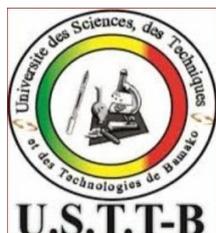


**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

**République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi**

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie



Thèse

**CONNAISSANCES, ATTITUDES ET
PRATIQUES DES AGENTS DE LA SANTE
SUR LA PHARMACOGENETIQUE**

présentée et soutenue publiquement le 20/10/2020 devant

la Faculté de Pharmacie

Par M. Lamine DOUMBIA

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président

Pr Cheick Bougadari TRAORE

Membres

Dr Bréhima DIAKITE

Dr Bakary M CISSE

Co-directeur

Dr Yaya KASSOGUE

Directeur

Pr Guimogo DOLO

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A
LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE / Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH / Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
15	Saidou	MAIGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Noumirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie-parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Biologie / Parasitologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/ Nutrition
9	Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/Bio statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
----	---------	-----	-------------

1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tietie	BISSAN	Biologie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biologie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biologie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djeneba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kletigui Casmir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOITA	Biologie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/ Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie

4	Merepen dit Agnes	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé publique/Santé environnement
6	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
	- Néant - -		

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	H Aidara	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique

8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutique
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/ DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Benoit yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique, Chef de DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	HamadounAbba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHÉ DE RECHERCHE

N°	PRÉNOMS	NOM	SPÉCIALITÉS
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dallaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROSEFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2 MAITRES DE CONFERENCE/ MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué

3. MAITRES ASSISTANTS /CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie

3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie
8	Aboubacary	MAIGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénebou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

DEDICACES

Au nom d'ALLAH le tout puissant, le clément et miséricordieux

J'implore Dieu, le généreux, afin que ce travail soit bien accepté et que les bénéficiaires y trouvent la bénédiction et l'utilité pour s'en servir.

Je dédie ce travail à :

✓ **Ma Mère : Aïssata KEITA**

Mère attentive et affective. Ton dévouement, tes sacrifices, ton amour pour tes enfants font de vous une mère exemplaire. Ce travail est le produit de tes efforts que vous avez consentis tout le long de ma formation. Et voici qu'aujourd'hui nos rêves se réalisent, reçois donc ce travail en guise de reconnaissance et d'amour indéfectible que te témoigne ton fils qui t'aime tant. Que Dieu te donne la santé et la longévité. Amen !

✓ **Mon Père : Dr Bakary Lamine DOUMBIA**

Vous avez été pour nous un exemple de courage, de persévérance et de franchise dans l'accomplissement du travail bien fait.

Vous nous avez appris le sens de l'honneur, de la discipline, de la dignité, de la justice et le respect de soi. L'éducation que vous m'avez donnée est pour moi le meilleur héritage qui puisse exister. Puisse cette thèse soit un témoin de tes conseils, de ton estime et de ta confiance.

Que Dieu te donne la santé et la longévité. Amen !

✓ **À ma Tante : Fatoumata TOURE**

Vous êtes un exemple d'amour et de justice. Je ne pourrais jamais oublier toute l'aide que vous m'avez apportée. Merci pour tous les sacrifices consentis à mon égard. Ce travail est le tien.

✓ **À mes oncles et tantes :**

Merci pour vos prières, votre soutien et votre bonne compréhension et surtout votre amour qui m'a permis de mener à bien ce travail.

✓ **À mes frères et sœurs :**

Pour l'estime et la considération que vous avez pour moi. Les mots me manquent pour vous exprimer mon affection. Restons courageux car le chemin de la réussite est dur et laborieux. J'implore Dieu pour que l'amour de la fraternité qui nous unit depuis la naissance règne toujours. Que la grâce du tout Puissant nous accompagne

✓ **À mon épouse : Aïssata DOUMBIA**

Que Dieu bénisse notre couple. Amen !

✓ **À mes cousins et cousines :**

Que les vœux de solidarité familiale que nos parents ont toujours faits servent d'exemple en chacun de nous, afin que nous soyons unis pour toujours. Je voudrais à travers ce travail vous dire que je vous aime et que rien ne vaut la foi et la gloire. Que Dieu nous unisse éternellement. Ce travail est aussi le vôtre.

✓ **À tous mes neveux et à toutes mes nièces :**

Je vous dédie ce travail en espérant de vous voir faire mieux. Soyez courageux, disciplinés et déterminés. Vous pouvez compter sur mon soutien et mes conseils.

REMERCIEMENTS

Je remercie mon président de thèse, le Professeur Cheick Bougadari TRAORE, de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse et de l'intérêt qu'il porte à celle-ci.

Je tiens à remercier tous les membres du Jury, en particulier le Docteur Bakary CISSE, qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, le Professeur Guimogo DOLO, pour ses conseils, son soutien, sa disponibilité et son enthousiasme.

Aussi à mon cher maître, le Co-directeur Dr Yaya KASSOGUE,

Merci pour vos enseignements, vos conseils et votre soutien durant ce travail. Votre préoccupation est mon succès. Merci pour tous ces moments agréables passés avec vous, en aucun moment je ne me suis senti abandonné. Ce travail est entièrement le vôtre.

✓ **À tous mes maîtres des écoles primaire, secondaire, lycée et de la FMOS/FAPH**

Merci pour toutes les connaissances que vous m'aviez données.

Ce travail est le fruit de votre enseignement

✓ **À TOUT LE PERSONNEL de la Pharmacie Massaman KEITA**

Merci pour l'accueil

✓ **À TOUTE LA 10^{ème} PROMOTION**

✓ **À tout le personnel du projet «Etude de la pharmacogénétique des ARV au Mali, Afrique de l'Ouest»**

Merci à tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu pour la réalisation de ce travail.

AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ✓ Professeur titulaire en anatomie et cytologie pathologiques à la faculté de médecine et odontostomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, Techniques et des Technologies de Bamako.
- ✓ Chef de département et recherche (DER) des sciences fondamentales à FMOS de U.S.T.T-B.
- ✓ Chef de service du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique au C.H.U du point G.
- ✓ Chercheur et praticien hospitalier au C.H.U du point G.
- ✓ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du sein et du registre national des cancers au Mali.

Cher maître

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos occupations, prouve votre amour pour la science. Votre cordialité, votre rigueur scientifique et votre sens de travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté.

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président de notre jury, Que le tout puissant vous comble de toutes ses grâces.

A notre maître et juge

Dr. Bréhima DIAKITE

- ✓ Enseignant-chercheur
- ✓ PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire
- ✓ DU en Conseil Génétique et Diagnostic des maladies génétiques
- ✓ Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC)
- ✓ Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU)
- ✓ Lauréat 2019 *Catalyseur project of Northwestern university* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali
- ✓ Maître-assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS

Cher maître,

Toutes vos qualités ne sont plus à citer. C'est les bras grands ouverts que vous nous avez accueillis dans votre service. Et vous n'avez ménagé aucun effort pour que notre éducation humaine et intellectuelle soit parfaite, alliant à la rigueur du maître le sourire et les bras tendus d'un « grand frère » ! Vous nous comblez de joie ce jour en acceptant en dépit de vos multiples occupations de participer à ce jury.

Recevez ici cher maître, toute l'expression de notre infinie gratitude et de notre éternelle reconnaissance ! Puisse le Tout Puissant vous combler de toutes Ses Grâces !

A notre maître et juge

Dr Bakary M CISSE

- ✓ Maître-assistant en en pharmacie Galénique
- ✓ Enseignant chercheur au Laboratoire National de la santé
- ✓ Secrétaire à l'organisation du collectif des pharmaciens enseignants chercheurs
- ✓ Membre de la Société Ouest Africaine de pharmacie galénique et de l'industrie

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre désir immense du bon travail fait de vous un scientifique respectable. Nous avons apprécié vos critiques et suggestions tout long de ce travail. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre infinie gratitude.

A notre maître et co-directeur de thèse

Dr Yaya KASSOGUE

- ✓ Enseignant-chercheur
- ✓ Docteur en Médecine
- ✓ PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire
- ✓ Maître-assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS
- ✓ Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France
- ✓ Investigateur principal du projet «Etude de la pharmacogénétique des ARV au Mali, Afrique de l'Ouest»

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations. La clarté de votre enseignement, votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Recevez ici cher maître, toute l'expression de notre infinie gratitude et de notre éternelle reconnaissance ! Puisse le Tout Puissant vous combler de toutes Ses Grâces !

A notre maître et directeur de thèse

Pr. Guimogo DOLO

- ✓ PhD en entomologie-parasitologie médicale ;
- ✓ Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS, chef de l'unité biologie moléculaire du MRTC ;
- ✓ Membre du comité sahélien des pesticides,
- ✓ Membre du comité « *Vector Control Working Group* » (VCWG) de *Roll Back Malaria*,
- ✓ Consultant du Programme Santé de «Earth Institut» de l'université de Columbia ;
- ✓ Assistant technique des PNLP en Afrique de l'ouest et du Centre et consultant du ministère de la santé du Mali ;
- ✓ Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'ouest et du Centre.

Cher maître

C'est pour nous un réel plaisir de mener ce travail sous votre direction. Votre sincérité, votre rigueur et votre dévouement sont autant d'atouts que nous vous envions, et sommes fiers de pouvoir bénéficier aujourd'hui de votre éclairage et de vos conseils. Recevez cher maître, l'expression de notre profonde déférence.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	xix
LISTE DES TABLEAUX.....	xxi
LISTE DES FIGURES.....	xxii
1 Introduction.....	1
2 Objectifs.....	3
2.1 Objectif Général.....	3
2.2 Objectifs spécifiques.....	3
3 Généralités.....	4
3.1 Rappels sur la pharmacogénétique.....	4
3.1.1 Définition de la pharmacogénétique	4
3.1.2 Variabilité de la réponse au traitement.....	4
3.1.3 La pharmacocinétique	5
3.1.4 Notion de polymorphismes génétiques (SNPs)	6
3.1.4.1 Impact des polymorphismes sur la réponse au traitement	7
3.1.5 Les enzymes du cytochrome P450.....	9
3.1.6 Les enzymes de la glutathion S-transférases	11
3.1.7 Les gènes de résistance multiple aux médicaments	11
3.1.8 Pharmacogénétique des antidiabétiques :.....	12
3.1.9 Pharmacogénétique des antidépresseurs :.....	13
3.1.10 Pharmacogénétique des anti-cancéreux :.....	14
3.1.11 Pharmacogénétique des anticonvulsivants :.....	15
3.1.12 Pharmacogénétique des anticoagulants :.....	16
3.2 Les médicaments :.....	17
3.2.1 Définition :.....	17
3.2.2 Les phases des essais cliniques :.....	17
3.2.3 Les effets indésirables :.....	18
4 Matériel et Méthodes.....	19

4.1 Cadre d'étude.....	19
4.2 Sites d'étude :.....	19
4.2.1 Hôpital du Point G :.....	19
4.2.2 Hôpital Gabriel Touré :.....	19
4.2.3 Hôpital Luxembourg Mère-enfant :.....	20
4.3 Type et période d'étude	19
4.4 Population d'étude :	21
4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :.....	21
4.6 Méthodes :.....	21
4.6.1 Technique :.....	22
4.6.2 Collecte des données :.....	22
4.7 Saisie et analyse des données :.....	22
5 Résultats.....	23
5.1 Résultats de l'enquête des étudiants finalistes en médecine et en pharmacie.....	23
5.2 Résultats de l'enquête des médecins-pharmaciens.....	31
6 Commentaires et discussion	36
6.1 Enquête des étudiants finalistes en médecine et en pharmacie.....	36
6.2 Enquête des médecins-pharmaciens.....	38
7 Conclusion et recommandations	41
8 Bibliographie	42

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide désoxyribonucléique
PGH: Projet de décryptage complet du génome humain
G6PD: Glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaires
SNP: Single Nucleotide Polymorphism
ADME: Absorption Distribution Métabolisme Elimination
SNPs: Notion de polymorphisme génétique
VNTR: Nombre Variable de répétition en tandem
PC: pharmacocinétique
PD: pharmacodynamique
CYP450: Cytochrome P450
CYP1A2: Cytochrome P450 1A2
CYP3A4: Cytochrome P450 3A4
CYP2C9: Cytochrome P450 2C9
CYP2C19: Cytochrome P450 2C19
ML: Métaboliseurs lents
ME: Métaboliseurs extensibles ou normaux
MI: Métaboliseurs intermédiaires
MU: Métaboliseurs rapides ou ultrarapides
CYP2D6: Cytochrome P450 2D6
GST: Glutathion S-transférase
MDR1: gène de résistance multiple aux médicaments
P-gp: P-glycoprotéine 1
ABCB1: ATP-binding cassette subfamily B member 1
DT2: diabète de type 2
PMAT: plasma membrane monoamine transporter
OCT1: Organic Cation Transporter 1
OCT2: Organic Cation Transporter 2
MATE: Multidrug and toxin compound extrusion
MODY: Maturity Onset of Diabetes of the Young
PROXY: PROspero Homeobox 1
PPARG: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma
KCNJ11: Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11

TDM: Therapeutic Drug Monitoring
COM: Catéchol-O-Méthyltransférase
5-HTT: Transporteur de la sérotonine
5HTTLPR: Promoteur du gène de transporteur de la sérotonine
DPYD: Dihydropyrimidine déshydrogénase
UGT1: Glucuronyltransférases du type 1
CYP2C8: Cytochrome P450 2C8
ABC: ATP-binding cassette
HLA-B: Human Leukocyte-B
SCN1A: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
AVK: anticoagulants
VKOR: Vitamine K époxyde Reductase
INR: International Normalized Ratio
VKOR C1A: Vitamine K époxyde Reductase complexe sous-unité 1A
CYP4F2: Cytochrome P450 4F2
GGCX: Gamma-Glutamyl Carboxylase
-EPHX1: Epoxyde Hydrolase 1
OQLF: Office Québécoise de la Langue Française
ARV: antirétroviral
CHU: Centres Hospitalo-Universitaires
HGT: Hôpital Gabriel Touré
L-EPA: Etablissement Public à caractère Administratif
LI-EPH: Etablissement Public Hospitalier

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Types de réactions métaboliques catalysées par les diverses familles de CYPs chez l'homme.....	10
Tableau II: Connaissances générales des FFI en médecine et en pharmacie sur la pharmacogénétique.....	26
Tableau III: Attitudes générales des FFI sur l'application de la pharmacogénétique.....	27
Tableau IV: Pratiques des FFI à l'égard de la pharmacogénétique.....	29
Tableau V: Evaluation des niveaux de formation, éducation et application pratique des participants en pharmacogénétique.....	33
Tableau VI: Connaissances générales des médecins et pharmaciens sur la pharmacogénétique.....	33
Tableau VII: Evaluation de la perception des médecins et pharmaciens envers la pharmacogénétique et ses implications.....	34
Tableau VIII: Déclarations en rapport avec la confiance des professionnels de la santé dans l'application de la pharmacogénétique dans le milieu de travail	36
Tableau IX: Répartition des professionnels de la santé selon le type de formation pour renforcer leurs capacités en pharmacogénétique.....	37

LISTE DES FIGURES

Figure 1: les différentes étapes de la pharmacogénétique (influence des effets de l'organisme sur un médicament) sont représentées par l'acronyme ADME.....	6
Figure 2: Polymorphisme nucléotique simple entre les bases G et A.....	7
Figure 3: Variation de l'effet du profil génétique sur la réponse au médicament d'un groupe de patients recevant la prescription à la même dose pour le même diagnostic.....	8
Figure 4: Classification des individus en fonction de leur capacité de métabolisme.....	9
Figure 5: Nomenclature des cytochromes P450.....	10
Figure 6: Répartition des FFI en fonction du sexe.....	23
Figure 7: Distribution des FFI en fonction du service de travail.....	24
Figure 8: Répartition des FFI en fonction de leur filière de formation.....	25
Figure 9: Répartition des FFI en fonction des structures hospitalières.....	25
Figure 10: Distribution des participants en fonction du service de travail.....	31
Figure 11: Répartition des participants en fonction des hôpitaux.....	32
Figure 12: Répartition des participants en fonction du sexe.....	32

INTRODUCTION

1. Introduction

La découverte de l'ADN par Watson et Crick en 1953 suivie du séquençage complet du génome humain en 2003 a révolutionné le domaine de la génétique en ouvrant d'autres champs d'intérêts tels que la pharmacogénétique [1]. La notion de pharmacogénétique est née au milieu du XX^{ème} siècle [2]. Les publications faites dans les journaux scientifiques tout au long du projet du décryptage complet du génome humain (PGH) sur l'implication des gènes dans le développement de nombreuses maladies mono et multifactorielles ainsi que la découverte de nouvelles théories génétiques médicales ont contribué à alimenter ces espoirs [3]. Cette notion connue sous le nom de pharmacogénétique a été officiellement avancée par Garrod et Oxon en 1902. Ces chercheurs ont constaté que la consommation de fèves (favisme) entraînait des troubles métaboliques (anémie hémolytique aigüe) chez certains individus [4]. La notion de pharmacogénétique fut officiellement connue dans les années 1953, suite à la découverte du phénotype « d'acétyleur lent ». En effet, il existait une différence interindividuelle dans la réponse des patients traités par l'isoniazide. Certains patients souffraient plus d'effets secondaires notamment la neurotoxicité par rapport à d'autres.

