



LES BILANS PHARMACOGÉNÉTIQUES

COMME OUTILS POUR ORIENTER LE TRAITEMENT
DU TDAH PAR UN PSYCHOSTIMULANT :
UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE



BIOGENIQ

SOMMAIRE

On estime que 30 % des patients atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ne répondent pas au premier traitement. Pourtant, il est souvent urgent de trouver le bon traitement, car un TDAH non pris en charge peut nuire aux résultats scolaires ou à la productivité au travail.

Nous démontrons dans cet article qu'il est possible, grâce aux bilans pharmacogénétiques, de déterminer les médicaments incompatibles et de fournir aux médecins des renseignements précieux pour orienter leur choix de traitement. Les 35 patients de cette étude qui présentaient des indicateurs d'incompatibilité génétique avec un psychostimulant (à base d'amphétamine ou de méthylphénidate) pris avant l'analyse ont tous dit avoir interrompu leur traitement.

Ces résultats justifient le recours aux bilans pharmacogénétiques dans les cas où le patient ne répond pas au premier traitement afin d'aider les médecins à faire des choix plus éclairés.

INTRODUCTION

Le nombre de diagnostics de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant ne cesse de grimper depuis quelques années. On estimait à 6 millions le nombre de cas aux États-Unis en 2016, contre 4 millions en 2003 (Susanna et coll., 2014; Danielson et coll., 2018). Au Canada, la prévalence de l'usage des médicaments prescrits pour traiter le TDA et le TDAH chez les patients de moins de 25 ans couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec est passée de 3 % en 2006-2007 à plus de 5,5 % en 2014-2015 (Turgeon et coll., 2016). Or, si un traitement médicamenteux est souvent nécessaire dans les cas lourds, il ne l'est pas toujours dans les cas plus légers; de plus, que le patient soit médicamenté ou non, il est généralement recommandé de mettre en place des stratégies complémentaires comme la psychothérapie (CADDRA, 2018). Parmi les patients qui nécessitent un traitement pharmacologique, 30 % ne répondent pas aux médicaments de première intention et 20 % requièrent un traitement de deuxième intention envisagé après l'essai d'au moins 2 autres médicaments (MSSS, 2016).

On estimait à 6 millions le nombre de cas aux États-Unis en 2016, contre 4 millions en 2003.

Les lignes directrices publiées et mises à jour par CADDRA (Canadian ADHD Resource Alliance) peuvent aider les professionnels de la santé à établir un diagnostic et des stratégies thérapeutiques. De précieux renseignements peuvent également être recueillis auprès des spécialistes en éducation dans les écoles, qui s'investissent auprès des élèves ayant des troubles d'apprentissage. De nombreux patients sont néanmoins traités par un psychostimulant, et ce, malgré des difficultés scolaires persistantes et des réactions indésirables comme la perte d'appétit (Béliveau, 2018). Très souvent, les patients ou les parents de patients atteints de TDAH orientent le choix du médicament au vu de l'expérience d'un proche dont le traitement s'est avéré fructueux. Toutefois, aucune preuve n'atteste la valeur clinique de ce choix, de sorte qu'il faut procéder le plus souvent par essai-erreur pour trouver le bon médicament. Les médecins optent pour des psychostimulants à action prolongée afin d'améliorer l'observance et la tolérabilité, mais ils n'ont pas accès à des outils d'aide à la décision pour les aider à choisir entre des psychostimulants à base de méthylphénidate ou d'amphétamine, ou encore pour identifier les patients susceptibles de ne pas répondre au traitement de première intention.

