

Cytochromes P450 et pharmacogénétique

■ Auteur

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud,
Spécialiste FAMH en génétique médicale

■ Introduction

La réponse individuelle aux traitements médicamenteux est variable en fonction des taux plasmatiques qui peuvent s'étendre de 1-1000 selon l'absorption/excrétion, les interactions médicamenteuses, l'âge, le sexe ou la grossesse. Seulement 30-60% des patients répondent aux anti-dépresseurs, antipsychotiques, bêtabloquants, ou aux statines. Jusqu'à 30% des patients de plus de 70 ans sont hospitalisés suite aux effets secondaires. La pharmacogénétique, responsable dans 20-95% de ces variations étudie l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux dont, entre autres, la différence d'activité des enzymes de la famille des cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des médicaments.

■ Cytochrome P450 et métabolisme des médicaments

Les cytochromes P450 (58 différents gènes connus), produits majoritairement dans le foie, sont des enzymes oxydatifs, principaux responsables du métabolisme des composés endogènes (stéroïdes, acides biliaires, acides gras, etc.) et exogènes (produits chimiques et pharmaceutiques). Les enzymes de la famille 1 à 3 (abrégiés CYP1A1, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, etc.) sont particulièrement actifs dans la détoxification de produits de synthèse chimique. Leurs propriétés sont aussi utilisées pour l'activation des promédicaments. Par exemple, la codéine, alcaloïde inactif, nécessite une biotransformation en morphine par le CYP2D6. Ou encore l'activation du Clopidogrel, un anti-agrégant plaquettaire qui, si l'activité du CYP450 est trop rapide, on assiste à une élévation du risque de saignement. Selon le polymorphisme de CYP 450 on distingue des individus à métabolisme ultra-rapide, normal, intermédiaire ou lent. Cette distinction ouvre la voie aux traitements personnalisés.

■ Tableau : Cyp450 importants en clinique

Le phénotype reflète l'expression des gènes CYP2C9, 2C19 et 2D6 et par conséquent le métabolisme des médicaments

Phénotype	Conséquences
Ultrapapide	Augmente le risque de saignement et le risque cardiovasculaire sous Clopidogrel
	Réponse diminuée aux antidépresseurs, Intoxication avec Codéine, Tramadol
Normal	Réponses normales
Intermédiaire	Réponse diminuée à Tamoxifen ou analgésiques
Lent	Réponse diminuée au Tamoxifen ou aux analgésiques, à l'Acénocoumarol et dérivés : saignements

■ Cancer du sein et CYP2D6

En tant que modulateur sélectif du récepteur aux œstrogènes, le tamoxifen est utilisé depuis plus de trente ans pour traiter, entre autres, les cancers du sein métastatiques et, plus récemment, pour prévenir une récurrence. Il est en effet associé à une réduction de 50% de l'incidence des cancers du sein controlatéraux y compris chez les femmes porteuses de mutations sur les gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2. Pour être actif, le tamoxifen doit être biotransformé par le CYP2D6 en un puissant antioestrogène, l'endoxifen. Cependant, des mutations sur le gène CYP2D6 peuvent résulter en une diminution, voire une absence de l'activité enzymatique du CYP2D6. Cette enzyme peut voir son activité fortement diminuée par des substances utilisées pour traiter les "hot flashes" ou les conditions psychiatriques de patientes atteintes de cancer. Le CYP2D6 n'est pas la seule enzyme impliquée dans l'activation et la métabolisation du tamoxifen et de ses métabolites, mais reste l'enzyme principale.

■ Autres marqueurs utiles

Prescrire le bon médicament à la bonne dose au bon moment au bon patient est l'objectif de tous les médecins. Les compagnies pharmaceutiques ont compris le message et préfèrent, aujourd'hui, mettre sur le marché des médicaments destinés à une population bien ciblée plutôt que de couvrir 60-80% d'une population non-différenciée. La thérapie personnalisée du cancer est reconnue et recommandée tant par la Food and Drug Administration américaine (FDA) que par les autorités européennes. Quelques exemples : la détermination de l'état d'amplification ou des mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui entraînent une résistance au traitement d'un cancer du sein avec des anticorps monoclonaux; des mutations sur les gènes KRAS et BRAF qui nécessitent une adaptation du traitement des cancers colorectaux ou encore un polymorphisme sur le gène UGT1A1 susceptible de d'entraîner une hépatotoxicité sévère lors d'un traitement avec l'Irinotecan, permet un dosage personnalisé. Un test-compagnon pourrait même voir le jour prochainement pour l'aspirine. En effet, de plus en plus de personnes sont intolérantes à l'acide acétylsalicylique.

Les laboratoires Unilabs sont en mesure de vous fournir une aide précieuse dans le domaine de la médecine personnalisée et de la pharmacogénétique. Nos médecins et nos scientifiques vous conseillent dans le choix des analyses et vous délivrent des rapports simples et utiles dans votre pratique quotidienne.

■ Références

Sur demande

■ Informations

Dr ès sc. Pierre-Alain Menoud
Spécialiste FAMH en génétique médicale

021 321 40 36

■ Rédaction

Pr em Raymond Auckenthaler, Directeur médical