Ces différences thérapeutiques ont été pour la première fois expliquées par l'influence du patrimoine génétique de l'individu, d'où la notion de pharmacogénétique [2]. Plus tard, d'autres chercheurs ont démontré que la survenue de l'anémie hémolytique chez certains patients notamment des soldats Afro-américains traités par la primaquine était due à une déficience en glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaires (*G6PD*) [5]. De plus, la curarisation prolongée de certains patients anesthésiés par la succinylcholine était due au manque de pseudo-cholinestérases, une enzyme qui intervient dans l'inactivation de la molécule. Ce qui démontrait une variabilité interindividuelle de la séquence de notre ADN génomique responsable d'une variabilité de la réponse à certains médicaments [2]. Le séquençage complet du génome humain en 2003 a permis l'identification de centaines de polymorphismes dans le génome humain [3]. Ces polymorphismes connus sous le nom de SNP (*Single Nucleotide polymorphism*) se trouvent être associés à la survenue de certaines maladies multifactorielles telles que les cancers, le diabète, l'hypertension artérielle etc., mais aussi à la réponse au traitement médicamenteux, d'où la notion de variabilités génétiques individuelles [6]. Ces SNPs peuvent être localisés au niveau des régions exoniques, introniques ainsi que dans les séquences inter géniques [3].

La lecture de la littérature des vingt dernières années, montre que cette notion de pharmacogénétique est d'actualité à travers le nombre croissant de publications dans les bases

de données scientifiques. Les enzymes de métabolisme des médicaments appartiennent à trois grandes familles : (1) les enzymes de la phase I représentées par le cytochrome P450 : elles interviennent dans les réactions d'oxydations des médicaments qui conduisent à la formation de métabolites, (2) les enzymes de la phase II représentées par les glutathion S-transférases : elles sont impliquées dans les réactions de conjugaisons qui aboutissent à la formation de substances conjuguées, (3) les enzymes de la phase III représentées par les gènes de résistance multiple aux médicaments [7]. Ces enzymes interviennent dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments connus sous le sigle ADME. Le métabolisme des médicaments génère une part importante de métabolites toxiques auxquels certains individus sont exposés [8]. Les différences génétiques interindividuelles dans le métabolisme des médicaments à travers les SNPs peuvent expliquer une réponse thérapeutique inadéquate, de toxicités ou encore la survenue d'effets secondaires invalidants [9]. Il est à noter que des facteurs propres à l'individu, tels que l'âge, le sexe, la grossesse, les pathologies du foie et des reins, ainsi que par des facteurs environnementaux tels que la co-administration des médicaments, l'alimentation et le tabagisme peuvent entraîner une variabilité de la réponse thérapeutique à un médicament donné [10]. Cependant, les facteurs génétiques contribuent environ de 20 à 95%. De nos jours, il est désormais reconnu que les mutations (SNP) au niveau des gènes codant pour des protéines intervenant dans la distribution des médicaments, leur métabolisme ou codant pour leur(s) cible(s) thérapeutiques, comme des récepteurs par exemple, permettent d'expliquer les différences interindividuelles sur la réponse au traitement en termes d'efficacité ou de toxicités médicamenteuses [10]. La pharmacogénétique qui a pour but de donner le bon médicament à la bonne personne « Médecine personnalisée » constitue un domaine émergent [11]. Cependant, les prescriptions de certains médicaments chez les personnes atteintes de maladies multifactorielles ou infectieuses nécessitent la considération du profil génétique [12–14]. De plus, l'implémentation de la pharmacogénétique dans la pratique médicale courante dépend de sa connaissance préalable par les praticiens hospitaliers. Au Mali, les prescriptions de certains médicaments chez les personnes atteintes de maladies se font sur la base des analyses biologiques. Les données concernant les connaissances, les attitudes et pratiques des agents de santé sur la pharmacogénétique, ne sont pas disponibles pour la population malienne. Ainsi, à travers cette étude, nous nous proposons de déterminer les facteurs qui pourraient faciliter l'instauration de la pharmacogénétique et d'identifier les inquiétudes dans la pratique clinique quotidienne au Mali.

2. Objectifs

2.1 Objectif Général

Évaluer les connaissances, attitudes et pratiques des agents de santé sur la pharmacogénétique.

2.2 Objectifs spécifiques

- ✓ Estimer le niveau de connaissance des agents de santé sur la pharmacogénétique
- ✓ Analyser les attitudes des agents de santé par rapport à la pharmacogénétique
- ✓ Déterminer les pratiques des agents de santé sur la pharmacogénétique
- ✓ Identifier les facteurs qui influencent les connaissances et les pratiques des agents de santé sur la pharmacogénétique

GENERALITES

3 Généralités

3.1 Rappels sur la pharmacogénétique

3.1.1 Définition de la pharmacogénétique

La pharmacogénétique est l'étude de la variabilité génétique interindividuelle de la réponse aux médicaments [15]. Le génome humain est formé d'environ 30 000 gènes, avec de grandes variabilités interindividuelle, inter ethnique et géographique [2]. Les séquences d'ADN provenant de deux individus sont à 99,9% identiques. La partie restante (0,1%) permet d'expliquer le risque de susceptibilité à certaines maladies à hérédité complexe telles que l'asthme, le diabète et le cancer ou la susceptibilité individuelle à certains médicaments [10,16]. Cette notion est souvent confondue avec la notion de pharmacogénomique qui étudie l'impact du génome sur la réponse thérapeutique [10,17].

Ainsi, la pharmacogénétique permet de déterminer :

- Les individus chez qui le médicament est toxique et non bénéfique
- Les individus chez qui le médicament est toxique et bénéfique
- Les individus chez qui le médicament est non toxique et non bénéfique
- Les individus chez qui le médicament est non toxique et bénéfique

3.1.2 Variabilité de la réponse au traitement

La connaissance de cette variabilité est importante pour s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments [18]. Il est bien connu que les réactions des individus prenant le même médicament peuvent varier significativement. De ce fait, un traitement qui est efficace dans une population donnée peut ne pas avoir un effet ou peut être source d'effets indésirables dans d'autres populations. Plusieurs facteurs permettent d'expliquer cette variabilité notamment les différences génétiques, la race, l'âge et le sexe, ainsi que des facteurs environnementaux et / ou comportementaux (consommation d'alcool, le climat et l'alimentation) [19].

L'une des limites de la prescription de médicaments, est la difficulté de prédire la variabilité de cette réponse [20]. Aux États-Unis, environ 100 000 décès par an sont liés aux effets néfastes des médicaments [3,21]. Le coût total par an des hospitalisations et des arrêts de travail est estimé à environ 100 milliards de dollars [22]. En Europe, environ 10% des hospitalisations sont secondaires à un accident lié à la prise de médicament [23]. En Afrique, les conséquences liées aux effets indésirables des médicaments sont sous-estimées avec moins

de 1% du total rapporté dans la base de données VigiBase [24]. Ces résultats soulèvent le problème de la question des variations interindividuelles de la réponse thérapeutique en tant que problème majeur de santé publique.

3.1.3 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique permet d'étudier le devenir du médicament à travers sa substance active après son administration dans l'organisme [25–27]. Elle comprend quatre grandes étapes (**voir figure 1**):

- L'absorption (A)

La substance active traverse les membranes biologiques dès qu'elle est libérée du support galénique du point d'absorption avant d'intégrer la circulation systémique. L'absorption est marquée par deux phénomènes le passage membranaire (résorption) et la biotransformation métabolique (effets de premier passage) [25].

- La distribution (D)

La substance active une fois dans la circulation systémique se lie plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, alpha-1 glycoprotéine et les lipoprotéines. Ainsi, la molécule se retrouve sous forme libre ou liée dans le flux sanguin. Cependant, il est important de préciser que seule la forme libre joue un rôle sur le plan pharmacodynamique en traversant les membranes biologiques. La pharmacodynamie d'écrit l'interaction entre le principe actif et les cibles moléculaires [25].

- Le métabolisme (M)

C'est l'intervention du système enzymatique de l'organisme sur le médicament. Il se passe généralement au niveau du foie et entraîne la formation des métabolites plus hydrophiles plus susceptibles d'être éliminés de l'organisme par voie urinaire grâce aux réactions de fonctionnalisation [25].

- L'élimination (E)

L'excrétion du médicament ou son élimination par l'organisme peut être faite sous forme de métabolites très souvent inactifs. Le foie constitue dans une moindre part, un organe d'excrétion (élimination biliaire). Cependant, le rein est le principal organe d'élimination de la substance active non modifiée ainsi que des métabolites plus hydrosolubles [28].

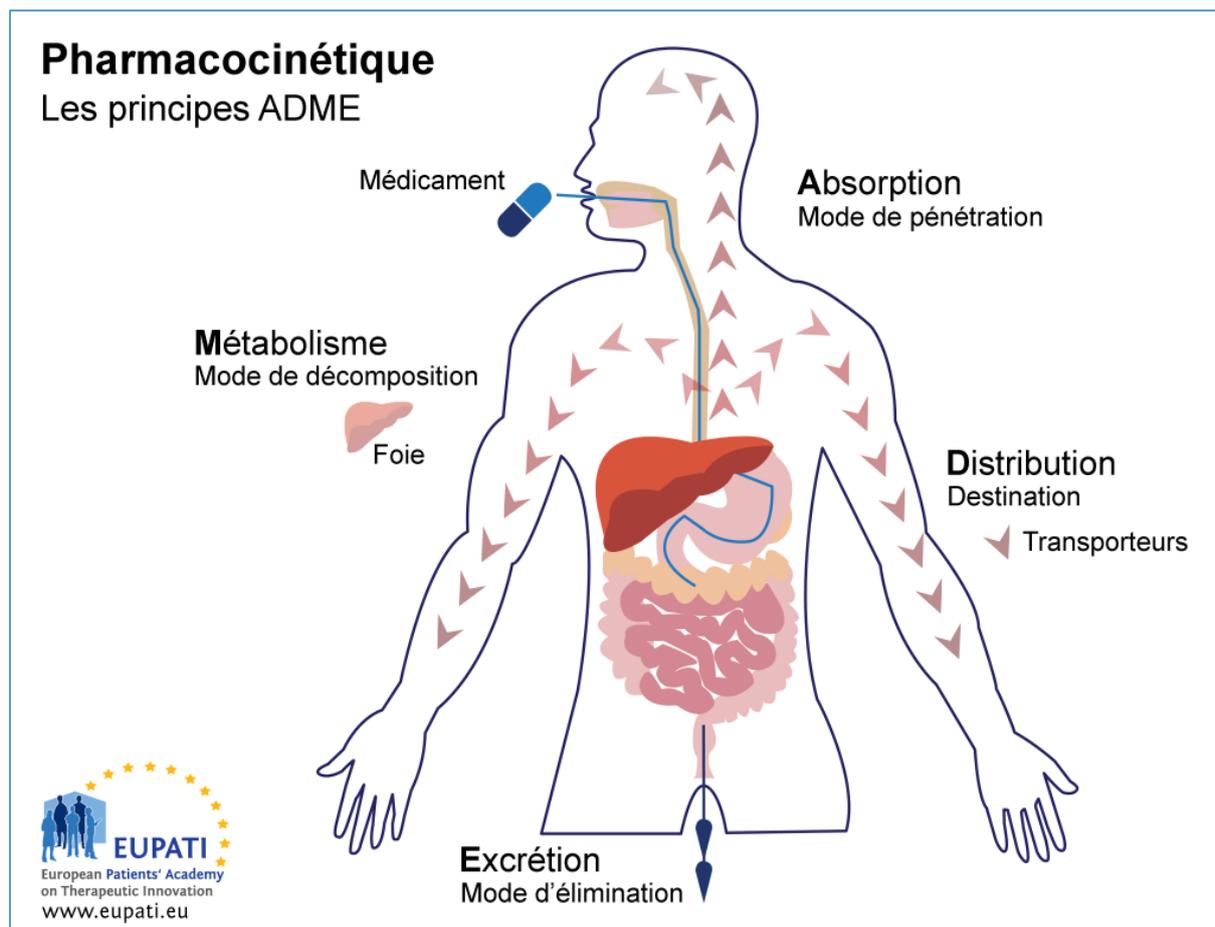


Figure 1: Les différentes étapes de la pharmacocinétique (influence des effets de l'organisme sur un médicament) sont représentées par l'acronyme ADME.

(<https://www.eupati.eu/fr/glossary/pharmacocinetique/> consulté le 10/08/2019).

3.1.4 Notion de polymorphisme génétique

Les notions de polymorphismes génétiques (SNPs) ou variations ponctuelles de séquence de l'ADN sont des polymorphismes de substitution d'une seule paire de bases dans la séquence entre les individus d'une même espèce avec une fréquence $\geq 1\%$ [29]. Dans le génome humain il y a 9 à 10 millions de SNPs. Les SNPs constituent des variations fréquentes observées dans le génome soit environ 1/1000 [30].

A côté de ces SNPs, il existe quelques rares insertions/délétions (Indel), de nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) ainsi que des minis et des microsatellites (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Plusieurs SNPs sont situés au niveau des gènes codant pour les enzymes de métabolisme des médicaments, des enzymes de transport des médicaments ou des récepteurs. La substitution d'une base par une autre dans la séquence de l'ADN peut avoir des effets sur la concentration plasmatique (pharmacocinétique) ou des effets au niveau du site d'action (pharmacodynamique) d'un médicament [17] **voir figure 2.**

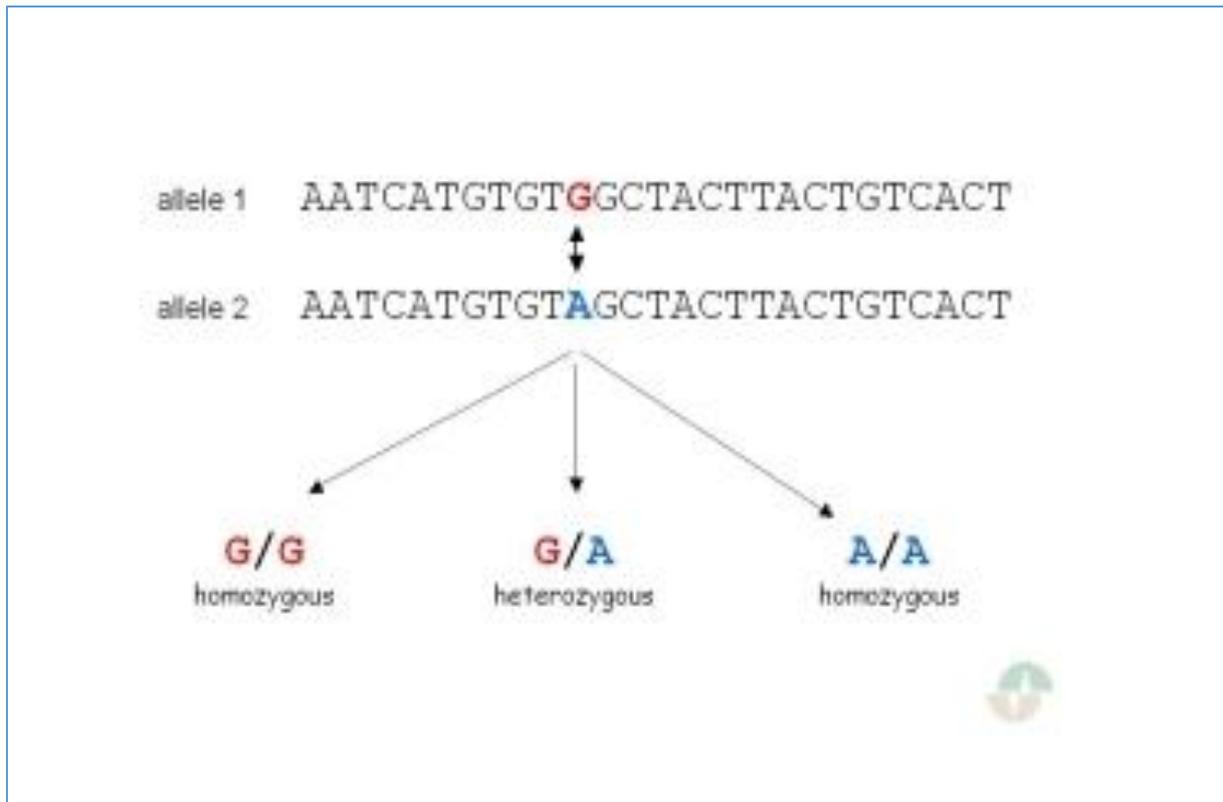


Figure 2: Polymorphisme nucléotidique simple entre les bases G et A

http://www.traitgenetics.com/en/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=54

3.1.4.1 Impact des polymorphismes sur la réponse au traitement

L'aboutissement du projet du génome humain en 2003 a lancé un défi aux chercheurs en médecine et aux compagnies pharmaceutiques, celui de pouvoir prédire la réponse d'un individu à un médicament donné et de déterminer les paramètres qui entrent en relation avec la variabilité interindividuelle de cette réponse [31]. Le métabolisme des médicaments est assuré par des enzymes elles-mêmes codées par des gènes sur lesquels peuvent exister plusieurs SNPs. Ces SNPs peuvent être responsables de l'absence totale de la synthèse d'une protéine ou de la synthèse d'une protéine tronquée surtout dans le cadre d'une mutation non-sens [32–34]. Ainsi, l'efficacité du médicament métabolisé sera affectée par suite d'une baisse de la concentration intracellulaire de l'enzyme et par conséquent entraîner l'absence de la réponse attendue.

Ces SNPs affectent les paramètres tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) du médicament voir les cibles de la molécule. Par conséquent, la pharmacocinétique (PC) et la pharmacodynamie (PD) du médicament administré seront affectées. D'où la variabilité de la réponse au traitement entre les patients après la prise d'un médicament à la même dose pour le même diagnostic (voir **Figure 3**).

