

Séverine Crettol<sup>1</sup>, Chin B Eap<sup>1,2</sup>

# Cytochromes P450: génotypage et/ou phénotypage pour l'individualisation du traitement médicamenteux

**La réponse aux traitements médicamenteux est affectée par de nombreux facteurs environnementaux et génétiques, dont une part importante est causée par les polymorphismes des cytochromes P450 (CYP). Ces derniers sont responsables, principalement au niveau du foie, du métabolisme de nombreux médicaments. Pour certains CYP, notamment les CYP2D6 et CYP2C19, des phénotypes de mauvais métaboliseurs et de métaboliseurs ultrarapides ont été décrits avec une influence sur la toxicité et/ou la réponse thérapeutique induites par certains médicaments tels que la codéine, le tramadol, le tamoxifène et le clopidogrel. Quelques exemples parmi les plus significatifs sont décrits ici, démontrant que le génotypage et/ou phénotypage des différents CYPs permet d'individualiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse par sélection du principe actif et des doses les plus appropriés.**

Lors de l'administration d'une dose standard de médicament, un certain nombre de patients vont présenter des effets indésirables alors que d'autres ne vont pas répondre à leur traitement. La réponse à un traitement médicamenteux est affectée par de nombreux facteurs environnementaux, tels que les comédications, les comorbidités, l'âge, l'alimentation et le tabagisme, ainsi que par des facteurs génétiques. La pharmacogénétique s'intéresse à l'influence du profil génétique sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux afin de contribuer à l'individualisation et l'optimisation du traitement médicamenteux. Une part

importante de la variabilité d'origine génétique est associée à la superfamille des cytochromes P450 (CYP) qui sont responsables, principalement au niveau du foie, du métabolisme de nombreuses substances endogènes et exogènes. Les isoformes principaux de la famille des CYPs impliqués dans le métabolisme des médicaments com-

prennent le CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E et CYP3A. Selon l'isoforme, les phénotypes peuvent être déterminés par génotypage (analyse des mutations responsables de la différence d'activité) et/ou par phénotypage (administration d'un médicament test et mesure dans le sang ou l'urine du médicament et/ou du métabolite). Ainsi, les phénotypes CYP2D6 et CYP2C19 peuvent être déterminés par génotypage ou phénotypage, alors que seule le phénotypage permet actuellement d'avoir une bonne mesure de l'activité du CYP1A2 et CYP3A (CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7).

copies) du gène du CYP2D6. Il est observé chez 30% des Ethiopiens, 10% des Européens du sud, 1–2% des Européens du nord et n'a pas été observé chez les Asiatiques [1].

## **CYP2D6 PMs n'obtiennent que peu de bénéfice**

La codéine est une prodrogue transformée par le CYP2D6 en morphine, qui est pharmacologiquement active comme analgésique. Les patients CYP2D6 PMs n'obtiennent que peu de bénéfice avec certains antalgiques d'un traitement analgésique à base de codéine alors les patients UM présentent des taux de morphine augmentés. La Food and Drug Administration (FDA) a émis une alerte en 2007 suite à la mort d'un nourrisson allaité par sa mère CYP2D6 UM qui avait pris de la codéine. Un modèle statistique récent combinant différents génotypes maternels a permis d'associer les génotypes du CYP2D6 et de la P-glycoprotéine (un transporteur membranaire) avec les cas de dépression respiratoire de nouveau-nés allaités par une mère prenant de la codéine [3]. De plus, de récentes recommandations ont été publiées concernant le traitement de codéine en fonction du génotype du CYP2D6, cette dernière étant déconseillée chez les UM et les PMs [4]. Le tramadol est un autre analgésique central qui est activé par le CYP2D6. Des études récentes ont montré une formation plus importante du métabolite actif chez les patients EMs comparés aux PMs et IMs [5], un taux

## **Différences ethniques**

Le CYP2D6 est impliqué dans le métabolisme d'environ 20–25% des médicaments les plus communément prescrits, notamment de nombreux antipsychotiques, antidépresseurs, antiarrhythmiques et bêta-bloquants, ainsi que le tamoxifène, la codéine et le tramadol [1]. Le gène du CYP2D6 comprend de nombreux polymorphismes génétiques qui affectent son activité, avec plus de 100 allèles décrits [2]. Le phénotype CYP2D6 de mauvais métaboliseur (poor metaboliser, PM), causé par la présence d'allèles codants pour une protéine inactive, est observé chez 5–10% des Caucasiens et seulement chez <1% des Asiatiques et Africains. Le phénotype de métaboliseur intermédiaire (IM) est présent chez 10–15% des Caucasiens. A l'opposé, le phénotype de métaboliseur ultrarapide (UM) est causé par une duplication (de 2–13

## **Le génotypage et/ou phénotypage des différents CYPs permet d'individualiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse ...**

importante de la variabilité d'origine génétique est associée à la superfamille des cytochromes P450 (CYP) qui sont responsables, principalement au niveau du foie, du métabolisme de nombreuses substances endogènes et exogènes. Les isoformes principaux de la famille des CYPs impliqués dans le métabolisme des médicaments com-

1 PhD Séverine Crettol, Prof Chin Bin Eap, Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique, Centre des neurosciences psychiatriques, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne

2 Prof Chin Bin Eap, Ecole de Pharmacie, Département des Sciences Pharmaceutiques, Université de Genève et Université de Lausanne

