

La pharmacogénétique : le lien entre gènes et réponse aux médicaments

Marie-Anne Lorient, Philippe Beaune

► Chaque année en France, la iatrogénie médicamenteuse est responsable d'environ 128 000 hospitalisations, pour un coût global estimé à 320 millions d'euros et l'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament est de 3,2% [1]. Ces chiffres démontrent que les variations individuelles de réponse aux médicaments représentent un problème médical et de Santé Publique important. La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments avec pour objectif l'optimisation des traitements, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. Dans cet article, nous allons exposer les « bases » de l'émergence de la pharmacogénétique comme outil de prescription thérapeutique en citant quelques exemples d'applications cliniques courantes.

Polymorphismes génétiques et susceptibilité aux médicaments

Le séquençage complet du génome humain et la mise au point de technologies performantes d'analyse des gènes a permis l'identification de variations de séquences dans les gènes cibles des médicaments. La pharmacogénétique s'intéresse aux conséquences de ces polymorphismes génétiques en thérapeutique dans le but de développer des tests simples permettant d'identifier les individus susceptibles de présenter des anomalies de réponse (inefficacité, toxicité). La plupart des gènes (codant pour des protéines intervenant dans le métabolisme, le transport, les récepteurs, la transduction du signal) sont susceptibles d'avoir un rôle déterminant dans la réponse aux

médicaments. Cependant les gènes les plus étudiés sont ceux dont les produits interviennent dans le métabolisme et le transport de molécules thérapeutiques [2, 3].

Les polymorphismes génétiques peuvent être responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes du métabolisme des médicaments. Ils s'expriment dans la population générale sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant généralement deux groupes d'individus: métaboliseurs lents (ML) (déficit d'activité enzymatique) et métaboliseurs rapides (MR) (activité normale). L'existence de métaboliseurs ultrarapides (MUR) (activité augmentée) ou intermédiaires (MI) (activité réduite) est possible pour certaines enzymes. La fréquence des différents phénotypes est variable en fonction de l'enzyme, et, pour une même enzyme, variable en fonction de l'origine ethnique ou géographique des populations étudiées. Les conséquences cliniques des polymorphismes génétiques dépendent de plusieurs facteurs: importance de la voie métabolique polymorphe dans la clairance globale du médicament, administration du médicament sous forme active ou de pro-drug, activité des métabolites.

Prédiction de la réponse aux médicaments : phénotypage ou génotypage

Les méthodes de phénotypage reposent soit sur une mesure de l'activité enzymatique soit sur l'administration d'un substrat-test (en général un médicament),

Service de Biochimie
Générale, Oncologie
Moléculaire et
Pharmacogénétique, Hôpital
Européen Georges Pompidou,
20, rue Leblanc,
75015 Paris, France
et Inserm UMRS 490,
Toxicologie Moléculaire,
Centre Universitaire
des Saints-Pères,
45, rue des Saints-Pères,
75006 Paris, France.
[Marie-Anne.Lorient@
univ-paris5.fr](mailto:Marie-Anne.Lorient@univ-paris5.fr)

suivie d'une mesure des quantités résiduelles de substrat et/ou de leurs métabolites à partir d'un échantillon biologique, urinaire ou sanguin. On détermine le rapport métabolique entre la quantité de substance retrouvée sous forme inchangée et celle d'un (ou plusieurs) métabolite(s), rapport qui est le reflet de l'activité enzymatique étudiée. Les méthodes de phénotypage présentent certains incon-

venients (absence d'un substrat-test présentant toutes les qualités requises, spécificité, innocuité ou contre-indications) qui limitent leur utilisation. En pratique, le génotypage est plus largement utilisé que le phénotypage puisqu'il est applicable à l'analyse de l'ensemble des polymorphismes affectant non seulement la pharmacocinétique des médicaments, mais également leurs effets (récepteurs, cibles protéiques). Des études de corrélation phénotype/génotype, complétées parfois par la caractérisation fonctionnelle *in vitro* des variants, sont un préalable nécessaire à l'utilisation de ces tests.