Le domaine de la pharmacogénétique appliquée à la médecine clinique s'attache depuis quelques années à recueillir des données dans le but de fournir des renseignements complémentaires aux médecins prescripteurs. On espère ainsi réduire le risque d'effets indésirables, améliorer l'efficacité et l'observance thérapeutiques, et écourter le temps de rémission dans plusieurs domaines thérapeutiques comme la psychiatrie, la cardiologie et l'oncologie (Ahmed et coll., 2018; Moon et coll., 2018; Patel et coll., 2018). Le Profil pharma TDAH (BiogeniQ, 2018) est un nouveau test pharmacogénétique qui permet de discerner les marqueurs génétiques associés à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique d'une majorité de médicaments prescrits pour traiter le TDAH. Les marqueurs génétiques susceptibles de moduler la réaction au médicament sont détectés par génotypage, puis répertoriés dans un rapport d'interprétation portant sur 11 médicaments de première, de deuxième et de troisième intention prescrits pour traiter le TDAH. L'interprétation des résultats génétiques en phénotypes et la mise en évidence des médicaments possiblement problématiques à l'aide d'un indicateur permettent d'informer le médecin d'un risque d'incompatibilité avec la posologie usuelle ou le médicament lui-même.

L'étude rétrospective qui a été effectuée visait à comparer les résultats des bilans pharmacogénétiques avec les antécédents des patients en matière de traitement.

MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE

PARTICIPANTS À L'ÉTUDE

Les participants à l'étude étaient des patients ou des parents de patients ayant commandé le Profil pharma TDAH. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire téléphonique sur les antécédents cliniques des participants. Les patients étaient exclus de l'étude si leurs antécédents cliniques étaient insuffisamment documentés ou s'ils disaient n'avoir essayé qu'un seul médicament. Tous les patients et les parents sollicités avaient préalablement consenti à participer au Projet de recherche BiogeniQ avalisé par un comité d'éthique de la recherche indépendant (Veritas IRB). Au total, 52 patients satisfaisaient aux critères de participation.

TESTS PHARMACOGÉNÉTIQUES

Les tests pharmacogénétiques ont été réalisés par BiogeniQ (Brossard, QC). Des polymorphismes génétiques ont été sélectionnés, puis analysés à l'intérieur de sept gènes (*CES1*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *LPHN3*, *POR*, *TH*). L'ADN génomique a été extrait d'échantillons de salive (DNA Genotek), puis les régions génomiques correspondantes ont été amplifiées par PCR et analysées au moyen d'un test personnalisé sur le système MassArray 4 (Agena). Ce test permet de détecter les variantes génétiques suivantes : *CES1* rs71647871; *CYP2B6* *4, *6, *18; variantes du nombre de copies *CYP2D6*, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *14, *15, *17, *19, *41, *69; *CYP3A4* *2, *13, *17, *22; *LPHN3* rs6551665, rs1947274, rs6858066; *POR* rs2868177; *TH* rs2070762.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

L'étude regroupait 52 patients atteints de TDA ou de TDAH (tableau 1). Parmi les patients de cette cohorte, 82 % étaient des sujets de sexe masculin âgés en moyenne de 15 ans au moment de l'analyse, dont 46 % étaient âgés de 6 à 12 ans. Les comorbidités étaient fréquentes, puisque 42 % des patients avaient reçu un diagnostic de TDA ou de TDAH accompagné d'un ou de plusieurs des troubles suivants : dépression, anxiété, trouble oppositionnel, syndrome de la Tourette, autisme, impulsivité et dyslexie. En moyenne, les patients avaient fait l'essai de 3,2 traitements.

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Caractéristiques démographiques à l'inclusion		Groupes d'âges	
Total, N	52	0-5 ans	2
Garçons, N (%)	42 (82)	6-11 ans	24
Filles, N (%)	10 (19)	12-18 ans	29
Moyenne d'âge (en années)	15	> 18 ans	7
Médiane d'âge (en années)	11,5		

Diagnostic établi		Nombre de traitements pharmacologiques	
TDA, N (%)	19 (37)	Moyenne	3,2
TDA avec comorbidité, N (%)	6 (24)	Minimum	2
TDAH, N (%)	33 (63)	Maximum	5
TDAH avec comorbidité, N (%)	16 (48%)		
TDA ou ADHD avec comorbidité, N (%)	22 (42%)		

RÉSULTATS

DES INDICATEURS D'INCOMPATIBILITÉ GÉNÉTIQUE FIGURAIENT AU RAPPORT PHARMACOGÉNÉTIQUES DES PATIENTS AYANT DIT AVOIR INTERROMPU LEUR TRAITEMENT PAR UN PSYCHOSTIMULANT AVANT L'ANALYSE.

