. ex. antidépresseurs, antipsychotiques et inhibiteurs de la pompe à protons). Les variations du métabolisme peuvent entraîner des réponses thérapeutiques sous-optimales ou des effets indésirables.**
- ✓ **Aucune étude publiée n'a montré que la connaissance du résultat de l'analyse des EMM pouvait permettre de prédire ou de modifier l'issue thérapeutique en l'absence d'autres variables confusionnelles.**
- ✓ **Il faudra que des études prospectives soient menées pour évaluer les avantages et les risques possibles de cette technologie pour guider le choix des médicaments et l'adaptation des doses. D'ici à ce que de telles études aient été menées, les résultats des épreuves des EMM ne pourront qu'être utilisés qu'avec d'autres méthodes qui aident à prendre des décisions thérapeutiques et il faudra qu'un médecin exerce une surveillance régulière.**

#### La technologie

Le test AmpliChip CYP450 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) est un système de génotypage des enzymes métabolisant les médicaments (EMM) qui décèle les variations génétiques (polymorphismes) dans deux gènes CYP450, soit CYP2D6 et CYP2C19, au moyen de l'acide désoxyribonucléique (ADN) extrait du sang de patients. Ce test s'utilise avec le système de lecture de puce GeneChip® 3000Dx conçu par Affymetrix (Santa Clara, CA). Le test est effectué dans un laboratoire spécialisé en génétique et comporte une

amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de segments particuliers d'ADN. Les produits de la PCR sont fragmentés, marqués et hybridés en microréseaux, puis colorés pour produire des signaux fluorescents dont l'intensité est captée par un lecteur laser. Le schéma d'hybridation est analysé au moyen d'un logiciel pour identifier les variations de CYP2D6 et de CYP2C19 qui sont présentes. Le génotype qui en résulte et le phénotype prévu sont donnés pour chaque échantillon clinique<sup>1</sup>. Le test AmpliChip porte sur 31 polymorphismes et mutations, y compris les délétions et les duplications des gènes et, pour ce qui est des CYP2D6, discerne quelle variation du gène (allèle) a été dupliquée<sup>1</sup>. AmpliChip est un outil diagnostique qui aide les médecins à identifier quatre phénotypes de métabolisation CYP2D6 : métaboliseur lent (ML), métaboliseur intermédiaire (MI), métaboliseur rapide (MR) ou métaboliseur ultra rapide (MU), et deux phénotypes de métabolisation CYP2C19 : ML ou MR1. L'objet du test est d'aider les médecins à choisir les médicaments et à individualiser la pharmacothérapie.

#### Stade de la réglementation

L'usage de AmpliChip n'est pas encore homologué au Canada. Puisqu'on le considère comme un appareil médical de classe III au Canada, il doit faire l'objet d'une évaluation préalable à la mise en marché (Maria Carballo, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, Ottawa : communication personnelle, 6 déc. 2005). La Food and Drug Administration (FDA) américaine a homologué AmpliChip en décembre 2004 pour les CYP2C19 et en janvier 2005 pour les CYP2D6<sup>2</sup>.

#### Groupe cible

Les enzymes CYP450 forment une superfamille d'isoenzymes qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments et produits chimiques<sup>2</sup>. La fréquence du polymorphisme des isoenzymes varie selon les origines raciales, quoique l'origine eth-

nique à elle seule puisse être un piètre prédicteur du génotype, en raison de la variabilité au sein d'un même groupe. Environ de 5 % à 10 % des Blancs d'ascendance européenne seraient des ML des CYP2D6 et jusqu'à 7 %, des MU<sup>3,4</sup>. Chez les Asiatiques, la prévalence des ML et des MU est faible (< 1 %), mais celle des MI est élevée<sup>3</sup>. Dans certaines populations africaines, le taux de MU atteindrait 29 %<sup>3</sup>. Pour ce qui est des CYP2C19, on retrouve le phénotype ML chez 2 % à 6 % des Blancs et chez 18 % à 23 % des Asiatiques<sup>3,4</sup>.