Applications cliniques

Parmi les exemples importants, on peut citer le CYP 2D6 (CY: cytochrome), impliqué dans le métabolisme de plus d'une centaine de médicaments (anti-arythmiques, β -bloquants, psychotropes, dérivés opiacés à visée analgésique ou anti-tussive), soit 20 à 25% de l'ensemble des médicaments d'usage courant et d'intérêt thérapeutique majeur (Tableau 1) [4]. Des adaptations de la posologie des antidépresseurs en fonction du phénotype sont proposées par de nombreux auteurs qui recommandent des doses pouvant aller de 30% de la dose standard conventionnelle pour les ML, à plus de 200% pour les MUR



[5]. Le cas de la thiopurine méthyl-transférase (TPMT), enzyme responsable de l'élimination de la 6-mercaptopurine et de l'azathioprine, illustre particulièrement bien l'intérêt de la pharmacogénétique [6]. Des variants génétiques de la TPMT ont été associés à la survenue de toxicités hématologiques sévères chez des patients traités. Ainsi, des doses réduites doivent être prescrites aux sujets ayant un déficit en cette enzyme et à l'inverse, les sujets ayant une activité élevée doivent recevoir des doses plus fortes pour obtenir une efficacité thérapeutique. En cancérologie, le dépistage de la maladie de Gilbert (déficit partiel en glucuroconjugaison) est effectué lorsque l'on envisage un traitement par l'irinotécan¹ pour éviter des toxicités

hématologiques ou digestives très graves [7]. Le développement de la pharmacogénétique intéresse directement d'autres classes thérapeutiques, par exemple les anticoagulants, les immunosuppresseurs ou les anti-protéases [8-10].

Perspectives

La prescription thérapeutique individualisée sur la base de facteurs génétiques semble aujourd'hui devenir une réalité compte tenu des progrès dans la connaissance des conséquences fon-

ctionnelles des polymorphismes, l'identification des cibles médicamenteuses et le développement de technologies performantes de génotypage (rapides et peu coûteuses). Des études cliniques prospectives sur de larges cohortes doivent maintenant être menées non seulement pour démontrer l'importance des polymorphismes génétiques pour la prédiction de l'efficacité et de la toxicité des médicaments, mais également pour démontrer le bénéfice des tests pharmacogénétiques en terme d'économie de la santé. ♦

Pharmacogenomics : from genes to drug sensitivity

RÉFÉRENCES

1. Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire

1. Molécule cytotoxique utilisée en cancérologie agissant par l'inhibition spécifique de l'ADN topo-isomérase I, enzyme essentielle à la réplication de l'ADN métabolisé partiellement par les carboxyestérases en un métabolite, le SN 38, inhibiteur plus actif que l'irinotécan, principal responsable de l'activité.

Gène	Médicaments-sustrats	Conséquences cliniques liées au polymorphisme*
Enzymes du métabolisme		
CYP2C9	anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol)	Hémorragies
CYP2C19	sulfamides hypoglycémiant (glibenclamide, glipizide)	Hypoglycémie
CYP2D6	oméprazole	Efficacité accrue chez ML, utilisation de doses adaptées
	antidépresseurs tricycliques,	Inefficacité chez MUR/toxicité chez ML
	codéine	Absence d'analgésie chez ML (prodrogue)
DPD	5-fluorouracile	Neurotoxicité
NAT2	isoniazide	Neurotoxicité, hépatotoxicité
TPMT	azathioprine, mercaptopurine, thioguanine	Hématotoxicité, myélosuppression
UGT1A1	irinotécan	Diarrhée, neutropénie
Transporteurs		
MDR1	digoxine, antiprotéases antirétrovirales antiépileptiques, tacrolimus	Biodisponibilité et efficacité variables Résistance au traitement
Récepteurs/cibles thérapeutiques/autres		
ACE	IEC (énalapril, captopril)	Intensité et durée de l'effet variables
ADRB2	agonistes β_2 (salbutamol)	Bronchodilatation variable, effets cardiovasculaires
ALOX5	zileuton	Inefficacité thérapeutique
DRD2, 3 et 4	antipsychotiques (clozapine, halopéridol)	Efficacité variable, agranulocytose
G6PD	médicaments « oxydants » (aspirine, primaquine, sulfapyridine)	Anémies hémolytiques aiguës
HERG	quinidine	Syndrome du QT long
	cisapride	Torsades de pointes
HTR2A	clozapine	Efficacité variable
KCNQ1	terfénadine, disopyramide, meflaquine	Syndrome du QT long
RYR1	anesthésiques volatils halogénés, succinylcholine	Hyperthermie maligne
TS	5-fluorouracile	Efficacité et toxicité hématologique

Tableau 1. Exemples de polymorphismes génétiques affectant la réponse aux médicaments. *Certaines corrélations restent controversées dans la littérature ou à confirmer sur un plus grand nombre de patients. CYP, cytochromes P450; DPD, dihydropyrimidine déshydrogénase; NAT2, N-acétyl-transférase 2; TPMT, thiopurine S-méthyltransférase; UGT, uridine diphosphate glucuronosyltransférase; MDR1, *multi-drug resistance* (ou ABCA1); ACE, enzyme de conversion de l'angiotensine; ADRB2, récepteur β_2 -adrénergique; DRD2, 3 et 4, récepteurs dopaminergiques D2, D3 et D4; HERG, KCNQ1, canaux potassiques; HTR2A, récepteur sérotoninergique 5-HT2A; G6PD, glucose 6-phosphate déshydrogénase; RYR1, récepteur à la ryanodine; TS, thymidylate synthase. ML: métaboliseurs lents; MUR: métaboliseurs ultrarapides.

des produits de santé. Paris: AFSSAPS, 2001.

2. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
3. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 573-80.
4. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 23-37.
5. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for anti-depressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
6. Relling MV, Hancock ML, River S, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyl-transferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2001-8.
7. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyl-transferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetics analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6921-6.
8. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 247-52.
9. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, et al.

Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1889-96.

10. Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-6.

NOUVELLE

Du nouveau dans l'absorption intestinale du cholestérol : NPC1-L1

Gilles Lambert, Maud Chetiveaux, Gaylord Sénard, Delphine Druil, Michel Krempf

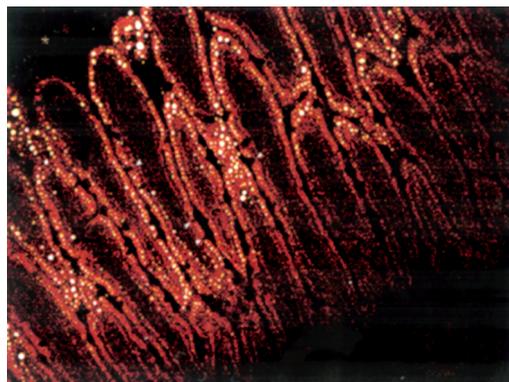
Inserm U.539,
CHU Hôtel Dieu,
1, place Alexis Ricordeau,
44093 Nantes Cedex 01,
France.
gilles.lambert@nantes.inserm.fr

On s'était récemment habitué à ce que la découverte des gènes gouvernant le métabolisme du cholestérol provienne de l'étude de maladies génétiques à transmission autosomique récessive comme la sitostérolémie¹ [1]. À l'inverse, c'est à partir des effets d'une molécule hypocholestérolémiante déjà commercialisée, l'Ézetimibe, que S.W. Altmann et al. [2] ont identifié une voie métabolique majeure assurant l'absorption intestinale du cholestérol au niveau de la bordure en brosse entérocytaire intestinale.

Du pôle apical au pôle basolatéral de l'entérocyte

L'absorption intestinale du cholestérol commence par l'action d'une enzyme pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), qui se lie à la membrane des entérocytes du duodéno-jéjunum.

1. Dans cette maladie rarissime, les patients absorbent non seulement le cholestérol mais aussi tous les autres stérols, notamment d'origine végétale (phytostérols), dont l'un des plus abondants est le sitostérol. Ces patients ont des taux très élevés de stérols végétaux dans le plasma et développent des xanthomes, une athérosclérose accélérée et une maladie coronaire précoce.



Activée par les acides biliaires, la CEL hydrolyse les esters de cholestérol d'origine alimentaire, libérant ainsi du cholestérol libre et des acides gras absorbables au pôle apical entérocytaire [3]. Dans l'entérocyte, les acides gras et le cholestérol sont à nouveau estérifiés par l'acyl cholestérol acyl transferase ACAT2 (Figure 1). Sous l'action de la microsomal transfer protein MTP, les esters de cholestérol sont assemblés avec des triglycérides, des phospholipides et de l'apoB48 dans les chylomicrons sécrétés au pôle basolatéral [4].

Les gènes candidats

Il existait quatre gènes candidats susceptibles de contrôler l'étape initiale d'absorption du cholestérol alimentaire, mais aucun ne semble jouer de rôle direct et/ou majeur. Les transporteurs ABCG5/8 (ATP-binding cassette G-5 et G-8) défectueux chez les patients sitostérolémiques sont responsables de l'exclusion des stérols d'origine végétale par

l'entérocyte [1] (→) et limitent sensiblement l'absorption intestinale du cholestérol (Figure 1) lors d'apports alimentaires lipidiques excessifs [5, 6]. ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux du cholestérol entérocytaire au pôle basolatéral, n'est pas impliqué dans l'absorption intestinale du cholestérol [7-9]. De même, l'absorption intestinale du cholestérol n'est pas altérée chez des souris dépourvues de SRBI (scavenger receptor class B, type I), alors qu'*in vitro*, l'action de ce récepteur sélectif pour les esters

(→) m/s
2004, n° 1,
p. 73