Interrogés sur leurs antécédents cliniques, les patients ont fourni la liste chronologique des médicaments pris, ainsi que des renseignements sur la posologie, l'efficacité et la tolérabilité (présence de réactions indésirables importantes signalées par les patients). Au total, 35 patients présentaient dans leur rapport des indicateurs d'incompatibilité génétique avec un psychostimulant (à base d'amphétamine ou de méthylphénidate) pris avant l'analyse. De ce nombre, tous ont dit avoir interrompu leur traitement (figure 1). Aucun n'a affirmé qu'un psychostimulant posant un risque d'incompatibilité s'était révélé efficace. Toutefois, même en l'absence d'indicateurs d'incompatibilité dans le rapport, le traitement avait été interrompu 65 % du temps (figure 1). Les patients dont le traitement s'était avéré efficace ont dit avoir passé le test par simple intérêt ou à titre de référence ultérieure au cas où leur traitement devait un jour être modifié.

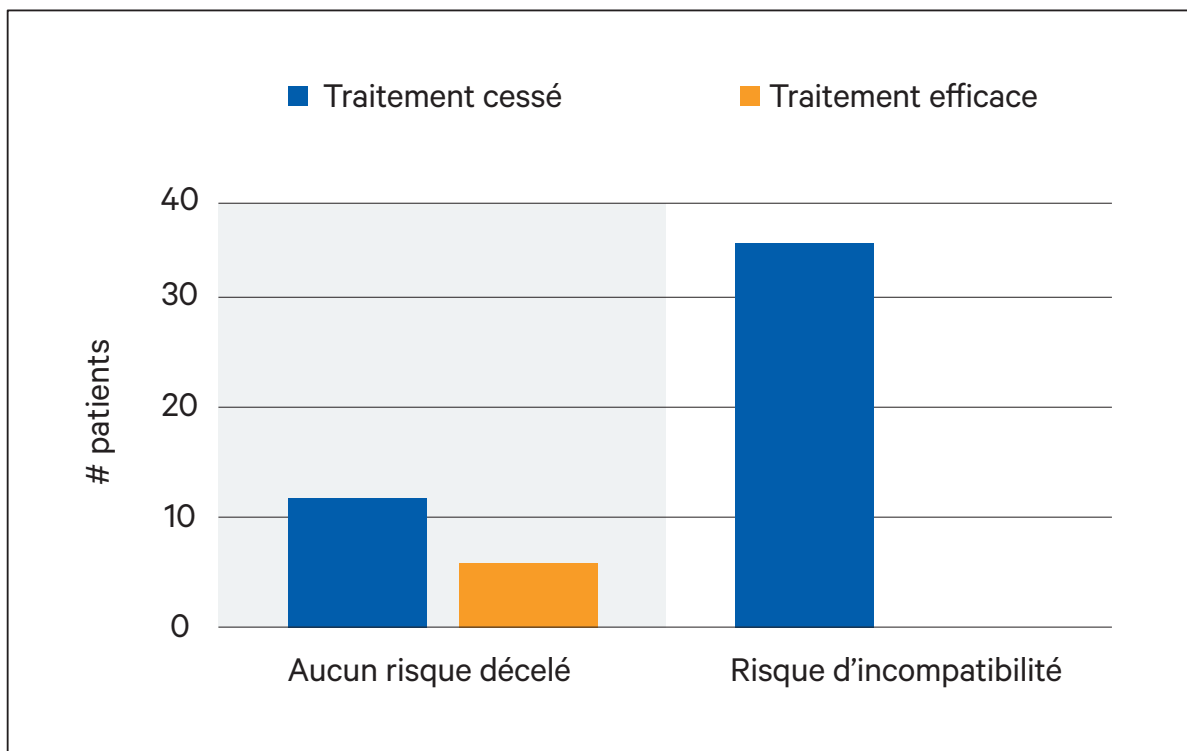


Figure 1. Patients ayant déclaré l'interruption de leur traitement par psychostimulants et risque d'incompatibilité correspondant indiqué dans le rapport pharmacogénétique. Aucun traitement par un psychostimulant possiblement incompatible n'a été déclaré comme efficace par un patient. Les données sont fondées sur les antécédents thérapeutiques avant le bilan pharmacogénétique.