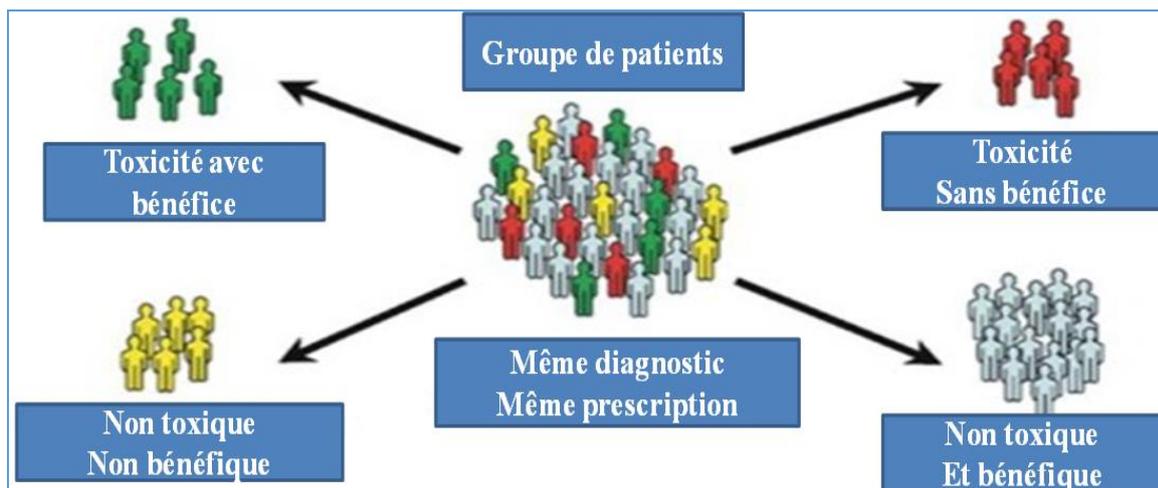


Figure 3: Variation de l'effet du profil génétique sur la réponse au médicament d'un groupe de patients recevant la prescription à la même dose pour le même diagnostic. (<http://mmg-233-2014-genetics-genomics.wikia.com/wiki/Pharmacogenetics>, consulté le 10/06/2019)

L'observation de la **figure 3**, permet de comprendre la variation de la réponse thérapeutique des patients en fonction de l'impact de leurs profils génétiques. Ainsi, nous pouvons classer ces patients en quatre principaux groupes voir **figure 4**.

- **Les métaboliseurs rapides** sont des individus ayant généralement l'allèle sauvage à l'état homozygote,
- **Les métaboliseurs intermédiaires** qui représentent des individus ayant le génotype hétérozygote,
- **Les métaboliseurs lents** sont des individus qui ont l'allèle muté à l'état homozygote,
- **Les métaboliseurs ultrarapides** sont généralement des individus qui ont une duplication de la copie active du gène d'intérêt [35].

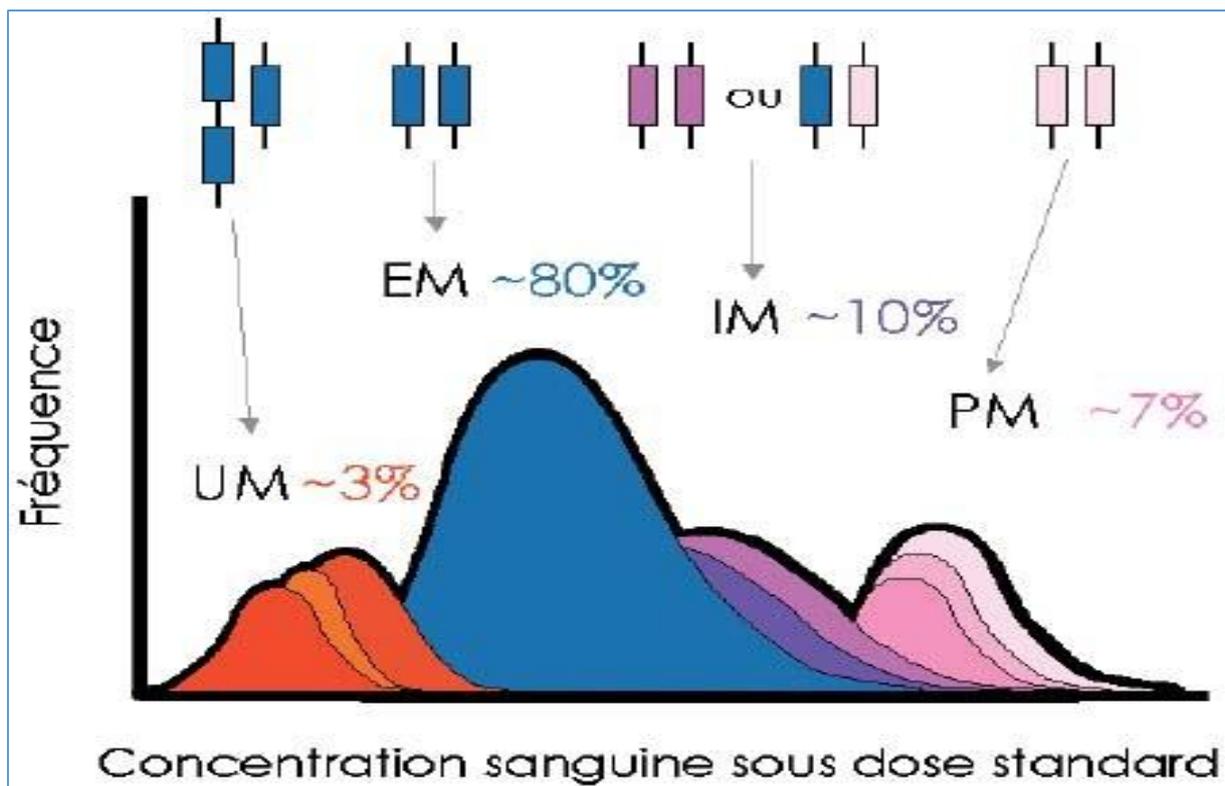


Figure 4: Classification des individus en fonction de leur capacité de métabolisme

<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-165/Tests-pharmacogenetiques-bientot-avant-chaque-prescription> consulté le 10/06/2019.

3.1.5 Les enzymes du cytochrome P450

Ces enzymes sont des hémoprotéines, classés en familles, sous-familles et gènes individuels dont 57 familles ont été décrites chez l'homme [27]. En effet, elles représentent les enzymes de la 1^{ère} phase du métabolisme des médicaments. Les CYPs450 représentent une des familles les plus importantes impliquées dans le métabolisme des médicaments. Parmi lesquelles les familles *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* et *CYP3A4* sont les mieux décrites. Le profil génétique de l'individu dicte la manière dont son organisme va réagir à un traitement donné conduisant ainsi des phénotypes variables: métaboliseurs lents (ML), métaboliseurs extensibles ou normaux (ME) métaboliseurs intermédiaire (MI) et métaboliseurs ultrarapide (MU) [3].

Ces différents phénotypes sont souvent fortement corrélés sur le plan physiologique à des effets indésirables (toxicités), à l'absence totale ou partielle de réponse clinique ou à une bonne réponse clinique. Ces différentes réponses cliniques peuvent être expliquées par des polymorphismes génétiques portant sur un allèle délétère (hétérozygote) ou sur deux allèles délétères (homozygotes) ou sur plusieurs copies du même gène [3].

Par conséquent, la détermination du profil génétique permettra au prescripteur de procéder au remplacement de médicament ou d'ajuster la dose. Toutefois, l'expression du phénotype et le résultat attendu sur le plan physiologique ne sont pas forcément liés à la présence d'un polymorphisme [3].

Le scientifique allemand Friedrich Vogel inventa le mot pharmacogénétique dans les années 1959. Après 3 ans, l'allemand Werner Kalow à l'université de Toronto, publia la première monographie en 1962 sur le sujet : *Pharmacogenetics: Heredity and the response of drugs* [3]. Peu après, la découverte de l'implication du *CYP2D6* dans le métabolisme des antidépresseurs (1967-1973 : Sjoqvist) [3], des antihypertenseurs (la débrisoquine) et des anti arythmiques (la spartéine) dès les années 1975-1979 par Smith et Eichelbaum [3]. Les recherches sur la pharmacogénétique se sont élargies, en tenant compte de la disponibilité des techniques de laboratoires tels que le clonage et le séquençage d'ADN vers la fin des années 70 [3].

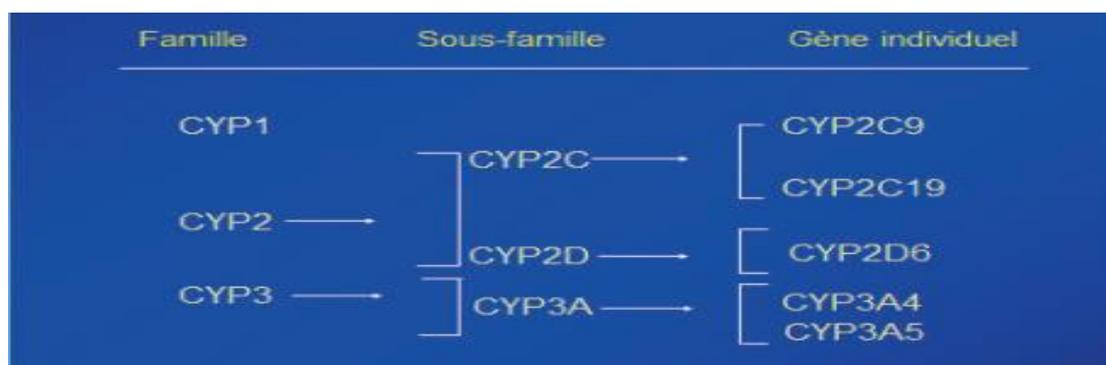


Figure 5 : Nomenclature des cytochromes P450

Chacune de ces familles métabolise des substrats spécifiques qui sont soit synthétisés et naturels.

Tableau I : Types de réactions métaboliques catalysées par les diverses familles de CYPs chez l'homme.

Famille	Type de métabolisme
CYP1	Métabolisme des xénobiotiques
CYP2	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP3	Métabolisme des xénobiotiques
CYP4	Métabolisme de l'acide arachidonique et des acides gras
CYP5	Thromboxane A2 synthétase
CYP7A	Biosynthèse des acides biliaires
CYP7B	7 - a hydroxylase
CYP8A	Prostacycline synthétase
CYP8B	Biosynthèse des acides biliaires

Les enzymes du CYP sont fortement exprimées au niveau du foie, de l'intestin, du rein et des poumons, mais on les rencontre aussi d'autres organes avec une faible concentration, tels que la peau, le cerveau, le cœur etc.

- ***CYP2D6***

Il est impliqué dans le métabolisme de certains médicaments plus précisément les bêtabloquants, les antipsychotiques, les antidépresseurs et les analgésiques. Ce gène a plus de 40 polymorphismes avec une conséquence clinique importante car 10% de la population sont porteurs du phénotype métaboliseur lent [27]. D'où l'existence de risques de surdosage pouvant conduire à des effets secondaires invalidants. Il existe aussi des risques de sous dosage notamment chez les individus ultra-métaboliseurs. Il a été démontré que la dyskinésie (mouvements anormaux involontaires) était associée au phénotype métaboliseur lent, alors que les effets narcotiques étaient observés chez les patients ultra-métaboliseurs [27].

- ***CYP2C19***

Cette enzyme intervient dans le métabolisme des xénobiotiques et environ 10% des médicaments utilisés en cliniques notamment les antiplaquettaires, les antiulcéreux antiépileptiques, les antipaludéens et des anxiolytiques. Il constitue le second gène le plus étudié en pharmacogénétique avec plus de 28 variants génétiques identifiés. Environ, plus de 30% de sujets européens sont résistants à une molécule qui est le Clopidogrel [27].

3.1.6 Les enzymes de la glutathion S-transférase

Les GST sont des enzymes de la phase II qui interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques, elles transforment et activent une large gamme de substrats, tels que les agents cancérigènes, pesticides, médicaments anticancéreux et les composés nocifs de l'environnement en les conjuguant en glutathion soluble [36].

Les GST sont composées de GST microsomiques et cytosoliques ou solubles. Les GSTs cytosoliques comprennent huit classes: α (*GSTA*), μ (*GSTM*), θ (*GSTT*), π (*GSTP*), ζ (*GSTZ*), σ (*GSTS*), κ (*GSTK*) et ω (*GSTO*) [37]. L'activité de détoxification des enzymes GSTs est indispensable pour la protection des cellules contre les effets néfastes des xénobiotiques. Elle peut aussi réduire l'efficacité des médicaments au niveau des cellules cancéreuses qui entraînent généralement une toxicité ou une résistance aux médicaments [38,39].

3.1.7 Les gènes de résistance multiple aux médicaments (*MDR1*)

Le gène *MDR1* ou P-glycoprotéine-1 (P-gp) appartient à la super famille des ATP-binding cassette subfamily B member1 [40]. Ce gène fonctionne comme une pompe à efflux et intervient dans le transport actif de nombreuses substances étrangères hors des cellules. La P-

gp est une protéine transmembranaire de 170 kD composée de 1280 acides aminés. Elle est fortement exprimée :

- au niveau de l'intestin où elle assure la pompe des xénobiotiques (comme les toxines ou les médicaments) dans la lumière intestinale,
- au niveau des cellules hépatiques : elle assure les pompes dans les voies biliaires,
- au niveau des cellules du tubule proximal du rein où elle assure les pompes dans le filtrat urinaire (dans le tubule proximal),
- et au niveau des cellules endothéliales capillaires composant la barrière hémato-encéphalique et la barrière hémato-testiculaire, où elle les refoule dans les capillaires [40].

Chez l'homme, la P-gp est codée par le gène *MDR1* ou *ABCB1*. L'excrétion normale des xénobiotiques dans la lumière intestinale par la P-gp réduit l'efficacité de certains médicaments pharmaceutiques. Par ailleurs, sa surexpression par les cellules cancéreuses, entraîne une amplification de son effet et plus tard rend le cancer multi résistant [40]. Ce gène est fortement polymorphique, certains SNPs sont associés à une diminution de l'expression génique tandis que d'autres l'augmentent. D'où l'importance de connaître le profil génétique des patients avant de prescrire les médicaments qui sont des substrats de *MDR1* [41].

3.1.8 Pharmacogénétique des antidiabétiques

À l'échelle mondiale, le diabète de type 2 est l'une des maladies qui pose un problème majeur de santé publique en diminuant la qualité et l'espérance de vie des patients [42]. La prévention et le traitement du diabète de type 2 restent à atteindre avec quelques influences du mode de vie telle une alimentation déséquilibrée et une trop grande sédentarité. La pharmacogénétique permet d'identifier des polymorphismes ou SNPs impliqués dans la réponse thérapeutique d'un individu diabétique de type 2 [43]. De nombreuses études pharmacologiques ont apporté des réponses non satisfaisantes dans la prévention et le traitement du diabète de type 2, puisque certains patients répondaient positivement et d'autres non [43].

L'un des premiers transporteurs impliqués dans l'absorption de la metformine (antidiabétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2) est le transporteur de monoamine de la membrane plasmique (plasma membrane monoamine transporter-PMAT). PMAT est situé au niveau de la membrane apicale de la muqueuse épithéliale de l'intestin grêle et des tubules rénaux [44]. Le second type de transporteur impliqué dans l'absorption de la metformine est représenté par le transporteur de cations organiques (OCT). OCT1 est localisé au niveau hépatique et intestinal tandis que l'OCT2 a aussi une localisation plutôt rénale.

PMAT est codé par le gène *SLC29A4*

OCT1 est codé par le gène *SLC22A1*

OCT2 est codé par le gène *SLC22A2*.

Dans l'excrétion de la metformine, les transporteurs MATE (*Multidrug and toxin extrusions*) jouent un rôle prédominant : ils sont localisés au niveau de la membrane en brosse des cellules du tubule proximal [44]. L'essor de la génétique a contribué à caractériser certaines classes de patients diabétiques spécifiques voir les sujets avec un diabète monogénique de type MODY (*Maturity Onset of Diabetes of the Young*) [42]. Le développement de la maladie, la réponse des patients et le risque des complications sont tous liés à de nombreux gènes en plus des facteurs environnementaux [42]. Les analyses de liaisons et les études gène candidat étaient les premières méthodes utilisées pour découvrir des gènes de susceptibilité des maladies ou des traits phénotypiques [45]. Le *PROX1* (*PROspero Homeobox1*) a été identifié comme étant un gène de susceptibilité au DT2 utilisé dans la régulation de l'homéostasie glucidique. *PROX1* qui code pour une protéine ayant un domaine prospero (homéo protéines) [45]. Les études d'associations génétiques ne s'intéressent qu'aux gènes dont la fonction est connue et qui pourraient jouer un rôle dans la pathologie en question. L'étude gène candidat a permis aussi la découverte de deux gènes de susceptibilité au DT2 qui sont *PPARG* (P12A) (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*) et *KCNJ11* (E23K) (*Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11*) [45].