## Cytochrome P450: Bestimmung des Geno- und/oder Phänotyps zur Personalisierung der me- dikamentösen Behandlung

Das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung wird von zahlreichen Umwelt- und genetischen Faktoren beeinflusst, von denen wiederum ein Grossteil durch Polymorphismen des Cytochroms P450 (CYP) bedingt ist. Letzteres ist für den Metabolismus zahlreicher Medikamente, hauptsächlich in der Leber, verantwortlich. Für einige CYP-Typen, unter anderem CYP2D6 und CYP2C19, wurden Phänotypen von langsamen und ultraschnellen Metabolisierern beschrieben, welche Einfluss auf die Toxizität von bestimmten und/oder das therapeutische Ansprechen auf bestimmte Medikamente wie Codein, Tramadol, Tamoxifen und Clopidogrel haben. Nachfolgend werden einige der bedeutsamsten Beispiele vorgestellt, die aufzeigen, dass durch eine Bestimmung des Geno- und/oder Phänotyps der unterschiedlichen CYP und die dadurch mögliche Wahl des Wirkstoffs und der am besten geeigneten Dosis eine personalisierte und bessere medikamentöse Behandlung ermöglicht wird.

de non-réponse 4× plus élevé chez les PMs [5], une incidence d'effets indésirables supérieure ainsi qu'un cas de cardiotoxicité chez les UM [6,7]. Des recommandations ont également été publiées concernant l'adaptation de la dose de tramadol en fonction du génotype CYP2D6, cette dernière étant également déconseillée chez les patients PMs et UM [8].

### Alternative pour les patients CYP2D6 PMs

Le tamoxifen, utilisé comme traitement adjuvant du cancer du sein, est également une prodrogue transformée par le CYP2D6 en métabolites actifs, le 4-hydroxytamoxifen et surtout l'endoxifen. Plusieurs études cliniques ont montré une réponse clinique défavorable chez les patients PMs et IMs, alors que d'autres études n'ont pas observé de différence [9]. Ces divergences sont possiblement dues à la taille des échantillons, au nombre d'allèles du

CYP2D6 analysés et à la matrice d'ADN utilisée, ainsi qu'à la présence possible de comédications inhibitrices du CYP2D6 et de non-compliance [9]. Parmi les cinq grandes études récentes, deux sont critiquées sur leur méthodologie et les trois autres ont montré un effet significatif du génotype du CYP2D6 sur la réponse clinique au tamoxifen, les patients dont l'activité du CYP2D6 était diminuée (patients IMs et PMs) ont présenté une augmentation du risque de récurrence [9]. L'existence d'autres traitements médicamenteux, tels que les inhibiteurs de l'aromatase, offre une alternative pour les patients CYP2D6 PMs, afin de diminuer les risques associés à une non-réponse au tamoxifen [8].

Des ajustements de dose en fonction du génotype ou phénotype CYP2D6 ont été recommandés pour certains antipsychotiques et antidépresseurs [10]. Une étude a également montré que les patients CYP2D6 PMs étaient surreprésentés dans le groupe des patients présentant des effets secondaires sous antidépresseurs alors que les patients UM étaient surreprésentés dans le groupe des non-répondeurs [11].

Parmi les autres cytochromes P450, le CYP2C19 est également polymorphe, avec actuellement 28 allèles décrits [2]. Le phénotype CYP2C19 de PM est observé chez 2–5% des Caucasiens et 15% des Asiatiques [12]. Le CYP2C19 est responsable de la bio-activation du clopidogrel, une prodrogue utilisée comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. De nombreuses études et méta-analyses ont montré une diminution de la concentration du métabolite actif ainsi qu'une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de thrombose de stent chez les patients PMs et IMs du CYP2C19 [12]. Le Compendium Suisse des Médicaments ainsi que la FDA mettent actuellement en garde les prescripteurs du risque de réduction de la réponse au clopidogrel associée au génotype PMs du CYP2C19.

### Une fois dans la vie

En conclusion, le génotypage et/ou phénotypage des différents CYPs permet d'individualiser et d'améliorer la prescription médicamenteuse par sélection du principe actif le plus appro-

prié et adaptation de sa dose. Il est utile de rappeler que le génotypage n'est effectué qu'une fois dans la vie. Le suivi des patients est ensuite souvent utilement complété par le monitoring thérapeutique des concentrations plasmatiques des médicaments concernés, afin de maintenir les taux plasmatiques dans la fenêtre thérapeutique.

Correspondance:  
Chin.Eap@chuv.ch

### Références

- 1 Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; **5**:6–13.
- 2 Human cytochrome P-450 allele nomenclature. [www.cypalleles.ki.se](http://www.cypalleles.ki.se); accessed 19.12.2012.
- 3 Sistonen J, Madadi P, Ross CJ, Yazdanpanah M, Lee JW, Landsmeer ML et al. Prediction of codeine toxicity in infants and their mothers using a novel combination of maternal genetic markers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; **91**:692–699.
- 4 Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; **91**:321–326.
- 5 Stamer UM, Musshoff F, Kobilya M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; **82**:41–47.
- 6 Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmoller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; **28**:78–83.
- 7 Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; **67**:855–858.
- 8 Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; **89**:662–673.
- 9 Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J.* 2012, DOI: 10.1038/tpj.2012.45
- 10 Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004; **9**:442–473.
- 11 Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and non-response during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; **75**:386–393.
- 12 Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot JS, Johnson JA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; **90**:328–332.