RÉSULTATS

TRAITEMENTS CESSÉS OU AJUSTÉS

Au total, 116 traitements par psychostimulants (à base d'amphétamine ou de méthylphénidate) entrepris avant ou après l'analyse pharmacogénétique ont été interrompus ou ajustés (posologie réduite ou augmentée) ou n'étaient pas stabilisés (inefficacité ou effets secondaires intolérables). Parmi ces traitements, seulement 22 ne présentaient aucun risque d'incompatibilité, contre 94 qui en présentaient un (figure 2). Des ajustements posologiques ont été signalés pour quatre traitements par VyvanseMD à raison d'une dose moyenne de 40 mg/jour, soit 10 mg de moins que la posologie d'entretien minimale indiquée sur le flacon. Quatre traitements ont nécessité l'ajout d'un médicament adjuvant (guanfacine ou atomoxétine). Cinq traitements ont été déclarés comme non stabilisés en raison de leur manque d'efficacité ou d'effets secondaires intolérables.

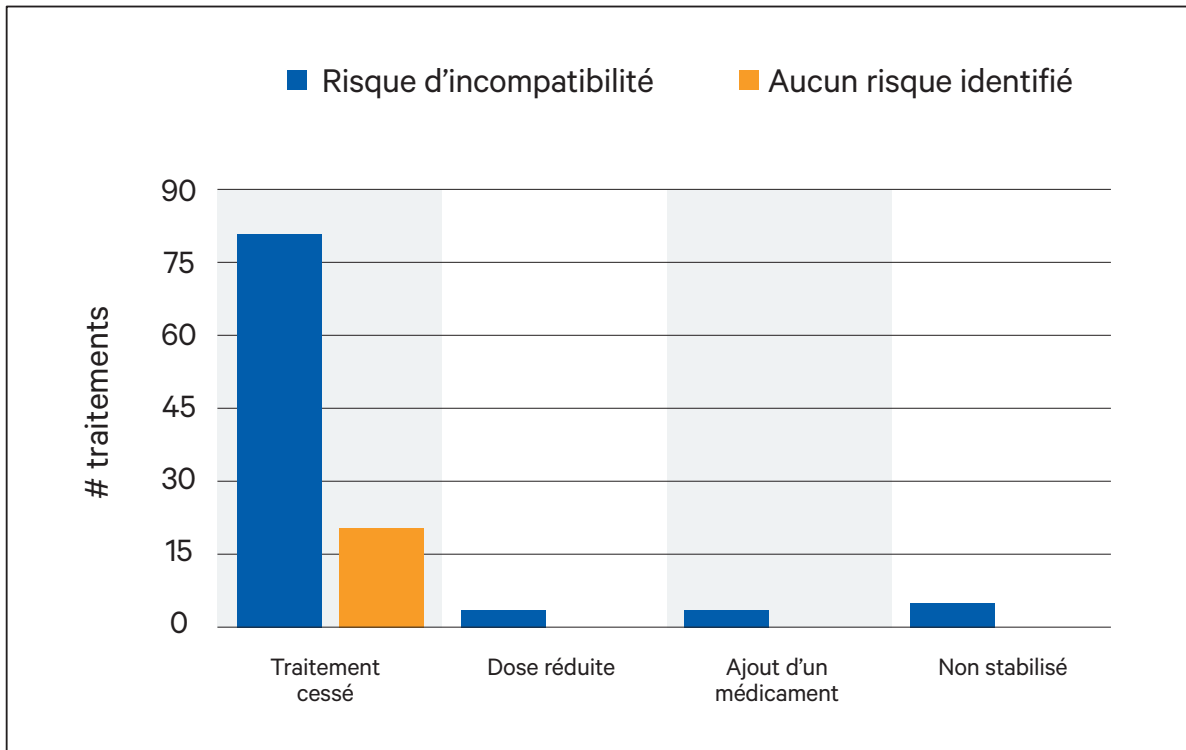


Figure 2. Traitements par psychostimulants interrompus, rajustés ou non stabilisés et risques d'incompatibilité indiqués dans le rapport. Un traitement non stabilisé désigne un traitement inefficace ou accompagné d'effets secondaires intolérables.