3.1.9 Pharmacogénétique des antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés dans les symptômes de la dépression en améliorant l'humeur du patient [46]. Les facteurs génétiques peuvent influencer l'effet thérapeutique en augmentant la toxicité des antidépresseurs en plus d'autres facteurs d'origines physiologiques (sexe, âge, insuffisance hépatique, par exemple) ou environnementales (tabac, interactions médicamenteuses). Ce qui a permis aux chercheurs dans les années 1980 de doser la concentration plasmatique des médicaments (*Therapeutic drug monitoring, TDM*) [46]. La variabilité interindividuelle des médicaments rend la tolérance et l'efficacité du traitement difficile. Un certain nombre d'antidépresseur est métabolisé par une ou plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP) [46]. Sachant qu'on connaît bien le rôle des déterminants génétiques dans la pharmacocinétique. De 1970-2003, les généticiens ont émis une série d'adaptation posologique selon le phénotype du sujet pour les enzymes *CYP2D6* et *CYP2C19* [46]. Ces propos n'ont pas été validés jusqu'ici dans le cadre d'études prospectives démontrant un rapport bénéfice/coût favorable [46]. Deux gènes sont impliqués dans la pharmacogénétique des antidépresseurs appartenant aux

enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP) dont le *CYP2D6* et le *CYP2C19*. Alors le troisième étant le *CYP1A2* impliqué dans le métabolisme des enzymes de la pharmacocinétique et son rôle primaire de métaboliser la duloxétine [46]. L'induction du *CYP1A2* est favorisée par les hydrocarbures aromatiques polycycliques produits lors de la combustion du tabac. La glycoprotéine P est une protéine de transport vue au niveau des barrières physiologiques [46]. Une des protéines déterminant la concentration à son site d'action est la glycoprotéine P codée par le gène *ABCB1* ayant une influence limitée pour les antidépresseurs mais plus importante pour les antipsychotiques puisque peu d'études ont été effectuées sur ce gène *ABCB1* [47]. La COMT (catéchol-O-méthyltransférase) influence le métabolisme de la pharmacodynamie vers son site d'action (catabolisme des catécholamines) étant l'enzyme principale agissant comme modulateur de la neurotransmission de dopamine et de la noradrénaline [46].

Le but de la pharmacogénétique prend en compte les facteurs de variabilités de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique qui sont spécifiques de la population donnée. Ces facteurs qui modifient l'efficacité d'un traitement antidépresseur en termes de réponse et d'apparition d'effets indésirables [48]. Les généticiens s'occupent des gènes candidats de la pharmacogénétique de la dépression. Dans les études pharmacogénétiques antidépresseurs les gènes impliqués dans le métabolisme qui affecte la pharmacocinétique seraient les iso enzymes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4* et *CYP1A2* qui accordent une place de choix [48]. Dans le transport de la sérotonine le gène qui influence la pharmacodynamie vers son site d'action est le transporteur de la sérotonine (5-HTT) ainsi les études ont porté sur le promoteur (*5HTTLPR*) du gène du transporteur de la sérotonine [48].

3.1.10 Pharmacogénétique des anti-cancéreux

Les processus cancéreux résultent de la conjugaison de plusieurs facteurs d'origines environnementales et génétiques. La réussite de la prise en charge du patient cancéreux est associée à une connaissance des facteurs génétiques intervenant dans le métabolisme des médicaments anticancéreux [49]. Les différentes sources de variabilité des gènes dans le métabolisme des médicaments anticancéreux sont:

- La Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPYD) principale enzyme responsable du métabolisme de 5-fluorouracil (5-FU) qui est utilisée dans le traitement du cancer de sein, du colon, du poumon et des ovaires. Le gène codant pour le métabolisme de l'enzyme DPYD est localisé sur le chromosome 1 (1p22), la Thymidylate synthétase

est l'enzyme responsable du métabolisme des gènes codant pour les protéines cibles de certains médicaments (5-fluorouracile, Raltitrexed et Pemetrexed) [49].

- La Glucuronyltransférase de type 1 (UGT 1) est impliquée dans le métabolisme de l'Irinotecan, qui est un inhibiteur de la topoisomérase I. Ce médicament est utilisé dans le traitement des cancers colorectaux, du poumon, de l'estomac et gynécologiques. La *Food and Drug Administration* des Etats-Unis recommande une faible dose de ce médicament pour patients avec les génotypes *28/*28. La maladie de Crigler-Najjar est caractérisée également par une absence d'activité de l'enzyme pour l'UGT type 1 et une faible activité pour le type II [49].
- L'azathioprine (dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine) est un médicament ayant une activité anticancéreuse et immunosuppressive, indiquée dans le traitement des leucémies, l'arthrite rhumatoïde, la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique. L'activité de ce médicament est contrôlée par le gène Thiopurine s-méthyltransférase localisé sur le chromosome 6q22.3 (TPMT). Environ 10% des populations Afro-Américaine et caucasienne sont porteuses de l'allèle non fonctionnel du gène. Par conséquent, ces individus sont exposés à un risque élevé de myélotoxicité [49].
- Le Méthylène tétrahydrofolate réductase régule le métabolisme des folates et de l'homocystéine. C'est une enzyme qui joue le rôle de méthylation et la synthèse de l'ADN dans le processus de la pharmacocinétique du méthotrexate [49].
- Le paclitaxel est un anticancéreux métabolisé par une principale enzyme qui est le cytochrome P450 *CYP2C8* avec deux allèles pathologiquement localisées *CYP2C8*2* et *CYP2C8*3* [49].
- Les protéines de transport des médicaments anticancéreux sont codées par le gène *MDR1* (*Multidrug resistant gene 1*) appartenant à la famille des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) [49].

3.1.11 Pharmacogénétique des anticonvulsivants

Le gène *MDR1* qui assure un rôle de transport membranaire est impliqué dans le métabolisme des anticonvulsivants [50]. La pharmacogénétique de l'épilepsie était un terrain vide ou un domaine méconnu qui commence à faire ses premières révélations [50]. Malgré les études menées sur la pharmacogénétique de l'épilepsie, seulement deux associations ont été validées : l'association des allèles *2 et *3 du gène *CYP2C9* avec le métabolisme de la phénytoïne, et l'association entre *HLA-B*1502*[50]. La première association n'est pas utilisée dans la pratique clinique et la seconde est utilisée seulement dans les populations de l'Asie du

Sud. Dans le domaine de l'épilepsie, le gène qui code pour les protéines de la famille du cytochrome P450 est le gène *CYP2C9*. Des études ont rapporté divers résultats sur les allèles du gène *CYP2C9* avec une activité métabolique lente, le taux plasmatique et les effets secondaires de la phénytoïne [50]. La plus faible dose de la phénytoïne est utilisée chez les patients épileptiques car les porteurs de l'allèle du gène *CYP2C9* sont exposés à une augmentation du taux plasmatique avec des signes de toxicité [50]. Le rapport bénéfice/risque de la phénytoïne est défavorable. Ainsi, la phénytoïne n'est plus un traitement de premier choix dans l'épilepsie. Un des gènes le plus étudié est le *SCN1A* qui code pour les cibles thérapeutiques des antiépileptiques et plus particulièrement pour la sous-unité alpha-1 du canal sodique jouant le rôle du voltage neuronal. Après de nombreuses études, la *Food and Drug Administration* et l'Agence européenne des médicaments proposent de réaliser un test génétique à la recherche de l'allèle *HLA-B*1502* [50]. Quand cet allèle est présent, le traitement par la carbamazépine est proscrit. Le rôle de la pharmacogénétique de l'épilepsie est de découvrir des biomarqueurs qui faciliteront la prescription individuelle avec une meilleure réponse au traitement antiépileptique en termes d'efficacité et de sécurité [50].

3.1.12 Pharmacogénétique des anticoagulants

Dans le domaine cardiovasculaire, deux gènes sont impliqués dans la variabilité interindividuelle de réponse aux anticoagulants (AVK) : le *CYP2C9* code pour des protéines qui métabolisent les AVK (métaboliseurs lents et intermédiaires) et la vitamine K époxyde réductase (*VKOR*) oxydée dans le foie [2]. Sur le plan pharmacodynamique, la variabilité interindividuelle reste un échec thérapeutique avec l'anticoagulant du genre les AVK rendent des iatrogènes médicamenteuses. La plupart des AVK étant métabolisé au niveau hépatique tel que le *CYP2C9* métabolise les AVK coumariniques et le *CYP1A2* influe l'élimination de la fluindione [2]. En utilisant la warfarine chez les sujets porteurs du variant *CYP2C9* on baisse la posologie pour avoir un INR (*International Normalized Ratio*) dans le traitement et la fluindione entraîne une influence sur l'INR au début du traitement. L'un des déterminants génétiques des AVK est le *VKORC1* qui est plus sensible à la warfarine, les chercheurs ont obtenu un haplotype du *VKORC1* en associant avec d'autres polymorphismes [2].

De nombreux gènes candidats impliqués dans le métabolisme de la vitamine K sont *CYP4F2*, *GGCX*, *EPHX1* etc. Le *CYP4F2* est une des enzymes, qui initie le métabolisme de la vitamine K avant le *VKORC1*. La pharmacogénétique des AVK dans le domaine de la médecine personnalisée montre un impact majeur des polymorphismes *CYP2C9* et *VKORC1* [2].

3.2 Les médicaments

3.2.1 Définition

Toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique selon L'Office québécois de la langue française.

Cette variabilité génétique prend en compte le développement des médicaments. Voyons comment se déroulent les essais cliniques [51].

3.2.2 Les phases des essais cliniques

Les phases d'une étude clinique contribuent aux différentes étapes du développement d'un médicament. Le processus de standardisation reconnu par les pays se déroule en cinq phases y compris la phase préclinique [51].

Les différentes phases cliniques sont :

La phase préclinique : elle permet de connaître la structure et son effet sur les cellules, qui sera administrée chez l'animal afin de détecter la dose létale 50 (DL50) et ensuite déduire l'effet chez l'humain qui demeure incertaine [51].

La phase I : Elle permet aussi d'étudier chez l'homme, l'efficacité d'un médicament sur un échantillon de petite taille. En évaluant la tolérance et l'absence d'effets secondaires. Cet essai peut être proposé à des patients (de 20 à 80 personnes) en impasse thérapeutique pour lesquels le traitement étudié représente la seule chance de survie [51].

La phase II : Elle détermine la dose optimale du médicament tout en contrôlant les effets secondaires. La phase II est menée sur des groupes un peu plus grands qu'en phase I (300 personnes).

La phase III : Elle entraîne l'étude comparative d'efficacité parce qu'au cours de cette phase que la substance active est comparée à un placebo et/ou à un traitement type. Ces groupes sont de taille importante souvent plusieurs milliers de participants [51].

La phase IV : encore appelée post-marketing est la mise en marché du médicament. Les compagnies pharmaceutiques et les organismes gouvernementaux responsables de la sécurité médicale assurent un suivi à long terme du traitement et un dépistage des effets secondaires rares ou des complications tardives [51].

3.2.3 Les effets indésirables

Le médicament en tant que telle devrait soigner une maladie ; de nos jours le médicament est un problème de santé majeur puisque que les maladies et les décès y sont liés et un problème d'ordre médical, de santé publique. Les principales causes de décès sont liées aux effets indésirables des médicaments [51].

Ce fléau touche toutes les populations du monde, les dépenses qu'il entraîne à travers les frais d'hospitalisation, de chirurgie et la perte de productivité, dépassent le coût des médicaments.

Les problèmes des effets secondaires sont les suivants :

- Se tromper de diagnostic;
- prescription d'un médicament dont la posologie ne convient pas;
- automédication avec des médicaments sur ordonnance;
- trouble médical, qui n'a pas été détecté et qui est susceptible d'engendrer des effets indésirables;
- interactions avec d'autres médicaments (y compris naturels) et certains aliments;
- utilisation de médicaments de qualité inférieure dont la composition et les principes actifs ne respectent pas les normes scientifiques de rigueur et qui peuvent s'avérer inefficaces et souvent dangereux;
- utilisation de médicaments contrefaits qui ne comportent pas de principes actifs ou dont la composition est incorrecte et qui peuvent être dangereux ou mortels [51].

MATERIEL ET METHODES

4 Matériel et Méthodes

4.1 Cadre d'étude

La présente étude rentre dans le cadre du projet sur l'étude de la pharmacogénétique des ARV au Mali, Afrique de l'ouest financé par EDCTP2. Le protocole a été examiné et approuvé par le comité d'éthique à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie/Faculté de Pharmacie de Bamako. Il s'agit d'une enquête sur la pharmacogénétique concernant les connaissances, les attitudes et les pratiques des agents de santé dans trois Centres Hospitalo-universitaires (CHU) de Bamako.

4.2 Sites d'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau de trois CHU.

4.2.1 Hôpital du Point G

Le Centre Hospitalo-universitaire du Point-G est le seul hôpital majeur de la République du Mali. Il est situé dans la capitale Bamako. Point-G a été construit entre 1906 et 1913 par les troupes françaises en tant qu'un hôpital militaire. Les colonisateurs français l'appelèrent Point G après le quartier éponyme de la ville de Bamako. L'ancien hôpital militaire a été transformé en hôpital civil pour les besoins essentiels de la population peu de temps avant l'indépendance du Mali en 1960, puis agrandi. Il est situé sur une colline surplombant Bamako et a aujourd'hui une superficie totale d'environ 25 hectares. Il dispose maintenant d'une capacité totale de 471 lits dont 9 lits pour les soins intensifs. Au total, 18 départements médicaux, 10 salles d'opération pour la chirurgie abdominale, urologie, gynécologie, obstétrique et chirurgie thoracique sont disponibles (à partir de 2012).

Lors de notre passage, nous avons été dans les différents services : Médecine interne, hématologie, oncologie, médicale, cardiologie, néphrologie, pneumo-phtisiologie, neurologie, maladies infectieuses, psychiatrie, chirurgie A, pharmacie hospitalière et rhumatologie.

4.2.2 Hôpital Gabriel Touré

L'ancien dispensaire central de Bamako a été créé en 1951 et érigé en hôpital le 17 janvier 1959. Il sera baptisé « Hôpital Gabriel Touré » en hommage au sacrifice d'un jeune étudiant en médecine originaire du Soudan français (actuel Mali) mort lors d'une épidémie de peste, maladie qu'il contracta au cours de son stage en 1934. L'Hôpital Gabriel Touré (HGT) a évolué en 1992, en Établissement Public à caractère Administratif (EPA), doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion. L'HGT était l'un des quatre (04) établissements publics (Hôpitaux nationaux) à caractère administratif (EPA) institués par la

loi n°92- 024 AN-RM du 05 octobre 1992, avant de devenir (EPH) par la loi n°03-022 AN-RM du 14 juillet 2003.

L'hôpital a quatre (04) missions principales à savoir :

- Assurer le diagnostic, le traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes ;
- Assurer la prise en charge des urgences et des cas référés ;
- Participer à la formation initiale et continue des professionnels de la santé et des étudiants ;
- Conduire les travaux de recherche dans le domaine médical.

Situé en commune III du District de Bamako et bâti sur une superficie de 3,1 hectares, l'Hôpital Gabriel Touré comprend une administration et sept départements regroupant 26 services médico-techniques et des unités, depuis la décision n°0386/DGHGT du 30 novembre 2009, suite à la mise en œuvre du Projet d'établissement.

Lors de notre passage, nous avons été dans le département de médecine regroupant les services Hépato-Gastro-entérologie, Cardiologie, Neurologie, Diabétologie, Dermatologie; le département de chirurgie regroupant les services de Chirurgie générale, Traumatologie et orthopédie, Oto-rhino-laryngologie (ORL), Urologie, Neurochirurgie, Chirurgie pédiatrique, Médecine physique (Kinésithérapie); le département d'anesthésie réanimation et médecine d'urgence comprenant les services (Anesthésie, Réanimation adulte, Service d'Accueil des Urgences); le département de gynécologie-Obstétrique qui regroupe les services de Gynécologie et Obstétrique; le département d'imagerie médicale comprenant les services de scanner, Mammographie et radiologie conventionnelle; le département des services médico techniques qui comprend les services (Laboratoire d'analyses médicales, Pharmacie); le département de pédiatrie composé de deux services (Pédiatrie générale et Néonatalogie); le service social et le service de maintenance.

L'unité d'hygiène et d'assainissement et la Buanderie sont rattachées à la surveillance générale, la morgue à la Direction médicale et la Cuisine à la Direction administrative. Chaque département est dirigé par un chef de département. L'hôpital dispose actuellement de 447 lits et emploie 612 agents toutes catégories confondues, dont 135 contractuels sur ressources propres.

4.2.3 Hôpital Luxembourg Mère-enfant

Le centre hospitalier mère-enfant « Luxembourg » est un hôpital pédiatrique situé à Hamdallaye au niveau de la commune IV de Bamako, au Mali. Créé par la volonté de la femme de l'Ex président malien Amadou Toumani Touré, l'hôpital a connu une période de déshérence avant de renaître. L'hôpital dispose d'une extension nommée centre André Festoc «du nom du mari d'une donatrice française de la chaîne de l'espoir » qui est une unité de

chirurgie pédiatrique consacrée à la chirurgie cardiaque. Dans ce centre, les premières opérations à cœur ouvert du pays ont été réalisées à partir de 2018. Ce type d'opérations nécessitait jusqu'à présent une évacuation à l'étranger.

Dans cet hôpital l'enquête a concerné les unités de Neurologie, de Neurochirurgie, le service de Cardiologie, Gynécologie-Obstétrique et d'Oncologie.

4.3 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur une série de 156 fiches d'enquête dont 77 pour les pharmaciens-médecins (4 pharmaciens et 73 médecins) et 79 des faisant fonction d'interne (FFI) en pharmacie et en médecine. Les participants provenaient des CHU du Point G, Gabriel Touré et Mère-enfant. Notre étude s'est déroulée sur la période allant de mars 2019 à août 2019.

4.4 Population d'étude

La population visée était l'ensemble des personnels de santé des trois CHU de Bamako provenant de la population Malienne.

