

Génotypage des gènes *CYP450* et médication individualisée

P. Hutter, Division de Génétique Médicale, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

La prescription d'un médicament est fondée sur la probabilité que ce dernier exerce un effet bénéfique mesurable et reproductible. Cependant, pour la plupart des médicaments les plus couramment utilisés, un tel effet n'est obtenu que chez 25 à 60 % des patients [1], tandis que chez 40 à 75 % d'entre eux on observe soit un effet indésirable, soit aucun effet. Aux Etats-Unis plus de 2 millions de réactions indésirables à des médicaments sont ainsi enregistrées chaque année, dont plus de 100'000 sont fatales [2], ce qui a un coût global estimé à plus de 6 milliards de nos francs. Par ailleurs, des interactions médicamenteuses négatives constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques, particulièrement en cas de « polymédication ». L'importance de ce phénomène est telle qu'actuellement la quatrième cause de décès dans le monde est imputée à des effets indésirables liés aux médicaments [3]. Les variations individuelles de la réponse à une même dose d'un médicament ont une origine multifactorielle, reflétant principalement des interactions complexes entre des particularités génétiques, des facteurs environnementaux et des facteurs de maladies. Ces dimensions déterminent le profil de la concentration plasmatique d'un médicament après sa prise, et par conséquent influent sur son activité thérapeutique.

LES CYTOCHROMES P450

Une part importante de la variabilité de la réponse des patients à un traitement médicamenteux dépend de variations individuelles de gènes qui codent pour des enzymes hèmes-oxygénases, les cytochromes P450. Ces enzymes sont responsables, principalement au niveau du foie, du métabolisme et de l'élimination de nombreuses molécules endogènes et exogènes, ou de composés chimiques ingérés. Plus précisément, les enzymes *CYP450* convertissent ces diverses substances par métabolisme oxydatif en produits intermédiaires qui, conjugués à différents substrats, sont éliminés par voie urinaire ou biliaire. Comme le montre la Figure 1, deux parmi les principaux gènes polymorphes des *CYP450*, le *CYP2D6* et le *CYP2C19*, sont impliqués dans le métabolisme de première phase d'environ 25 % des médicaments les plus communément prescrits.

Gènes <i>CYP450</i>	Médicaments métabolisés (%)
• CYP 2A6	• 3
• CYP 2B6	• 3
• CYP 2E1	• 4
• CYP 2C9	• ND
• CYP 2C19	• 8
• CYP 1A1/2	• 11
• CYP 2C8/9	• 16
• CYP 2D6	• 19
• CYP 3A4/5	• 36

• Médicaments métabolisés par plusieurs enzymes
 • 2D6 and 2C19 sélectionnés pour l'AmpliChip
 • 2D6 est le métaboliseur majeur pour son substrat
 • D'autres médic. métabolisés par 2D6 et 2C19
 • 2D6, 2C19 très bien caractérisés génétiquement

Source: Rogers et al., Am. J. of Med., 113, 2002

Figure 1: Les gènes *CYP450* métabolisent 40-50 % des médicaments les plus fréquemment prescrits

Dans le cadre de notre collaboration avec le Laboratoire Central de Chimie Clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève, il est aujourd'hui possible d'analyser simultanément 33 versions différentes (allèles) du *CYP2D6* et les 3 principales du *CYP2C19*, sur la base d'une nouvelle application de la technologie des puces à ADN [4], développée conjointement par Roche et Affymetrix. L'AmpliChip™ *CYP450* représente la première application de la technique particulièrement performante des « microarrays » à un diagnostic génétique, offrant une spécificité de 100% et une sensibilité de 99.6 %.

Le résultat du génotypage des deux gènes sus-mentionnés permet une individualisation de la thérapeutique médicamenteuse, basée sur la prédiction du type de métaboliseur qui peut être lent, intermédiaire, normal ou ultrarapide, dans le cas du *CYP2D6*.

On sait que dans les populations d'origine caucasienne 7 à 10 % des individus sont des métaboliseurs lents, tandis que 2 à 5 % sont des métaboliseurs ultra-rapides. Comme l'illustre la Figure 2, la probabilité, pour une dose fixe de médicament, de se trouver dans la « fenêtre thérapeutique » correspondant à l'effet optimal d'un médicament, diffère de façon importante entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs ultra-rapides. Le premier phénotype est associé à un risque fortement accru d'effets secondaires indésirables résultant d'un surdosage, tandis que le second est associé à une réponse insuffisante à la dose administrée.

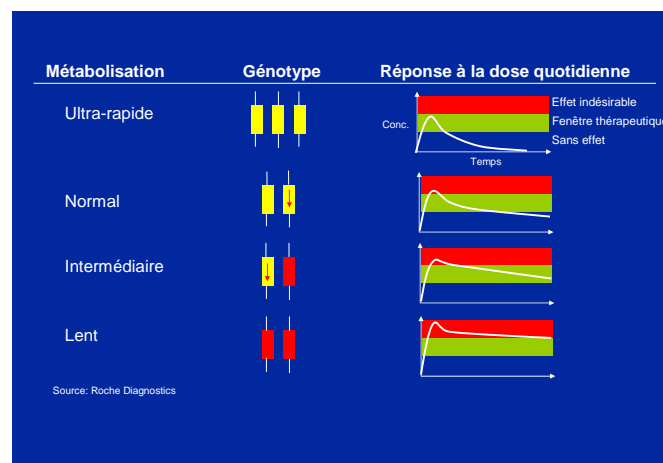


Figure 2: Impact du génotype *CYP450* sur le métabolisme de médicaments

INDICATION

L'indication du phénotypage est déjà reconnue en psychiatrie, en analgésie et en oncologie. Le *CYP2D6* intervient en particulier dans la métabolisation des anti-dépresseurs, des bêta-bloquants et des antipsychotiques, tandis que le *CYP2C19* intervient notamment dans la métabolisation des inhibiteurs de pompes à protons et des anti-épileptiques. Les nombreux médicaments qui empruntent les voies métabolisées par les *CYP2D6* et *2C19*, soit pour leur activation, soit pour leur élimination, peuvent être identifiés sur le site <http://www.pharmacoclin.ch>, sous forme de table de interactions. Face à un échec thérapeutique chez un patient compliant (qui prend son médicament selon les indications), et pour lequel une alternative est plus risquée, moins efficace ou plus onéreuse, l'indication à un phénotypage des gènes *CYP450* peut être justifiée.

MATERIEL ET TARIF

5 ml de sang sur EDTA. Délai : 5-10 jours. Tarif : CHF 1'900
Actuellement pas remboursé dans le cadre de la liste des analyses.

RÉFÉRENCES

- [1] Spear BB et al. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med 2002;7: 201-204.
- [2] Lazarou J. et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279 :1200-1205.
- [3] CHI Reports. May 2004 and others.
- [4] Bednar M. DNA microarray technology and application. Med Sci Monit 2000; 6: 796-800.

CONTACTS

Dr Pierre Hutter, ICHV, Division de Génétique Médicale Tél. 027 603 4850
 Information médicale:
 Service de pharmacologie et toxicologie cliniques,
 HUG, Genève Tél. 022 372 9936

DEMANDE D'ANALYSES ET TRANSPORT

Institut Central des Hôpitaux Valaisans (ICHV)
 Tel.: 0848 603 603