DISCUSSION

Bien que les psychostimulants s'avèrent généralement efficaces pour traiter le TDAH, certains patients doivent en essayer plusieurs avant de trouver celui qui leur convient (MSSS, 2016). Cet article démontre que les bilans pharmacogénétiques peuvent aider les médecins à déterminer les médicaments qui sont génétiquement incompatibles ou qui, pour être efficaces, nécessitent des ajustements posologiques ou un traitement adjuvant.

Il a été démontré que le métabolisme des médicaments modulait la réaction pharmacologique des patients traités pour des troubles de l'humeur comme la dépression et l'anxiété (Hicks et coll., 2015). Des études récentes indiquent que les bilans pharmacogénétiques réduisent le temps de réponse et de rémission des patients (Bradley et coll., 2018; Tanner et coll., 2018). Comme l'activité enzymatique des enzymes de métabolisme altère les concentrations plasmatiques, le dépistage des patients qui métabolisent un médicament plus vite ou plus lentement que la normale peut aider le médecin à éviter les traitements inadéquats. Une réduction de l'activité de la carboxylestérase-1 (CES-1), la principale enzyme hydrolysant le méthylphénidate, a été associée à une forte augmentation des concentrations plasmatiques et à des réactions indésirables plus fréquentes (Johnson et coll., 2013; Zhu et coll., 2008). Les patients dont le métabolisme via la CES-1 est réduit reçoivent des doses moyennes plus faibles une fois le traitement stabilisé (Nemoda et coll., 2009). L'activité enzymatique est un critère particulièrement important pour la très polymorphe CYP2D6, dont l'activité est atténuée ou amplifiée chez 25 % des gens (Hicks et coll., 2015). La CYP2D6 est considérée comme l'enzyme métabolisant les psychostimulants à base d'amphétamine tels que VyvanseMD (monographie de produit consultée le 20 septembre 2018), mais il n'a pas encore été démontré si la modulation du métabolisme de cette enzyme influait sur la réponse au médicament. Les bilans pharmacogénétiques permettent tout de même de cerner efficacement les marqueurs génétiques que l'on soupçonne ou que l'on sait influencer la réponse au médicament.

Des études récentes indiquent que les bilans pharmacogénétiques réduisent le temps de réponse et de rémission des patients.

Tout comme le métabolisme des médicaments, la pharmacodynamique, qui détermine l'effet d'un médicament, peut varier d'un patient à l'autre. Choudhry et son équipe (2012) ont indiqué que des variantes du gène *LPHN3* étaient associées à une réponse déficiente au méthylphénidate. Une autre variante du gène *TH* a également été associée à une augmentation du risque de non-réponse (RR=4,3) (Pagerols et coll., 2016). Fait intéressant, ce risque s'accroît en présence de tabagisme chez la femme enceinte (RR=18,5).

Dans cette étude, les risques d'incompatibilité répertoriés dans le rapport pharmacogénétique étaient systématiquement associés à une interruption du traitement suivi avant l'analyse. Cette observation donne à penser que la connaissance préalable d'un risque d'incompatibilité pourrait faciliter la prise de décision clinique et accélérer la mise en place d'un traitement efficace. Plus de 85 % des participants à l'étude n'avaient pas répondu au traitement de première intention (figure 1), ce qui est nettement plus élevé que les 30 % attendus dans la population générale (MSSS, 2016). Cette situation s'explique sans doute par la tendance des participants à l'échec thérapeutique, puisque l'étude excluait les patients n'ayant essayé qu'un seul médicament. Par ailleurs, sur les 17 patients qui ne présentaient pas de risque d'incompatibilité, 11 ont interrompu leur traitement. Cette absence de corrélation met en évidence une lacune du bilan pharmacogénétique, qui analyse un nombre restreint de marqueurs génétiques.

DISCUSSION

Bien qu'il reste encore peu de marqueurs pharmacogénétiques à étudier pour les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH, de nouvelles recherches devraient permettre de les identifier et améliorer ainsi la valeur prédictive des bilans pharmacogénétiques. Parmi les 116 traitements interrompus, non stabilisés ou ajustés (posologie réduite ou nécessitant un traitement adjuvant), 81 % posaient un risque d'incompatibilité. Encore une fois, ces résultats devraient s'améliorer grâce à l'ajout de nouveaux marqueurs pharmacogénétiques.

Les médecins ont l'embarras du choix en matière de traitement, mais ils n'ont pas forcément les outils pour orienter leur prise de décision. Certes, un bilan pharmacogénétique n'est pas nécessaire pour tous les patients, car les psychostimulants se révèlent généralement efficaces, mais les patients qui ne répondent pas au premier traitement peuvent devoir en essayer plusieurs avant de trouver le bon. Dans ces cas, la pharmacogénétique peut aider les médecins à comprendre pourquoi le patient ne répond pas au traitement et leur fournir des renseignements précieux pour orienter le choix d'un médicament de substitution.

En somme, comme nous l'avons démontré, les bilans pharmacogénétiques peuvent venir en aide aux médecins afin de déterminer les médicaments qui posent des risques d'incompatibilité.

RÉFÉRENCES

Ahmed AT, Weinshilboum R, Frye MA. Benefits of and Barriers to Pharmacogenomic-Guided Treatment for Major Depressive Disorder. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2018; 103 (5): 767-769.

Béliveau MC. TDAH, oui, mais encore. *Le Médecin du Québec*, juillet 2018.

Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, Maciel A, Cullors A, Garces JA, Lukowiak AA. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *Journal of Psychiatric Research* 2018; 96: 100-107.

Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, quatrième édition, Toronto (Ontario); CADDRA, 2018.

Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Fortier ME, Thakur GA, Bellingham J, Joober R. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2012; 53 (8): 892-902.

Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment among U.S. Children and Adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* 2018; 47 (2): 199-212.

Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, LLerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015; 98 (2): 127-134.

Johnson KA, Barry E, Lambert D, Fitzgerald M, McNicholas F, Kirley A, Gill M, Bellgrove MA, Hawi Z. Methylphenidate side effect profile is influenced by genetic variation in the attentiondeficit/hyperactivity disorder-associated CES1 gene. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013; 23 (10): 655-64.

Moon JY, Franchi F, Rollini F, Rivas Rios JR, Kureti M, Cavallari LH, Angiolillo DJ. Role of genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018; 11(2): 151-164.

MSSS (ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec). Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité — Agir ensemble pour mieux soutenir les jeunes — Document de soutien à la formation, 2016.

Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology* 2009; 57 (7-8): 731-733.

Pagerols M, Richarte V, Sanchez-Mora C, Garcia-Martinez I, Corrales M, Corominas M, Cormand B, Casas M, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA. Pharmacogenetics of methylphenidate response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenomics Journal* 2016; 17(1) : 98-104.

Patel JN, Wiebe LA, Dunnenberger HM, McLeod HL. Value of Supportive Care Pharmacogenomics in Oncology Practice. *Oncologist* 2018; 23 (8): 956-964.

Tanner JA, Davies PE, Voudouris NC, Shahmiran A, Herbert D, Braganza N, Gugila A, Dechairo BM, Kennedy JL. Combinatorial pharmacogenomics and improved patient outcomes in depression: Treatment by primary care physicians or psychiatrists. *Journal of Psychiatric Research* 2018; 104: 157-162.

Turgeon M, Breton MC, Tremblay E, Guay H, Daigle JM (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les Québécois de 25 ans et moins. Affiche présentée au colloque TDAH tous azimuts, 19-20 mai 2016, Québec (Québec).

Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, Perou R, Blumberg SJ. Trends in the Parent-Report of Health Care Provider-Diagnosed and Medicated Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: United States, 2003-2011. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2014; 53 (1): 34-46.

VYVANSEMD, Santé Canada : base de données sur les produits pharmaceutiques, consultée le 20 septembre 2018.

Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, Malcolm R, Johnson JA, Youngblood GL, Sweet DH, Langae TY, Markowitz JS. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *American Journal of Human Genetics* 2008; 82 (6):1241-1248.



BIOGENIQ