4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude

- Tout médecin ou pharmacien présent les jours de l'enquête ayant donné leur consentement.
- Tout faisant fonction d'interne présent les jours de l'enquête ayant donné leur consentement.
- Âgé de 18 à 65 ans
- Ayant accepté de remplir la fiche d'enquête
- Ayant rendu la fiche d'enquête complète

Critères de non inclusion :

- Tout médecin ou pharmacien présent les jours de l'enquête ayant refusé de donner le consentement.
- Tout faisant fonction d'interne présent les jours de l'enquête ayant refusé de donner le consentement.
- Âgé de moins de 18 ans
- Fiche d'enquête incomplète

4.6 Méthodes

4.6.1 Technique

Les autorités administratives ont été informées de la réalisation de l'enquête par le biais d'une demande d'autorisation d'enquête au sein de l'hôpital signée par le Médecin Chef de l'hôpital.

4.6.2 Collecte des données

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête contenant un questionnaire structuré préétabli. (Voir annexe).

4.7 Saisie et analyse des données

Les données préalablement collectées sur les fiches d'enquête ont été saisies dans le logiciel Microsoft Excel 2007. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS version 2016. Nous avons utilisé Microsoft Word 2007 pour le traitement de texte.

RESULTATS

5 Résultats

5.1 Résultats de l'enquête des étudiants faisant fonctions d'interne (FFI) en médecine et en pharmacie

Études des caractéristiques démographiques

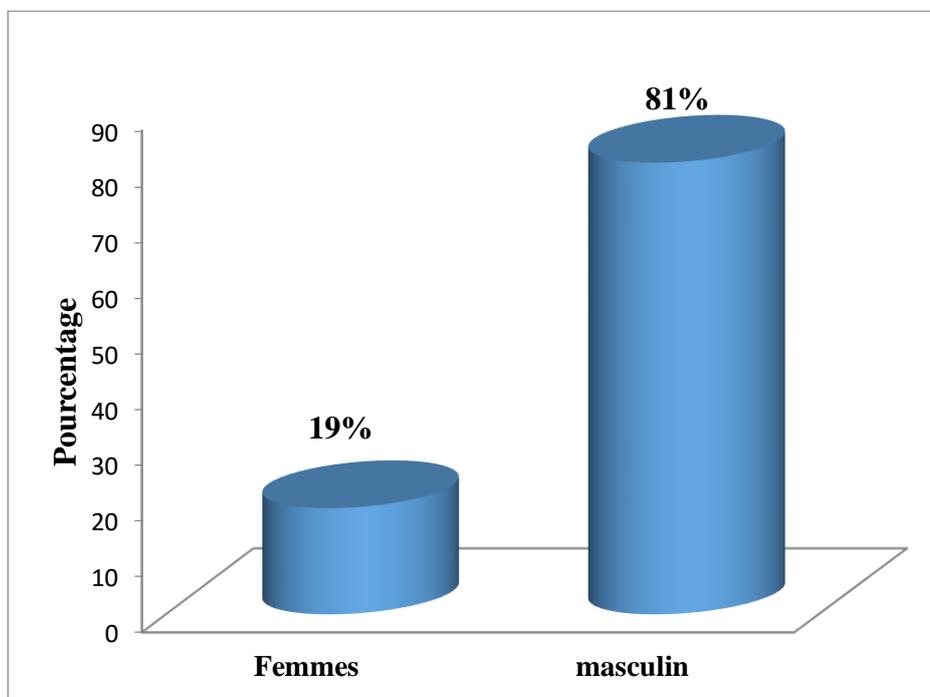


Figure 6: Répartition des FFI en fonction du sexe

Dans notre étude, le sexe mâle était plus représenté avec 81% contre 19% pour le sexe féminin.

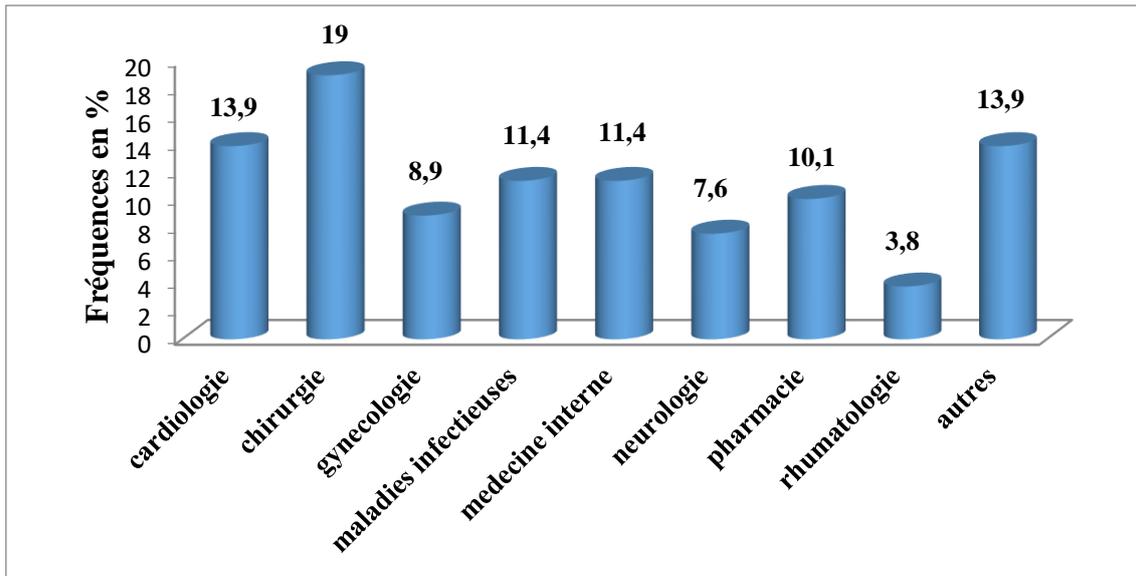


Figure 7: Répartition des FFI en fonction du service d'accueil

Le nombre de participants dans le service de chirurgie était plus élevé avec 19% (N = 15) suivi des services de cardiologie 13,9% (N = 11), maladies infectieuses 11,4% (N = 9), médecine interne 11,4% (N = 9), pharmacie 10,1% (N = 8), gynécologie 8,9% (N = 7), neurologie 7,6% (N = 6) et de la rhumatologie 3,8% (N = 3). Les autres avec une fréquence inférieure à 2% étaient représentés par les services de gastroentérologie, de l'imagerie, de néphrologie, l'oncologie, la psychiatrie, la pneumologie et de la santé publique.

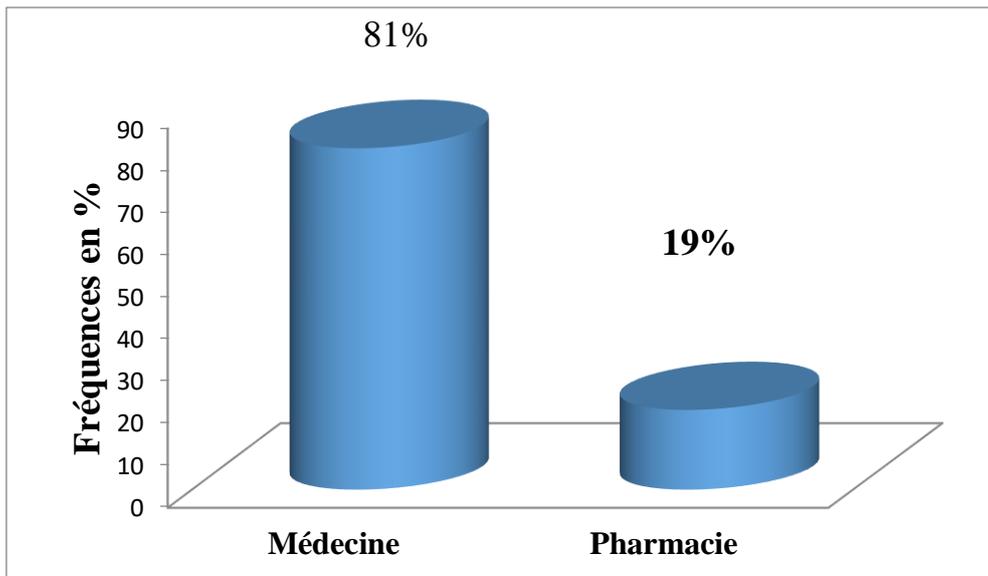


Figure 8: Répartition des FFI en fonction de leur filière de formation

À la lumière de nos résultats, les FFI en médecine ayant participé à l'étude, étaient majoritaires soit 81% (N = 64) que les FFI en pharmacie soit 19% (N = 15).

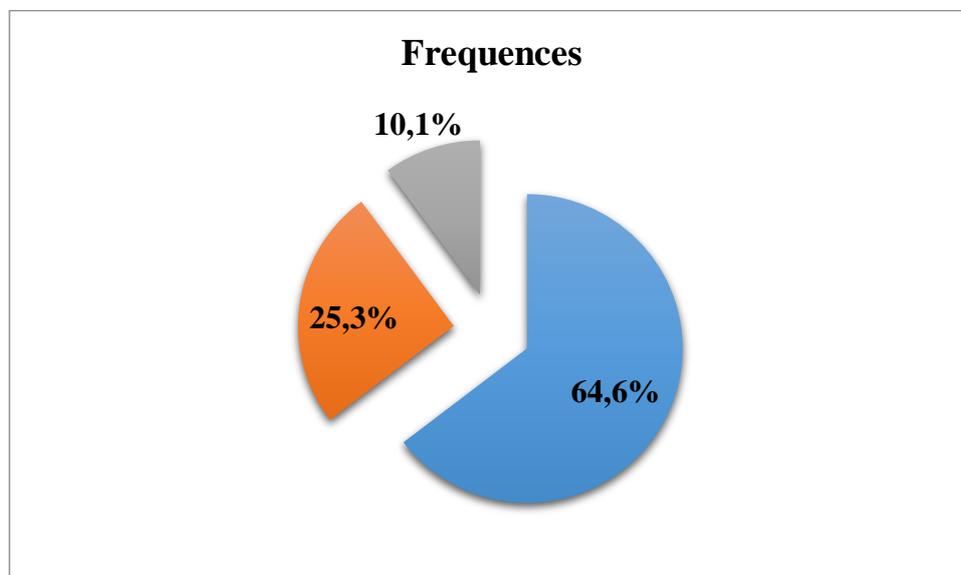


Figure 9: Répartition des FFI en fonction des structures hospitalières.

Les FFI du CHU de Point G étaient plus représentés soit 64,6% (N = 51) suivis de ceux de l'hôpital Gabriel Touré soit 25,3% (N = 20) et de l'hôpital Mère-enfant soit 10,1% (N = 8).

Tableau II: Connaissances générales des FFI en médecine et pharmacie sur la pharmacogénétique.

Connaissances	Réponse positive N (%)	Réponse négative N (%)
Étiez-vous au courant de l'existence de la pharmacogénétique avant d'avoir ce questionnaire ?	33 (41,8)	46 (58,2)
Avez-vous déjà effectué un test pharmacogénétique ?	3 (3,8)	76 (96,2)
Connaissez-vous une personne ayant effectué un test pharmacogénétique ici ou à ailleurs ?	5 (6,3)	74 (93,7)
pouvez-vous donner le nom d'un gène impliqué dans la pharmacogénétique ?	8 (10,1)	71 (89,9)
Je sais que le test pharmacogénétique se fait sur le matériel génétique (ADN par exemple).	57 (72,2)	22 (27,8)
J'ai l'habitude de lire certaines notices de médicaments où le terme pharmacogénétique ou des notions sur la variation génétique interindividuelle sont évoquées en particulier pour les sujets ayant des déficiences au niveau de certaines enzymes dues à des mutations.	42 (53,2)	37 (46,8)

Environ 33 (41,8%) des étudiants ont répondu qu'ils étaient au courant de l'existence de la pharmacogénétique. Parmi ces étudiants, 17 (51,3%) des étudiants ont déclaré avoir entendu parler de pharmacogénétique en suivant les cours à la faculté, 4 étudiants soit 12,1% en navigant sur internet et 12 étudiants soit 36,4% n'ont pas précisé leur source. À la question de

savoir s'ils avaient déjà effectué un test pharmacogénétique, seuls 3 (3,8%) des étudiants ont répondu par l'affirmative. Cinq étudiants soit 6,3% ont déclaré d'être au courant d'une personne ayant effectué un test pharmacogénétique. Huit étudiants soit 10,1% ont déclaré d'être capables de donner le nom d'un gène impliqué dans la pharmacogénétique. Parmi ces 8 étudiants, 2 (25%) ont pu citer le *G6PD*, 2 autres soit 25% ont cité l'ADN et les 4 (50%) autres ne sont pas parvenus à indiquer le nom d'un gène. Environ 57 soit 72,2% ont déclaré qu'ils savent que le test pharmacogénétique se fait sur le matériel génétique. Enfin 42 soit 53,2% ont déclaré d'avoir l'habitude de lire certaines notices de médicaments où le terme pharmacogénétique ou des notions sur la variation génétique interindividuelle sont évoquées en particulier pour les sujets ayant des déficiences au niveau de certaines enzymes dues à des mutations.

Tableau III: Attitudes générales des FFI sur l'application de la pharmacogénétique

Déclaration	Accord N (%)	Désaccord N (%)	Indifférent N (%)
Je serai d'accord de faire un test génétique pour déterminer la dose initiale d'un médicament donné si j'étais un patient.	65 (82)	6 (7,6)	8 (10,1)
Je crois que la médecine personnalisée est la meilleure solution aux problèmes liés à l'administration des médicaments.	63 (79,7)	2 (2,5)	14 (17,7)
Je crois que la médecine personnalisée peut être possible avec la connaissance de la pharmacogénétique	66 (83,5)	1 (1,3)	12 (15,2)
Je pense que la pharmacogénétique joue un rôle essentiel dans la réduction des effets indésirables des médicaments	71 (89,9)	1 (1,3)	7 (8,9)

Je me sens à l'aise quand je lis des informations génétiques sur les médicaments	64 (81)	-	15 (19)
Je pense que lier la pharmacovigilance (Surveillance des effets secondaires nocifs éventuels d'un médicament) et pharmacogénétique apporterait plus d'avantages aux patients	75 (94,9)	1 (1,3)	3 (3,8)
Je pense que l'application de la pharmacogénétique peut soulever des questions au niveau éthique conduisant à une discrimination entre les patients	62 (78,5)	17 (21,5)	-
Je pense que la question juridique retarderait l'application de l'information génétique à la pratique clinique	55 (69,6)	3 (3,8)	21 (26,6)

Si vous adhérez au test pharmacogénétique, quelle méthode de prélèvement préférez-vous ?	Salive 22 (27,8)	Sang veineux 35 (44,3)	Tampon buccal 6 (7,6)	Gouttes de sang 16 (20,3)
--	---------------------	------------------------------	-----------------------------	---------------------------------

Il ressort de notre analyse que 65 (82%) des FFI étaient d'accord de faire un test pharmacogénétique pour déterminer la dose initiale d'un médicament donné; 6 (7,6%) des étudiants étaient contre et 8 étudiants soit 10,1% étaient indifférents de faire un test pharmacogénétique. Environ 63 (79,7%) des étudiants ont déclaré que la médecine personnalisée constitue une meilleure solution pour pallier aux problèmes liés à l'administration des médicaments; 2 (2,5%) des étudiants seulement étaient contre et 14

étudiants soit 17,7% étaient indifférents. Abordant dans le même sens 71 (89,9%) pensent que la pharmacogénétique joue un rôle essentiel dans la réduction des effets indésirables des médicaments, 1 étudiant soit 1,3% était contre et 7 (8,9%) étudiants étaient indifférents. Environ, 64 (81%) des étudiants ont déclaré d'être à l'aise quand ils lisent les informations génétiques sur les médicaments contre 15 étudiants soit 19% qui ont déclaré d'être indifférents. Soit cent quinze (94,9%) étudiants ont déclaré que la pharmacovigilance et la pharmacogénétique apporteraient plus d'avantages aux patients, 1 étudiant soit 1,3% étaient contre et 3 étudiants soit 3,8% étaient indifférents. À la question de l'application éthique de la pharmacogénétique, 62 (78,5%) des étudiants sont convenus que la pharmacogénétique peut soulever des problèmes éthiques conduisant à une discrimination entre les patients contre 17 (21,5%) des étudiants. À la question de savoir si l'autorisation juridique retarderait l'application de l'information génétique à la pratique clinique, 55 (69,6%) étudiants ont répondu par l'affirmative, 3 (3,8%) étudiants étaient contre et 21 (26,6%) sont restés indifférents. Pour l'obtention du matériel génétique, 35 (44,3%) des étudiants préféreraient un échantillon de sanguin veineux contre 22 étudiants soit 27,8% pour un prélèvement de salive et 16 étudiants soit 20,3% pour un prélèvement de gouttes de sang du bout des doigts.