Les enzymes CYP2D6 et CYP2C19 métabolisent plus de 80 médicaments administrés en clinique<sup>4</sup>. Les polymorphismes de ces enzymes peuvent entraîner des différences d'un patient à l'autre en ce qui a trait à l'exposition au médicament après l'administration de doses standard, causant une toxicité chez les ML ou des concentrations sous-thérapeutiques chez les MU. Pour ce qui est des promédicaments, lesquels exigent une activation métabolique par les CYP450 pour atteindre leur forme active, les ML peuvent n'afficher aucune réponse, mais les MU peuvent présenter des effets indésirables en raison de la formation accrue de métabolites biologiquement actifs ou toxiques. Les médicaments métabolisés par les CYP2D6 sont notamment les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiarythmiques, les bêta-bloquants et les narcotiques; ceux qui sont métabolisés par les CYP2C19 sont entre autres les inhibiteurs de la pompe à protons, le diazépam, certains anticonvulsifs et les anti-infectieux.

Les épreuves des EMM pourraient être utiles pour les patients, car elles pourraient permettre d'individualiser le choix du médicament et la dose. L'utilité clinique serait optimale lorsque l'incidence du polymorphisme est élevée (> 10 %), lorsque le médicament a une marge thérapeutique étroite et lorsque son métabolisme est fortement dépendant de l'enzyme touchée<sup>5</sup>. Il faut considérer le nombre de voies métaboliques, car le métabolisme d'un médicament qui dépend fortement des CYP2D6 ou des CYP2C19 peut être considérablement altéré par le phénotype des EMM, tandis que celui des médicaments métabolisés par plusieurs voies pourrait ne pas l'être.

## Pratique courante

Le test AmpliChip est le premier système de génotypage des EMM homologué par la FDA des États-Unis pour les diagnostics in vitro. Aucune donnée

sur l'utilisation n'est disponible et il n'existe pas de directives de consensus sur l'usage approprié ni sur les groupes qui sont les plus susceptibles de profiter de la technologie. Le choix des médicaments et l'adaptation des doses chez les patients présentant des polymorphismes des EMM dépendent en grande partie de l'évaluation clinique de la réponse. Il en résulte que le délai d'atteinte du traitement optimal est long et que des effets indésirables graves peuvent survenir chez certains patients qui présentent des polymorphismes<sup>6</sup>. Une des options actuelles est de déterminer le phénotype des patients avant d'amorcer un traitement en administrant un médicament test connu pour être métabolisé par l'enzyme en question<sup>7</sup>. Le médicament test est administré au patient et le rapport métabolique (médicament mère:concentration des métabolites dans le sang ou l'urine) est déterminé. Cette méthode est chronophage et peu pratique. Elle exige que le patient n'ait pris aucun médicament au moment de l'épreuve et elle ne fournit que des renseignements descriptifs basés sur des conditions cliniques particulières<sup>6,8</sup>. Elle est donc rarement utilisée en clinique.

## Données probantes

Des études ont démontré que AmpliChip décode avec précision les polymorphismes dans les CYP2D6 et les CYP2C19, mais aucune étude publiée n'a fait un lien entre l'usage de AmpliChip et une amélioration de l'issue thérapeutique.

Au cours de deux études, AmpliChip a été utilisé pour tester l'ADN de patients pour déceler la présence d'allèles de CYP2D6. Dans le cadre d'une étude naturaliste, on a examiné les associations entre les ML des CYP2D6 et les effets indésirables de même que les abandons du traitement en raison d'effets indésirables. Ont participé à l'étude 325 patients dont l'état avait été stabilisé par la rispéridone, un antipsychotique, et 212 patients qui avaient cessé de prendre la rispéridone<sup>9</sup>. Toutes les cotes cliniques, évaluations et raisons de l'abandon du traitement ont été effectuées sans que les résultats des tests génétiques soient connus. Les ML étaient significativement plus susceptibles d'avoir présenté des effets indésirables modérés ou marqués [rapport de cotes rajusté (RCR) de 3,4 (IC de 95 % : 1,5 - 8,0)]. Le nombre d'abandons en raison d'effets indésirables a aussi été significativement plus grand chez les ML [RCR de 6,0 (IC de 95 % : 1,4 - 25,4)]<sup>9</sup>. Au cours de l'autre étude, on a évalué l'usage prophy-

lactique de l'ondansétron (un antiémétique) chez 250 patients pour déterminer si les MU présentaient davantage de nausées et de vomissements postopératoires<sup>10</sup>. Selon l'analyse par génotype, l'incidence des vomissements était plus élevée, et de façon statistiquement significative, chez les MU ( $p < 0,01$  par rapport à tous les autres groupes). L'incidence des nausées n'a pas varié significativement d'un groupe à l'autre<sup>10</sup>.

Idéalement, pour que le génotypage soit utile sur le plan clinique, il faut qu'il ait une grande valeur prévisionnelle (un ML serait un très grand indicateur d'un effet indésirable ou un MU, d'une piètre réponse). Au cours de l'étude sur la rispéridone, les ML des CYP2D6 représentaient 16 % (12 sur 73) des patients ayant des effets indésirables modérés ou marqués et 9 % (9 sur 81) des patients ayant cessé de prendre la rispéridone en raison d'un effet indésirable<sup>9</sup>. Au cours de l'étude sur l'ondansétron, moins de 50 % (5 sur 11) des MU ont eu une piètre réponse (vomissements) et il n'y a pas eu de différences entre les phénotypes pour ce qui est de l'incidence des nausées<sup>10</sup>. Les études ont révélé des liens, mais ni l'une ni l'autre n'a démontré que l'on pouvait prévoir ou modifier les issues thérapeutiques si on connaissait les résultats des épreuves des EMM sans qu'il y ait d'autres variables confusionnelles. Ces études ont plutôt montré la complexité de la prévision de la réponse aux médicaments et les embûches possibles de se concentrer sur une seule variable parmi tant d'autres pour prédire la réponse d'un patient.

## Effets indésirables

Les risques associés aux systèmes de génotypage des EMM sont l'identification incorrecte du génotype (résultats faussement négatifs ou faussement positifs) ou la mauvaise interprétation des résultats<sup>2</sup>. Les résultats inexacts ou manquants en raison d'une défaillance de l'appareil, de la gestion des données ou du logiciel constituent aussi des risques. D'ici à ce que des études soient menées pour évaluer les avantages et les risques possibles de l'utilisation de cette technologie pour choisir les médicaments et adapter les doses, on ne saura pas si les décisions thérapeutiques fondées sur les épreuves des EMM pourraient être nuisibles et, le cas échéant, avec quelle fréquence. On a recommandé que les résultats des épreuves ne soient utilisés qu'avec d'autres méthodes qui aident à prendre des décisions thérapeutiques et qu'un médecin exerce une surveillance régulière<sup>2</sup>.

## Administration et coût

Un laboratoire dont le personnel a reçu la formation voulue pour faire des analyses génétiques devrait pouvoir faire le test dans les huit heures suivant la réception d'un échantillon de sang standard<sup>1</sup>. Il suffirait probablement d'un test par patient pour obtenir des résultats pour de nombreux médicaments. Il faudrait ensuite valider les renseignements sur un médicament en particulier<sup>6</sup>. Le coût ex-laboratoire du test AmpliChip est d'environ 500 \$US<sup>11</sup>. Chaque microréseau du test AmpliChip est utilisé une seule fois puis jeté<sup>1</sup>. Le prix du système GeneChip® 3000Dx d'Affymetrix est de 219 000 \$US (Teena Dean, Affymetrix, Santa Clara, CA : communication personnelle, 20 déc. 2005).

## Activités dans le domaine

Le test AmpliChip CYP450 de Roche est le premier produit AmpliChip homologué. La compagnie développe actuellement des microréseaux AmpliChip devant servir à d'autres applications diagnostiques in vitro<sup>1</sup>. Voici des exemples de tests CYP450 devant servir à des applications cliniques : système Bioarray CodeLink<sup>MC</sup> avec lames SNP-P450 dédiées au génome humain (GE Healthcare, É.-U.), test de génotypage DrugMet<sup>MC</sup> (Jurilab Ltée, Finlande), tests de détection de mutation Tag-It<sup>MC</sup> (Tm Bioscience, Canada) et tableau d'analyse des CYP4502D6 Invader® (Third Wave Technologies Inc., É.-U.)<sup>6,12</sup>. Aucun de ces tests n'est homologué au Canada ou aux États-Unis.

## Taux d'utilisation

Aux États-Unis, le test AmpliChip est d'abord offert aux psychiatres. On prévoit qu'il pourrait être homologué au Canada en 2007. De nombreuses études sont en cours à l'échelle mondiale, mais aucune n'est menée au Canada (Tita Forrest, Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA : communication personnelle, 20 déc. 2005). On s'attend à ce que le taux d'utilisation soit limité par le coût et par le nombre de laboratoires disposant des systèmes nécessaires et de techniciens connaissant le fonctionnement des systèmes. Il ne sera pas nécessaire de tester tous les médicaments pour déceler les polymorphismes CYP2D6 et CYP2C19, surtout si la marge thérapeutique est large et si les effets indésirables sont légers. La valeur des renseigne-

ments que fournit le test doit être mesurée pour chaque médicament compte tenu d'autres facteurs pouvant avoir un effet sur le métabolisme (p. ex. âge, sexe, environnement, autres médicaments, troubles concomitants, tabagisme, fonction hépatique ou rénale et possiblement de multiples gènes codant pour une EMM) et influencer la réponse (p. ex. d'autres polymorphismes génétiques agissant sur les récepteurs des médicaments.

## Questions d'implantation

Pour offrir le test AmpliChip CYP450 de Roche, un laboratoire devra acheter le système GeneChip® 3000Dx d'Affymetrix. À l'heure actuelle, ce système ne peut effectuer que le test AmpliChip CYP450.

Les tests pharmacogénomiques soulèvent de nombreuses questions sociales et éthiques. La pharmacothérapie « personnalisée » peut améliorer l'issue thérapeutique et favoriser le développement de nouveaux médicaments, mais l'usage du test pourrait être inapproprié ou injustifié, ce qui pourrait avoir des répercussions sur les coûts. On a émis des réserves au sujet du génotypage : il pourrait accentuer les différences fondamentales entre les groupes ethniques ou rendre des patients inadmissibles à un traitement ou à une assurance en raison d'un trouble préexistant<sup>13</sup>. Des facteurs pourraient inciter l'industrie à valider les tests sur des médicaments en cours de développement ou protégés par brevet, mais probablement pas ceux sur des médicaments sans brevet. Ces questions font ressortir le besoin de cerner les groupes de patients qui sont les plus susceptibles de profiter du génotypage des EMM. L'élaboration de lignes directrices et l'évaluation du rapport coût-efficacité seront des facteurs clés de la définition de l'usage approprié du test AmpliChip CYP450.

## Références

1. *Products: product detail: AmpliChip CYP450 test*. Laval (QC): Roche Diagnostics; 2005. Available: [http://www.roche-diagnostics.com/products\\_services/amplichip\\_cyp450.html](http://www.roche-diagnostics.com/products_services/amplichip_cyp450.html).
2. Medical devices; clinical chemistry and clinical toxicology devices; drug metabolizing enzyme genotyping system. Final rule. *Fed Regist* 2005;70(46):11865-7.
3. van der Weide J, et al. *Ann Clin Biochem* 1999;36(Pt 6):722-9.
4. Pharmacokinetics. In: Hardman JG, et al, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professionals Division; 2001. p.15-6.
5. Rodrigues AD, et al. *Current Drug Metabolism* 2002;3(3):289-309.
6. Special report: genotyping for cytochrome P450 polymorphisms to determine drug-metabolizer status. *Tec Assess Program* 2004;19(9):1-34.
7. Kivistö KT, et al. *J Clin Pharmacol* 1997;37(1 Suppl):40S-8S.
8. Chou WH, et al. *Clin Chem* 2003;49(4):542-51.
9. De Leon J, et al. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):15-27.
10. Candiotti KA, et al. *Anesthesiology* 2005;102(3):543-9.
11. AmpliChip CYP450 Test. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47(1215-1216):71-2.
12. Jannetto PJ, et al. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(11):1256-64.
13. Service RF. *Science* 2005;308(5730):1858-60.

**Citer comme suit :** Palylyk-Colwell E. *Génotypage des gènes CYP450 pour la détermination des types de métaboliseur des médicaments* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 81]. Ottawa : L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2006.

\*\*\*\*\*

L'OCCETS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

**Examineurs :** David Gardner BSc Pharm PharmD MSc Dalhousie University, Halifax NS; Brenda Wilson MB ChB MSc FFPH, Université d'Ottawa, Ottawa ON.

Ce rapport ainsi que la version anglaise de ce rapport intitulée *CYP450 genotyping for determining drug metabolizer status* sont affichés sur le site Web de l'OCCETS.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8