Tableau IV: Pratiques des FFI à l'égard de la pharmacogénétique

Pratiques	Toujours N (%)	une fois dans le mois N (%)	une fois dans le semestre N (%)	une fois dans le programme N (%)	Jamais N (%)
J'ai l'habitude de demander des informations sur les réactions indésirables liées aux médicaments	51 (64,6)	18 (22,8)	2 (2,5)	4 (5,1)	4 (5,1)
J'ai l'habitude de lier la variation génétique aux effets indésirables des médicaments	20 (25,3)	10 (12,7)	6 (7,6)	7 (8,9)	36 (45,6)

J'ai assisté à une conférence sur l'influence de l'effet des variations génétiques sur la pharmacothérapie (l'utilisation thérapeutique des médicaments)	3 (3,8)	3 (3,8)	3 (3,8)	4 (5,1)	66 (83,5)
J'ai l'habitude de penser à l'idée de la variation génétique humaine lorsque j'essayais de résoudre des questions d'étude de cas liées à un médicament	11 (13,9)	10 (12,7)	7 (8,9)	10 (12,7)	41 (51,9)
Je mets à jour mes connaissances sur les informations génétiques relatives aux médicaments	17 (21,5)	12 (15,2)	6 (7,6)	15 (19)	29 (36,7)

L'analyse des données, indique que 64,6% soit 51 des FFI ont déclaré d'avoir toujours demandé des informations sur les effets indésirables des médicaments contre 22,8% qui n'ont demandé qu'une seule fois dans le mois; 2,5% soit 2 étudiants avaient l'habitude de les demander de façon semestrielle et enfin 5,1% soit 4 étudiants demandaient ces informations une fois ou jamais dans le programme. Seulement 25,3% soit 20 étudiants étaient toujours habitués à relier la variation génétique de l'individu aux effets indésirables des médicaments contre 12,7% soit 10 étudiants une fois par mois; 7,6% soit 6 étudiant une fois par semestre et

8,9% soit 7 étudiants une fois dans le programme. Seuls 3,8% soit 3 étudiants ont déclaré d'avoir assisté à une conférence sur la pharmacogénétique contre 5,1% soit 4 étudiants au cours du programme. Nous notons que la majorité soit 66 (83,5%) des étudiants n'avaient jamais assisté à une conférence sur la pharmacogénétique. Environ 13,9% soit 11 étudiants ont déclaré d'avoir l'habitude de penser à l'idée de la variation humaine lors de la résolution des questions d'étude de cas liées à un médicament. Enfin, 21,5% soit 17 étudiants ont indiqué qu'ils mettaient fréquemment à jour leurs connaissances sur les informations génétiques relatives aux médicaments contre 15,2% soit 12 étudiants qui le faisaient de façon mensuelle. Nous avons constaté que 36,7% soit 29 étudiants n'ont jamais mis à jour leurs connaissances sur la pharmacogénétique.

5.2 Résultats de l'enquête des médecins-pharmaciens

Études des caractéristiques démographiques

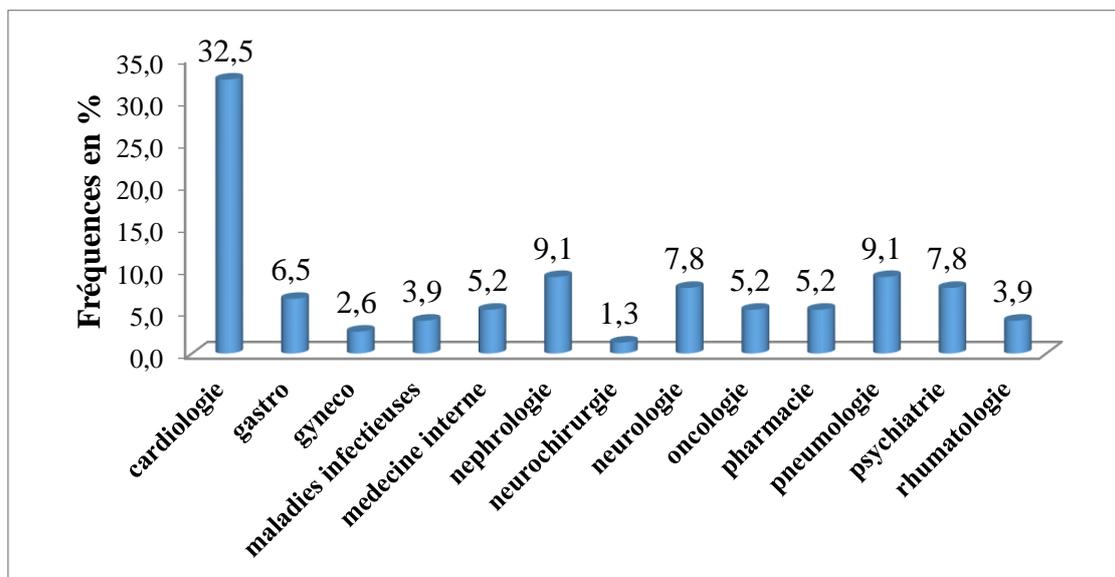


Figure 10: Distribution des participants en fonction du service de travail

Le nombre de participant dans le service de cardiologie était supérieur (32,5%) suivi des services de néphrologie (9,1%), pneumologie (9,1%), neurologie (7,8%), psychiatrie (7,8%), gastroentérologie (6,5%), médecine interne (5,2%), oncologie (5,2%), pharmacie (5,2%), maladies infectieuses (3,9%), rhumatologie (3,9%). Les autres avec une fréquence inférieure à 2% étaient représentés par les services de gynécologie et neurochirurgie.

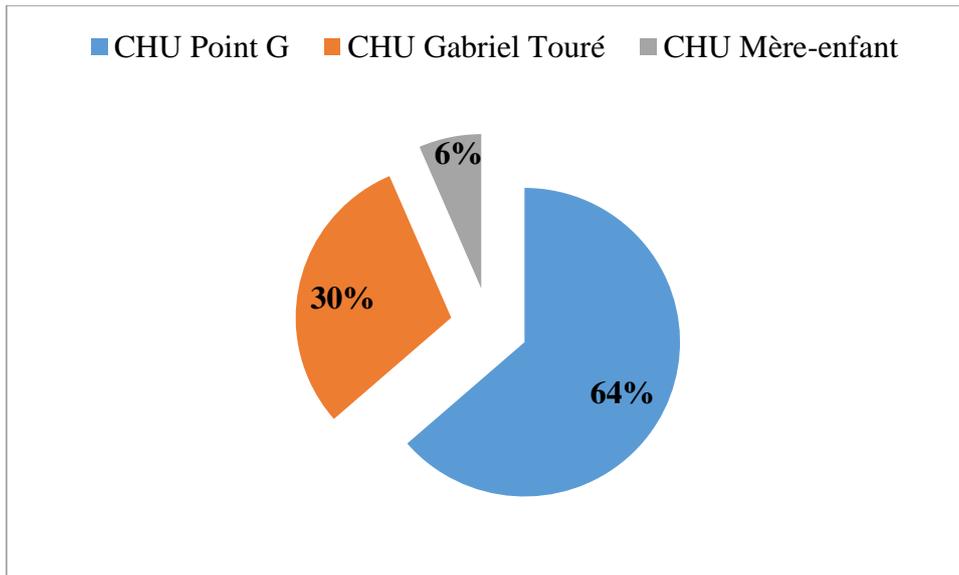


Figure 11: Répartition des participants en fonction des hôpitaux.

Le nombre de participants au sein du CHU de Point G était plus élevé (63,6%) par rapport au nombre de participant du CHU de Gabriel Touré (29,9%) et du CHU de Mère-enfant (6,5%).

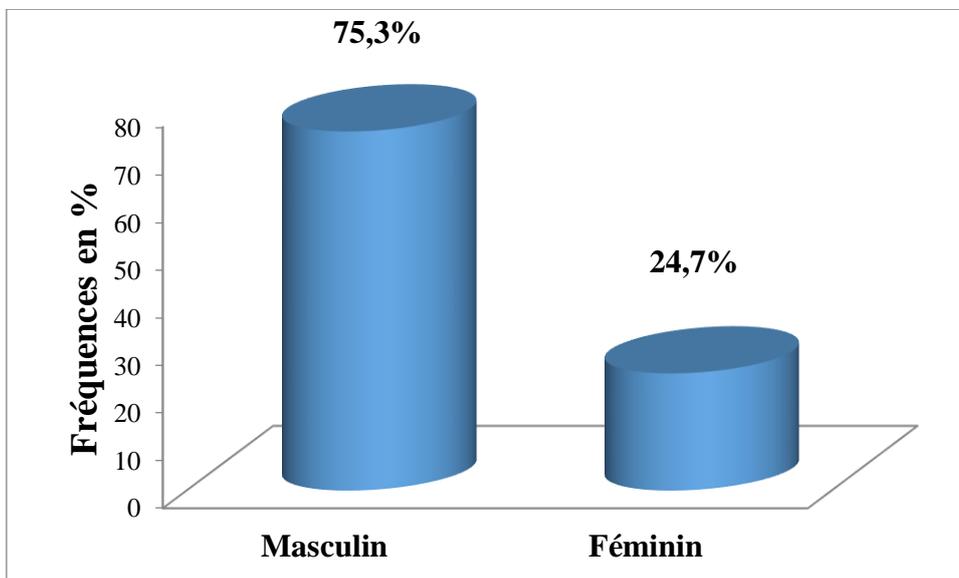


Figure 12: Répartition des participants en fonction du sexe

Dans notre étude, le sexe masculin était plus représenté avec 75,3% (N = 58) que le sexe féminin soit 24,7% (N = 19).

Tableau V: Évaluation des niveaux de formation, éducation et application pratique des participants en pharmacogénétique

Questions	Oui N (%)	Non N (%)
Avez-vous suivi une formation ou des études liées aux tests pharmacogénétiques ?	2 (2,6%)	75 (97,4%)
Avez-vous appliqué des tests pharmacogénétiques pour le choix, la posologie et la surveillance d'un traitement médicamenteux chez un patient dans l'exercice de votre fonction ?	3 (3,9%)	74 (96,1%)
Avez-vous conseillé des patients sur les résultats de leurs tests de pharmacogénétiques dans votre milieu de travail ?	6 (7,8%)	71 (92,2%)

Environ 2 soit 2,6% des docteurs ont suivi une formation ou des études liées aux tests génétiques et 75 soit 97,4% n'ont pas suivi de formation. Trois docteurs soit 3,9% ont appliqué des tests pharmacogénétiques pour le choix, la posologie et la surveillance d'un traitement médicamenteux chez un patient dans l'exercice de leur fonction et 74 docteurs soient 96,1% n'ont pas l'habitude d'appliquer des tests pharmacogénétiques. Six docteurs (7,8%) avaient conseillé des patients sur les résultats de leurs tests de pharmacogénétiques dans leur milieu de travail et enfin 71 docteurs soit 92,2% n'ont jamais conseillé les patients sur les résultats de tests pharmacogénétiques.

Tableau VI: Connaissances générales des médecins et pharmaciens sur la pharmacogénétique

Déclarations	Réponse correcte N (%)	Réponsefausse N (%)
Les déterminants génétiques de la réponse aux médicaments changent au cours de la vie. (F)	18 (23,4%)	19 (24,7%)
La notice de la warfarine contient un avertissement concernant une altération du métabolisme chez personnes présentant des variants génétiques spécifiques. (V)	13 (16,9%)	7 (9,1%)
Les tests pharmacogénétiques sont actuellement disponibles pour la	24 (31,2%)	14 (18,2%)

plupart des médicaments. (F)		
La pharmacogénétique joue un rôle important dans l'individualisation de la réponse aux médicaments. (V)	60 (77,9%)	7 (9,1%)
La pharmacogénétique joue un rôle important dans l'identification des interactions médicamenteuses. (V)	42 (54,5%)	9 (11,7%)

NB : Les statistiques des participants qui ont maintenu une position neutre vis-à-vis des différentes déclarations n'ont pas été ajoutées au tableau.

Pour la connaissance générale, 18 docteurs soient 23,4% ont répondu correctement à la question sur le changement des déterminants génétiques au cours de la vie, 19 docteurs soient 24,7% ont pas pu trouver la bonne réponse. Treize (13) docteurs ont que la notice de la warfarine contient un avertissement concernant l'altération du métabolisme chez des personnes présentant des variants génétiques spécifiques contre 7 docteurs. En ce qui concerne la disponibilité des tests pharmacogénétiques, nous avons noté que 31,2% des participants ont trouvé la bonne réponse contre 18,2% qui estiment que ces tests sont disponibles pour la plupart des médicaments. La majorité des participants soit 77,9% conviennent que la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'individualisation de la réponse aux médicaments contre 9,1%. Près de la moitié des participants soit 54,5% conviennent que la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'identification des interactions médicamenteuses contre 11,7% qui ne considèrent pas que la pharmacogénétique soit utile pour identifier des interactions médicamenteuses.

Tableau VII: Évaluation de la perception des médecins et pharmaciens envers la pharmacogénétique et ses implications

Déclarations	Réponse positive N (%)	Réponse négative N (%)
La pharmacogénétique est pertinente pour ma pratique clinique actuelle.	48 (62,3%)	8 (10,4%)
Les médecins et les pharmaciens devraient être tenus d'avoir des connaissances sur la pharmacogénétique.	70 (90,9%)	3 (3,9%)
Les tests pharmacogénétiques	57 (74%)	5 (6,5%)

doivent être appliqués à ma pratique clinique.		
Les professionnels de la santé devraient demander aux pharmaciens des recommandations sur l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques.	61 (79,2%)	3 (3,9%)
Je devrais pouvoir fournir des informations sur l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques.	44 (57,1%)	9 (11,7%)
La pharmacogénétique améliorera notre capacité à contrôler plus efficacement les dépenses en pharmacothérapie.	58 (75,3%)	4 (5,2%)

NB : Les statistiques des participants qui ont maintenu une position neutre vis-à-vis des différentes déclarations n'ont pas été ajoutées au tableau.

Quarante-huit cadres professionnels soit environ 62,3% estiment que la pharmacogénétique est pertinente dans leur pratique clinique contre 10,4%. Nous avons remarqué que 90,9% de nos participants étaient d'accord pour dire que les médecins et les pharmaciens devraient connaître des notions sur la pharmacogénétique contre 3,9%. Plus de la moitié de nos participants, soit 74% ont manifesté leur désir d'appliquer les tests pharmacogénétiques dans leur pratique clinique contre 6,5%. Environ 79,2% des participants ont souligné que les professionnels de la santé devraient demander aux pharmaciens des recommandations sur l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques, contre 3,9%. Nous avons noté que 57,1% des participants jugeaient nécessaire que les professionnels de la santé puissent fournir des informations sur l'utilisation appropriée des tests, contre 11,7%. Enfin 75,3% des participants pensaient que la pharmacogénétique améliorera leur capacité à contrôler plus efficacement les dépenses en pharmacothérapie, contre 5,2%.

Tableau VIII: Déclaration en rapport avec la confiance des professionnels de la santé dans l'application de la pharmacogénétique dans leur milieu de travail

Declarations	Réponse positive N (%)	Réponse négative N (%)
Je peux identifier les médicaments nécessitant des tests pharmacogénétiques.	20 (26%)	18 (23,4%)
Je peux identifier des sources d'informations fiables concernant la pharmacogénétique pour les professionnels de la santé et les patients.	21 (27,3%)	19 (24,7%)
Je peux facilement déterminer les tests pharmacogénétiques disponibles dans notre système de santé.	16 (20,8%)	22 (28,6%)
Je peux appliquer avec précision les résultats d'un test pharmacogénétique pour la sélection, le dosage ou la surveillance d'un traitement médicamenteux.	16 (20,8%)	25 (32,5%)

NB : Les statistiques des participants qui ont maintenu une position neutre vis-à-vis des différentes déclarations n'ont pas été ajoutées au tableau.

Environ 26% soit 20 participants pouvaient identifier les médicaments nécessitant des tests pharmacogénétiques contre 23,4%. En ce qui concerne les sources d'information, 27,3% des participants étaient capables d'identifier les sources d'information fiables en matière de pharmacogénétique pour les professionnels de la santé et les patients contre 24,7%. Environ 20,8% de nos participants pouvaient facilement déterminer les tests pharmacogénétiques disponibles dans le système de santé contre 28,6%. Nous avons noté que 20,8% des participants avaient témoigné de leur capacité d'appliquer avec précision les résultats d'un test pharmacogénétique pour la sélection, le dosage ou la surveillance d'un traitement médicamenteux contre 32,5%.

Tableau IX: Répartition des professionnels de la santé selon le type de formation pour renforcer leurs capacités en pharmacogénétique.

Type de formation	N (%)
Ateliers ou séminaires	62 (80,5%)
Apprentissage via internet	2 (2,6%)
Apprentissage autodirigé	5 (6,5%)
Apprentissage pendant l'année de stage	7 (9,1%)
Autres	1 (1,3%)
Total	77

Nous remarquons que 80,5% soit 62 docteurs voulaient les ateliers ou séminaires de formation pour renforcer leur capacité sur la pharmacogénétique, 9,1% soit 7 docteurs aimaient l'apprentissage pendant l'année de stage pour renforcer leur capacité sur la pharmacogénétique, 6,5% préféraient l'apprentissage autodirigé et pour l'apprentissage via internet seulement 2,6% des docteurs.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6 Commentaires et discussion

6.1 Enquête des faisant fonction d'interne en médecine et en pharmacie

Notre enquête au niveau des FFI a concerné 79 étudiants. Nous avons noté une forte disparité au niveau du genre. En effet il y'avait 64 hommes contre 15 femmes. Cette forte disparité s'expliquerait par l'abandon précoce de l'école par les jeunes filles au niveau de l'ensemble du cursus scolaire et cet état de fait est beaucoup plus accentué au niveau de l'enseignement supérieur [52].

En fonction des services cliniques d'accueil, nous avons noté une participation beaucoup plus élevée des FFI au niveau du service de chirurgie avec 15 étudiants, suivi des services de cardiologie 11 étudiants, maladies infectieuses 9 étudiants, médecine interne 9 étudiants, pharmacie hospitalière 8 étudiants, gynécologie 7 étudiants, neurologie 6 étudiants et de la rhumatologie 3 étudiants. Cette différence pourrait être due au nombre des encadreurs ou spécialistes disponibles (Assistants, Maîtres Assistant et Professeurs) dans chaque service clinique.

Concernant les connaissances générales des FFI, nous avons noté que 41,8% était au courant de l'existence de la pharmacogénétique à travers les cours dispensés durant leur cursus universitaire et d'autres en navigant sur l'internet. Ce qui démontre que beaucoup d'effort doit être fait au niveau de la formation pour améliorer la connaissance des futurs médecins et pharmaciens sur les notions de pharmacogénétiques. Ce score est supérieur à celui obtenu par Dodson et Lewallen qui ont trouvé que 76% des futurs infirmiers ne connaissaient pas la notion de pharmacogénétique ou une connaissance minimale [53].

Sur les 79 participants 3 étudiants ont déclaré d'avoir effectué un test pharmacogénétique sans préciser le contexte. Ce qui d'ailleurs confirme que cette notion de pharmacogénétique n'est pas bien connue dans nos services de soins [3].

Nous avons constaté que seuls 10,1% des participants ont pu donner le nom d'un gène impliqué dans la pharmacogénétique par exemple le glucose-6-phosphate déshydrogénase (*G6PD*). Paradoxalement, d'autres ont cité l'ADN comme étant le nom d'un gène. Sur les 79 participants, 72,2% ont admis que le test de pharmacogénétique se fait sur le matériel génétique (ADN). Environ plus de la moitié soit 53,2% ont déclaré d'avoir l'habitude de consulter des notices de médicaments où le terme de pharmacogénétique est évoqué.

Concernant les attitudes générales des FFI sur l'application de la pharmacogénétique, 82% des participants étaient favorables à la réalisation d'un test génétique pour déterminer la dose initiale d'un médicament. Ce qui reste tout de même une attitude positive vis-à-vis de la

pharmacogénétique pour ces jeunes futurs dispensateurs de soins. De plus, 79,7% ont déclaré que l'application de la médecine personnalisée constitue une solution aux problèmes liés à l'administration des médicaments. Ce qui démontre, qu'ils sont conscients du danger lié à l'administration de certains médicaments qui exigent des fenêtres thérapeutiques étroites surtout en cardiologie où dans le cas de la programmation d'un patient pour certains actes chirurgicaux. Nous avons aussi noté que 83,5% ont déclaré que la connaissance de la pharmacogénétique permettra une bonne utilisation de la médecine personnalisée.

De façon intéressante, 89,9% des FFI ont déclaré que la pharmacogénétique jouerait un rôle essentiel dans la réduction des effets indésirables des médicaments. Nous notons qu'avec cette forte réponse positive, nos futurs médecins et pharmaciens savent que la pharmacogénétique a pour objectif de donner le bon médicament au bon patient en respectant son profil génétique. Environ 44,3% des participants souhaitent que le prélèvement du sang destiné au test pharmacogénétique soit du sang veineux et 27,8% souhaitent un prélèvement de salive.

Environ 78,5% pensaient que la pharmacogénétique peut soulever des problèmes éthiques et conduire à une discrimination entre les patients, d'où la nécessité de règlementer son application dans certaines situations données. Donc, la restitution des résultats des tests pharmacogénétiques, doit suivre une procédure spéciale nécessitant un conseil génétique. Ces résultats pour le bien-être du patient, ne doivent pas être communiqués qu'au médecin demandeur du test et au patient, car la découverte de certains traits chez un individu donné peut être source de discrimination.

Au niveau des questions pratiques, plus de la moitié de nos participants ont déclaré d'avoir toujours habitude de demander des informations sur les réactions indésirables liées aux médicaments soit 64,6%. Ce comportement est normal chez tout bon dispensateur de soins et permet d'éviter certains événements malheureux dans la pratique médicale quotidienne. Cependant, 45,6% ont déclaré de n'avoir jamais lié la variation génétique aux effets indésirables des médicaments d'où la nécessité d'organiser des ateliers de formation pour combler les lacunes à ce niveau.

Près de 83,5% ont déclaré qu'ils n'ont jamais assisté à une conférence sur l'influence de l'effet des variations génétiques sur la pharmacothérapie. Ceci se comprend aisément dans la mesure où très peu d'ateliers sont organisés pour les dispensateurs de soins au niveau de leurs services à l'hôpital encore moins au sein de l'université.

6.2 Enquête des médecins-pharmaciens

Notre enquête auprès des médecins-pharmaciens a recueilli les déclarations de 77 médecins-pharmaciens (4 pharmaciens et 73 médecins). Comme chez les internes, nous avons noté une forte représentativité du sexe masculin avec 58 hommes contre 19 femmes.

En fonction des services cliniques d'accueil, nous avons noté une participation beaucoup plus élevée des médecins au niveau du service de cardiologie que les autres services. Cela expliquerait leur intérêt pour la pharmacogénétique qui pourrait être un outil de prédictions des effets indésirables.

En ce qui concerne la formation, l'éducation et l'application pratique de la pharmacogénétique, seuls 2,6% soit 1 sur 38 des médecins-pharmaciens participants ont déclaré d'avoir suivi une formation ou des études liées aux tests pharmacogénétiques. Ce score est largement inférieur à celui observé au Koweït qui était environ de 1 sur 10 [54]. L'organisation des ateliers de formations ou de séminaires permettra sans nul doute de combler les lacunes à ce niveau [55]. Seulement 6 docteurs avaient conseillé des patients sur les résultats de leurs tests de pharmacogénétiques dans leur milieu de travail. Ceci se comprend par le manque d'ateliers ou de séminaires organisé pour les praticiens hospitaliers dans l'exercice de leur fonction.

Concernant la connaissance générale, 23,4% des cadres ont pu donner la bonne réponse concernant les déterminants génétiques de la réponse aux médicaments. Cela démontre l'importance d'organiser beaucoup plus de séminaires pour améliorer davantage la connaissance des praticiens hospitaliers sur les notions de pharmacogénétique. Ce score est supérieur à celui trouvé au Koweït avec 16,2% [54]. Environ 16,9% des participants ont pu confirmer que la notice de la warfarine (anticoagulant) contient un avertissement concernant une altération du métabolisme chez certaines personnes présentant de variants génétiques spécifiques. Ce score est inférieur à 50,2% observé au Koweït [54]. Ce faible score pourrait s'expliquer en partie par le fait que ce médicament est prescrit dans certaines circonstances particulières pour la prévention en charge des accidents thromboemboliques. Cependant, nous notons que la notion de pharmacogénétique n'est pas comprise par la plupart de nos praticiens hospitaliers. Près de la moitié 31,2% des praticiens ont trouvé que les tests génétiques sont actuellement non disponibles pour la plupart des médicaments. Ce score est identique au score (30,6%) des professionnels Koweïtiens [54]. De façon intéressante, 77,9% des participants seraient d'accord par le fait que la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'individualisation de la prise en charge thérapeutique des patients. Ce score est comparable à celui obtenu au Koweït avec 73,4% [54]. De plus, 54,5% seraient d'accord que par le fait que

la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'identification des interactions médicamenteuses. Nous notons qu'avec cette forte réponse positive, nos praticiens hospitaliers savent que la pharmacogénétique vise à donner le bon médicament au bon patient en réduisant les effets indésirables. Tout de même, ce constat est comparable à celui du Koweït avec 58,2% [54].

Dans la perception envers la pharmacogénétique et ses implications, 70 des cadres professionnels ont déclaré qu'ils étaient au courant de l'existence de la pharmacogénétique. Nous avons observé que 62,3% des cadres professionnels trouvaient que la pharmacogénétique est pertinente dans leur pratique clinique. Ce score est inférieur à celui obtenu au Koweït avec 69% [54]. Nous avons remarqué que malgré que la notion de pharmacogénétique ne soit pas appliquée dans notre contexte, beaucoup de praticiens hospitaliers (74%) sont favorables à la réalisation des tests pharmacogénétiques pour une prise en charge des patients, basée sur l'évidence. Nous avons constaté que plus de la moitié des participants sont prêts à demander l'avis des pharmaciens sur certaines recommandations concernant l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques. Ce résultat est inférieur à celui rapporté au Koweït qui était de 90% [54].

Les médecins en tant que prescripteurs de médicaments devraient connaître les bases sur la pharmacogénétique afin de prodiguer des soins tout en tenant compte des fenêtres thérapeutiques lors de l'emploi de certains médicaments. Notre enquête a montré que 57,1% des participants ont déclaré qu'ils étaient capables de fournir des informations sur l'utilisation appropriée des tests génétiques et 75,3% pensaient que la pharmacogénétique améliorera leurs capacités à contrôler plus efficacement les dépenses en pharmacothérapie d'où la nécessité d'organiser des ateliers de formation ou des séminaires. Ce résultat est proche de celui trouvé au Koweït avec un pourcentage de 77,3% des prestataires [54].

En analysant les affirmations des professionnels de la santé quant à leur confiance dans l'application de la pharmacogénétique, on constate que seulement 27,3% ont témoigné être à mesure d'identifier des sources fiables d'informations sur la pharmacogénétique pour les professionnels de la santé et les patients. Ce score est inférieur à celui rapporté au Koweït qui était de 40,3%. Le score de la capacité de nos participants à identifier les médicaments nécessitant des tests pharmacogénétiques, était comparable à celui obtenu au Koweït (26% contre 24,8%). De même, le score de la capacité de déterminer les tests disponibles dans notre système de santé était comparable à celui du Koweït 20,8% contre 18,5% [54]. Environ 20,8% des participants ont signalé leur capacité à appliquer avec précision les résultats d'un test pharmacogénétique pour la sélection, le dosage ou la surveillance d'un traitement

médicamenteux. Toutefois, ce score est inférieur à celui obtenu au Koweït qui était de 26,6% [54]. Cela montre que notre pays a de ressources humaines pour lancer les jalons de la médecine du futur.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7 Conclusion et recommandations

Nos résultats soutiennent que la perception des FFI reste majoritairement positive, tout comme celle des médecins et des pharmaciens pour un traitement efficace à travers la pharmacogénétique. Les FFI ont montré leurs inquiétudes en ce qui concerne la question éthique et la lenteur des procédures juridiques pour une mise en œuvre effective. En dépit de la forte perception, les FFI, des médecins et des pharmaciens ont montré un niveau faible de connaissance, à la pratique de cette notion de pharmacogénétique. Certains de ces professionnels sont conscients du domaine émergent de la pharmacogénétique et ont appris qu'il était pertinent pour leurs professions, en particulier dans les domaines du diagnostic et du traitement. Nous avons constaté que bon nombre de nos professionnels de la santé sont en mesure d'identifier des sources fiables d'information sur la pharmacogénétique. Cela permettra à nos praticiens hospitaliers de jouer un rôle crucial dans l'application de la pharmacogénétique au Mali.

Les fortes perceptions positives des participants peuvent être un indicateur du besoin de l'intégration de la pharmacogénétique dans le cursus universitaire ainsi que dans le système des soins de santé au Mali.

De ces résultats nous recommandons

Au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique de soutenir et d'accompagner les chercheurs pour ce type d'initiative qui peut améliorer la qualité de vie des patients en donnant le bon médicament à la bonne personne, d'autre part d'appuyer les médecins et pharmaciens pour une mise à niveau de leurs connaissances. Il faudra aussi penser à introduire cette notion dans le programme universitaire pour améliorer l'état de connaissance sur la pharmacogénétique.

Au ministère de la santé et des affaires sociales pour soutenir les praticiens hospitaliers dans la mise en œuvre efficace de la pharmacogénétique.

Aux chercheurs, aux personnels soignants de collaborer pour la réduction des obstacles identifiés pour permettre la mise en œuvre de la pharmacogénétique dans la pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

8 Bibliographie

1. Melzer D, Raven A, Ling T, Detmer D, Zimmern R. Pharmacogenetics: Policy needs for personal prescribing. *J Heal Serv Res Policy*. 2005;10:40–4.
2. Becquemont L. La pharmacogenetique dans l'exercice medical quotidien. *Med Ther*. 2005;11:437–45.
3. Dubois A. Les enjeux de la translation des technologies : le cas des tests de pharmacogénétique au Québec, Thèse de doctorat, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, 2009.
4. Harcke SJ, Rizzolo D, Harcke HT. G6PD deficiency: An update. *JAAPA*. 2019;32:21–6.
5. Garat A. Pharmacogénétique des médicaments thiopuriniques implication des enzymes TPMT et IMPDH2 et de la RhogTPAse RAC1. *Biochimie [q-bio.bm]*. Université du droit et de la santé - Lille II, 2009.
6. Tests génétiques: questions scientifiques, médicales et sociétales. Rapport. Paris: Les éditions Inserm, 2008, XXXV-351p. -(Expertise collective).
7. Andersson T, Flockhart DA, Goldstein DB, Huang S, Kroetz DL, Milos PM, et al. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:559–81.
8. Alshabeeb MA, Aithal GP, Daly AK. Investigation of Oxidative Stress-Related Candidate Genes as Risk Factors for Drug-Induced Liver Injury due to Co-Amoxiclav. *DNA Cell Biol*. 2020;39:1–6.
9. Kassogue Y, Quachouh M, Dehbi H, Quessar A, Benchekroun S, Nadifi S. Functional polymorphism of CYP2B6 G15631T is associated with hematologic and cytogenetic response in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Med Oncol*. 2014;31:782–6.
10. Montpetit A, Chagnon F. La Carte d'Haplotype du génome humain une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe. *médecine/sciences*. 2006;22:1061–8.

11. Wu Z, Long X, Tsang SY, Hu T, Yang JF, Mat WK, et al. Genomic subtyping of liver cancers with prognostic application. *BMC Cancer*. *BMC Cancer*; 2020;20:84.
12. Wu S, Wang YJ, Tang X, Wang Y, Wu J, Ji G, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and the incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *PLoS One*. 2016;11.
13. Senhaji N, Kassogue Y, Fahimi M, Serbati N, Badre W, Nadifi S. Genetic Polymorphisms of Multidrug Resistance S-Transferase Gene and the Risk of Inflammatory Bowel Disease among Moroccan Patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:doi: 10.1155/2015/248060.
14. Kassogue Y, Quachouh M, Dehbi H, Quessar A, Benchekroun S, Nadifi S. Effect of interaction of glutathione S-transferases (T1 and M1) on the hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Med Oncol*. 2014;31:doi: 10.1007/s12032-014-0047-z.
15. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet*. 1999;56:247–58.
16. The International Hapmap C. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299–320.
17. Nebert. Extreme discordant phenotype methodology : an intuitive approach to clinical pharmacogenetics .Nebert, Dw, *Eur J Pharmacol*, 410 (2000), 107–20. *Eur J Pharmacol*. 2000;410:107–20.
18. Patillon B. Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments. *Génétique des populations [q-bio.PE]*. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français.
19. Bachtiar M, Jin Y, Wang J, Tan TW, Chong SS, Ban KHK, et al. Architecture of population-differentiated polymorphisms in the human genome. *PLoS One*. 2019;14:1–12.
20. Marie-Anne Loriot PB. La pharmacogénétique : le lien entre gènes et réponse aux

médicaments. *M/S médecine Sci.* 2004;20:634–6. Available from: [www.ipubli.inserm.fr › bitstream](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream)

21. Harrak M, Khabbal Y, Amarti A, Hassouni M El, Ouldin K. Pharmacogénétique et prédiction des effets indésirables des médicaments. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72:405–12.
22. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5
23. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320:1036.
24. Hagger MS, Chatzisarantis NLD, Alberts H, Anggono CO, Batailler C, Birt AR, et al. A Multilab Preregistered Replication of the Ego-Depletion Effect. *Perspect Psychol Sci*. 2016;11:546–73.
25. Foissac F. Pharmacocinétique principe et pratique. 2014; Available from: https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/11/DIU-INFTEC_pharmacocinétique_20141121.pdf
26. Stanke-labesque PF. Aspects pharmacocinétiques. 2012;
27. Gérard Siest, Sophie Visvikis-Siest. La pharmacogénomique, meilleur exemple de médecine personnalisée. *HEGEL - HEPato-GastroEntérologie Libérale*, ALN Editions, 2016, 6 (1), pp.10-21.
28. Liakonia E, Haschkea M. Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 1: insuffisance rénale". *Prim Hosp Care Med Int Gen*. 2018;18:122-124
29. Twyman RM. Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) Analysis. *Encycl Neurosci*. 2009;871–5.
30. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet*. 2003;33:518–21.
31. Nielsen R, Williamson S, Kim Y, Hubisz MJ, Clark AG, Bustamante C. Genomic scans for selective sweeps using SNP data. *Genome Res*. 2005;15:1566–75.

32. Yamaguchi-Kabata Y, Shimada MK, Hayakawa Y, Minoshima S, Chakraborty R, Gojobori T, et al. Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes. *PLoS One*. 2008;3:e3393.
33. Zia A, Moses AM. Ranking insertion, deletion and nonsense mutations based on their effect on genetic information. *BMC Bioinformatics*. BioMed Central Ltd; 2011;12:1–14.
34. Lahti JL, Tang GW, Capriotti E, Liu T, Altman RB. Bioinformatics and variability in drug response: a protein structural perspective. *J R Soc Interface*. 2012;9:1409–37.
35. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *Am Fam Physician*. 2008;77:1553–60.
36. Boyer TD. The glutathione S-transferases: an update. *Hepatology*. 1989;9:486–96.
37. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J*. 2015;282:305–6.
38. Ruzza P, Calderan A. Glutathione Transferase (GST)-Activated Prodrugs. *Pharmaceutics*. 2013;5:220–31.
39. O'Brien ML, Tew KD. Glutathione and related enzymes in multidrug resistance. *Eur J Cancer*. 1996;32A:967–78.
40. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:265–9.
41. Brambila-Tapia AJL. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: Functional effects and clinical implications. *Rev Investig Clin*. 2013;65:445–54.
42. Paquot N. De la médecine factuelle à la médecine personnalisée : l'exemple du diabète de type 2. *Révue Médicale de Liège*. 2015;70:299–305.
43. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:1–20.

44. Legrand C, Maynard D, Jouanmiquieu B, Majdoubi M. Innovation Pharmacologique et Métiers du Médicament La pharmacogénétique : Une nouvelle vision pour la prise en charge du diabète. *Revue Innovation pharmacologique et métiers du médicament*. 2018;1–6.
45. Lecompte S. Etude du rôle du gène PROX1 dans le diabète de type 2. *Médecine humaine et pathologie*. Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2012. Français. NNT: 2012LIL2S021. tel-00790524. 2013;
46. Rodieux F, Piguet V, Berney P, Desmeules J, Besson M. Prescription d'antidépresseurs dans le traitement de la douleur: rôle de la pharmacogénétique. *Rev Med Suisse* 2015;11:1374–9.
47. Gex-Fabry M, Bertschy G, Ferrero F, Kosel M. Actualités pharmacocinétiques et pharmacogénétiques des antidépresseurs. *Rev Med Suisse*. 2009;5:1808-1813
48. Alashkar H, Fok M. Politique cotonnière en Syrie : adaptation partielle et progressive à la mondialisation. *Cahiers Agricultures*. 2009;18:393–401.
49. Ceppa F, Fontan E, Cremades S, Bihannic R, Bousquet A, Beauvillain L, Burnat P. Implication de la pharmacogénétique dans les traitements des cancers colorectaux. *La Revue de médecine interne*. 2007;28:594-602
50. Depondt C. Pharmacogénétique de l'épilepsie Science ou fiction ? *Med Sci (Paris)*. 2013;29:189–93.
51. Blackburn M-E. Les représentations sociales de la pharmacogénomique au Québec: éléments de prospective. Thèse de doctorat en sciences humaines appliquées 415 (2012).
52. Kébé AN. L'abandon scolaire des jeunes femmes au niveau du secondaire au Sénégal. Mémoire de maîtrise 2018.
53. Dodson C. Knowledge and attitudes concerning pharmacogenomics among healthcare professionals. *Per Med*. 2011;8:421–8.
54. Albassam A, Alshammari S, Ouda G, Koshy S, Awad A. Knowledge , perceptions and confidence of physicians and pharmacists towards pharmacogenetics practice in Kuwait.

PLOS ONE. 2018;13(9): e203033.

55. SAMAKE M. Perceptions du personnel de santé sur la formation continue : Cas de l'Hôpital Sominé Dolo de Mopti. Revue Africaine Des Sciences Sociales Et De La Santé Publique. 2019, 1(1), 25-44.

Webographie

1. Les différentes étapes de la pharmacocinétique (influence des effets de l'organisme sur un médicament) sont représentées par l'acronyme ADME.

<https://www.eupati.eu/fr/glossary/pharmacocinetique>

2. Variabilité du génome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

3. Polymorphisme nucléotidique simple entre les bases G et A.

http://www.traitgenetics.com/en/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=54

4. Variation de l'effet du profil génétique sur la réponse au médicament d'un groupe de patients recevant la prescription à la même dose pour le même diagnostic. <http://mmg-233-2014-genetics-genomics.wikia.com/wiki/Pharmacogenetics>

5. Classification des individus en fonction de leur capacité de métabolisme.

<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-165/Tests-pharmacogenetiques-bientot-avant-chaque-prescription>

ANNEXES

ANNEXES

FICHES D'ENQUETES

1-Questionnaire pour les futurs pharmaciens et médecins:

FICHE D'EXPLOITATION SPATOMA TMA2016CDF-1566

CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES INTERNES EN MEDECINE ET EN PHARMACIE SUR LA PHARMACOGENETIQUE

Date :

Service de thèse:.....Nombre d'année déjà effectué sur la thèse.....

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Il est important de trouver plusieurs informations à votre sujet afin d'améliorer les différences de résultats.

Age :.....

Sexe:..... /_____/ 1. Féminin 2. Masculin

Profession:... /_____/ 1. Etudiant en Pharmacie 2. Etudiant en Médecine

1-Avez-vous fait un cycle universitaire normal avant d'entamer la thèse? (scolarité : 5 ans pour les futurs pharmaciens et 6 ans pour les futurs médecins).

Réponse: /_____/ 1. Oui 2. Non

2-Si non quelle classe avez-vous repris ?

Réponse: /_____/ 1^{ère} Année 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème} 5^{ème} 6^{ème}

CONNAISSANCES

1-Étiez -vous au courant de l'existence de la pharmacogénétique avant d'avoir ce questionnaire.

Réponse: /_____/ 1. Oui 2. Non

Si vous choisissez l'option 1, préciser votre source d'information

..... 2 -Avez-vous déjà effectué un test pharmacogénétique ?

Réponse : /_____/ 1. Oui 2. Non

3-Connaissez-vous une personne ayant effectué un test pharmacogénétique ici ou à ailleurs ?

Réponse : /_____/ 1. Oui 2. Non

4- pouvez-vous donner le nom d'un gène impliqué dans la pharmacogénétique ?

Réponse : /_____/ 1. Oui / Nom du gène: _____ / 2. Non

5- Je sais que le test pharmacogénétique se fait sur le matériel génétique (ADN par exemple).

Réponse : /_____/ 1. Oui 2. Non

6- J'ai l'habitude de lire certaines notices de médicaments où le terme pharmacogénétique ou des notions sur la variation génétique interindividuelle sont évoquées en particulier pour les sujets ayant des déficiences au niveau de certaines enzymes dues à des mutations.

Réponse : /_____/ 1. Oui 2. Non

ATTITUDES

1- Je serai d'accord de faire un test génétique pour déterminer la dose initiale d'un médicament donné si j'étais un patient.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent

Si vous choisissez l'option 3, il faut donner la

raison

.....
.....

2 Si vous adhérez au test pharmacogénétique, quelle méthode de prélèvement préférez-vous ?

Réponse : /_____/ 1. Salive 2. Sanguin (Veineux) 3. Tampon buccal 4. Gouttes de sang (bout des doigts)

3- Je crois que la médecine personnalisée est la meilleure solution aux problèmes liés à l'administration des médicaments.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent 4-

Je crois que la médecine personnalisée peut être possible avec la connaissance de la pharmacogénétique.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent 5-

Je pense que la pharmacogénétique joue un rôle essentiel dans la réduction des effets indésirables des médicaments.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent 6-

Je me sens à l'aise quand je lis des informations génétiques sur les médicaments.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent

7- Je pense que lier la pharmacovigilance (Surveillance des effets secondaires nocifs éventuels d'un médicament) et pharmacogénétique apporterait plus d'avantages aux patients.

Réponse : /_____/ 1. Totalemment d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent

8. Je pense que l'application de la pharmacogénétique peut soulever des questions au niveau éthique conduisant à une discrimination entre les patients.

Réponse : /_____/ 1. Oui 2. Non 3. Indifférent

9- Je pense que la question juridique retarderait l'application de l'information génétique à la pratique clinique.

Réponse : /_____/ 1. Totalement d'accord 2. D'accord 3. Contre 4. Indifférent

PRATIQUES

1- J'ai l'habitude de demander des informations sur les réactions indésirables liées aux médicaments.

Réponse : /_____/ 1. Toujours 2. Au moins une fois dans le mois 3. Au moins une fois dans le semestre 4. Au moins une fois dans le programme 5. Jamais

2- J'ai l'habitude de lier la variation génétique aux effets indésirables des médicaments. Réponse : /_____/ 1. Toujours 2. Au moins une fois dans le mois 3. Au moins une fois dans le semestre 4. Au moins une fois dans le programme (Faculté) 5. Jamais

3- J'ai assisté à une conférence sur l'influence de l'effet des variations génétiques sur la pharmacothérapie (l'utilisation thérapeutique des médicaments).

Réponse : /_____/ 1. Toujours 2. Au moins une fois dans le mois 3. Au moins une fois dans le semestre 4. Au moins une fois dans le programme 5. Jamais

4- J'ai l'habitude de penser à l'idée de la variation génétique humaine lorsque j'essayais de résoudre des questions d'étude de cas liées à un médicament.

Réponse : /_____/ 1. Toujours 2. Au moins une fois dans le mois 3. Au moins une fois dans le semestre 4. Au moins une fois dans le programme 5. Jamais

5- Je mets à jour mes connaissances sur les informations génétiques relatives aux médicaments.

Réponse : /_____/ 1. Toujours 2. Au moins une fois dans le mois 3. Au moins une fois dans le semestre 4. Au moins une fois dans le programme 5. Jamais

VOTRE COMMENTAIRE GENERAL

.....
.....
.....
.....
.....

Merci d'avoir complété ce sondage. Veuillez faire retourner ce questionnaire !

Pour toutes questions veuillez envoyer un courrier électronique au Dr KASSOGUE Yaya, EDCTPCareer Development Fellow, Maître-assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire, à:

yaya.kassogue@fmos.usttb.edu.ml ou appeler au 60 31 36 85

2-Questionnaire pour les pharmaciens et médecins:

FICHE D'EXPLOITATION SPATOMA TMA2016CDF-1566
CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DES MEDECINS ET PHARMACIENS SUR LA PHARMACOGENETIQUE

Date :

Service:.....

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Veillez cocher (☐) la réponse appropriée

1-Age :.....

2-Sexe:..... ☐Féminin ☐Masculin

4-Expérience professionnelle en année :.....

5-Quel est votre niveau actuel de pratique ?

- Médecin**
- Candidat en cours de spécialisation
- Spécialiste
- Consultant
- Autre (veuillez préciser)
- Pharmacien**
- Pharmacien dispensateur ambulatoire
- Pharmacien dispensateur d'hospitalisation
- Pharmacien clinique
- Autres (veuillez préciser)

6-Avez-vous des qualifications supplémentaires (études de troisième cycle) en plus de votre Doctorat en Médecine ou en Pharmacie?

Réponse: ☐Oui ☐Non Si Oui, s'il vous plaît préciser le type.....

FORMATION, EDUCATION ET APPLICATION PRATIQUE EN PHARMACOGENETIQUE

7-Avez-vous suivi une formation ou des études liées aux tests pharmacogénétiques ?

Réponse: ☐Oui ☐Non

Si Oui, s'il vous plait, préciser le cadre

8 –Avez-vous appliqué des tests pharmacogénétiques pour le choix, la posologie et la surveillance d'un traitement médicamenteux chez un patient dans l'exercice de votre fonction

Réponse : Oui Non

Si Oui, s'il vous plait, préciser le nom du médicament concerné

.....

9-Avez-vous conseillé des patients sur les résultats de leurs tests de pharmacogénétiques dans votre milieu de travail

Réponse : Oui Non

CONNAISSANCE GENERALE SUR LE PHARMACOGENETIQUE

Veillez cocher () la réponse appropriée

Déclaration	Réponse
10. Les déterminants génétiques de la réponse aux médicaments changent au cours de la vie.	<input type="checkbox"/> Vrai <input type="checkbox"/> Faux <input type="checkbox"/> Je ne sais pas / pas sûr
11. La notice de la warfarine contient un avertissement concernant une altération du métabolisme chez les personnes présentant des variants génétiques spécifiques.	<input type="checkbox"/> Vrai <input type="checkbox"/> Faux <input type="checkbox"/> Je ne sais pas / pas sûr
12. Les tests pharmacogénétiques sont actuellement disponibles pour la plupart des médicaments.	<input type="checkbox"/> Vrai <input type="checkbox"/> Faux <input type="checkbox"/> Je ne sais pas / pas sûr
13. La pharmacogénétique joue un rôle important dans l'individualisation de la réponse aux médicaments.	<input type="checkbox"/> Vrai <input type="checkbox"/> Faux <input type="checkbox"/> Je ne sais pas / pas sûr
14. La pharmacogénétique joue un rôle important dans l'identification des interactions médicamenteuses.	<input type="checkbox"/> Vrai <input type="checkbox"/> Faux <input type="checkbox"/> Je ne sais pas / pas sûr

PERCEPTIONS ENVERS LA PHARMACOGENETIQUE ET SES IMPLICATIONS

Veillez cocher la case () qui reflète la réponse appropriée selon votre opinion

Déclaration	D'accord	Neutre	Pas d'accord
15. La pharmacogénétique est pertinente pour ma pratique clinique actuelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Les médecins et les pharmaciens devraient être tenus d'avoir des connaissances sur la pharmacogénétique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Les tests pharmacogénétiques doivent être appliqués à ma pratique clinique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Les professionnels de la santé devraient demander aux pharmaciens des recommandations sur l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je devrais pouvoir fournir des informations sur l'utilisation appropriée des tests pharmacogénétiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. La pharmacogénétique améliorera notre capacité à contrôler plus efficacement les dépenses en pharmacothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONFIANCE DANS L'APPLICATION DE LA PHARMACOGENETIQUE DANS VOTRE MILIEU DE TRAVAIL

Veillez cocher la case () qui reflète la réponse appropriée selon votre opinion

Declaration	D'accord	Neutre	Pas d'accord
21. Je peux identifier les médicaments nécessitant des tests pharmacogénétiques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je peux identifier des sources d'informations fiables concernant la pharmacogénétique pour les professionnels de la santé et les patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je peux facilement déterminer les tests pharmacogénétiques disponibles dans notre système de santé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je peux appliquer avec précision les résultats d'un test pharmacogénétique pour la sélection, le dosage ou la surveillance d'un traitement médicamenteux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FORMATION SUR LA PHARMACOGENETIQUE

25. Quel type de formation préférez-vous participer sur la pharmacogénétique?

Cochez (√) toutes les réponses qui s'appliquent.

Ateliers ou séminaires

Activités d'apprentissage basées sur Internet

Apprentissage autodirigé

Pendant l'année du stage

Autres (veuillez

préciser):.....

...

VOTRE COMMENTAIRE GENERAL

.....
.....
.....
.....

Merci d'avoir complété ce sondage. Veuillez faire retourner ce questionnaire ! Si vous avez des questions sur ce questionnaire ou sur cette recherche en général, veuillez envoyer un courrier électronique au Dr KASSOGUE Yaya, Maitre assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire, EDCTP-Career Development Fellow (Investigateur Principal) à: yaya.kassogue@fmos.usttb.edu.ml ou appeler au 60 31 36 85.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: Doumbia

Prénom: Lamine

Titre: Connaissances, attitudes et pratiques des agents de sante sur la pharmacogénétique au Mali (Bamako)

Année de soutenance: 2019-2020

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie/Faculté de Pharmacie du Mali

Secteur d'intérêt: Génétique, Pharmacogénétique, santé publique

Résumé

Les données concernant les connaissances, les attitudes et pratiques des agents de santé sur la pharmacogénétique, ne sont pas disponibles pour la population malienne. Nous avons effectué cette étude pour une meilleure implémentation de la pharmacogénétique en explorant ces paramètres. Il s'agissait d'une étude descriptive transversale portant sur une série de 156 fiches dont 77 feuilles des pharmaciens-médecins et 79 feuilles des faisant fonction d'interne en pharmacie-médecine. L'enquête a concerné les CHU du Point G, du Gabriel Touré et l'hôpital Mère-enfant sur la période allant de mars 2019 à août 2019. Au niveau des FFI, Il ressort que 41,8% étaient au courant de l'existence de la pharmacogénétique avant d'avoir le questionnaire; 72,2% savaient aussi que le test génétique se fait sur le matériel génétique (ADN par exemple) et peu d'étudiants 3,8% avaient déjà effectué un test pharmacogénétique. Au niveau des médecins et pharmaciens, il a été noté que 2,6% ont suivi une formation liée aux tests pharmacogénétiques, 3,9% ont appliqué des tests pharmacogénétiques pour le choix, la posologie et la surveillance d'un traitement médicamenteux chez un patient dans l'exercice de leur fonction; 77,9% sont d'accord que la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'individualisation de la réponse aux médicaments et ainsi 54,5% des docteurs sont aussi d'accord que la pharmacogénétique joue un rôle important dans l'identification des interactions médicamenteuses.

Mots clés : Médecins-Pharmaciens, Faisant fonction d'interne, Pharmacogénétique, Médecine personnalisée.

Name: Doumbia

First name: Lamine

Title: Knowledge, attitudes and practices of health workers on pharmacogenetics in Mali (Bamako)

Year of defense: 2019-2020

City of defense: Bamako

Country of origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology / Faculty of Pharmacy of Mali

Area of interest: Genetics, Pharmacogenetics, public health

Abstract

Data concerning the knowledge, attitudes and practices of health workers on pharmacogenetics are not available for the Malian population. We performed this study for a better implementation of pharmacogenetics by exploring these parameters. This was a cross-sectional descriptive study of a series of 77 sheets for pharmacists and physicians and 79 sheets for final students in pharmacy and medicine. The survey concerned the CHU of Point G, Gabriel Touré and the Mother-Child Hospital over the period from March 2019 to August 2019. Concerning final students survey, it appears that 41.8% were aware of the existence of pharmacogenetics before having the questionnaire; 72.2% also knew that genetic testing is done on genetic material (DNA for example) and few 3.8% students had already performed a pharmacogenetic test. Concerning the survey of physicians and pharmacists, it was noted that 2.6% followed training related to pharmacogenetic tests, 3.9% applied pharmacogenetic tests for the choice, dosage and monitoring of drug treatment in the exercise of their function; 77.9% agree that pharmacogenetics plays an important role in individualizing the response to drugs and thus 54.5% of doctors also agree that pharmacogenetics plays an important role in identifying drugs interactions.

Key words: Physicians-Pharmacists, Final Medical-Pharmacy Students, Pharmacogenetics, Personalized medicine.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !