

METABOLISME ET PHARMACOGENETIQUE

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence des **facteurs génétiques** sur les **effets des médicaments** (bénéfiques ou néfastes)

Effets : pharmacologiques, secondaires, toxiques

Réponses : répondeurs / non répondeurs.

Ca concerne les **Enzymes de Transport** et de **Métabolisme des Médicaments**. Ca consiste en l'entrée des médicaments dans l'organisme, leur élimination, leurs effets, leur toxicité.

L'efficacité et la toxicité des médicaments dépendent de leur métabolisme. (Quantité et qualité des ETMM dont l'expression est très variable et dépend de facteurs génétiques, environnementaux, physiopathologiques).

POLYMORPHISMES GENETIQUES

On parle de polymorphisme génétique quand on a deux phénotypes reproductibles au moins.

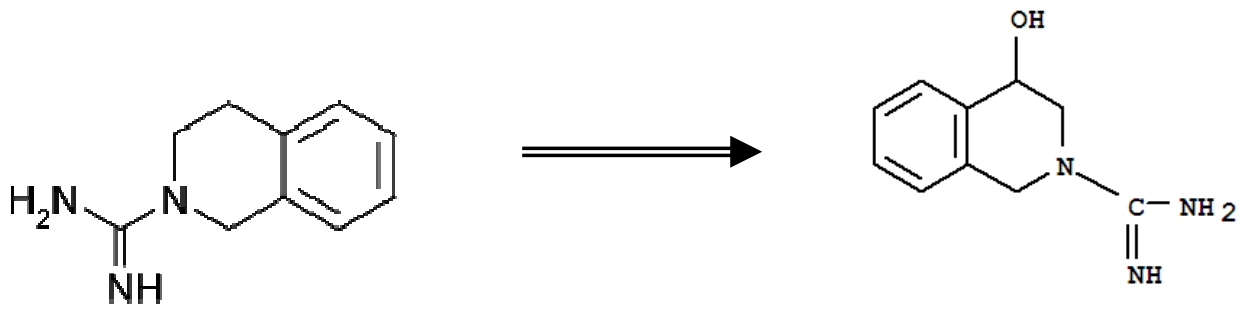
- Métaboliseurs rapides, (intermédiaires, ultra-rapides), lents.

Phénotype le moins fréquent : fréquence entre 1 et 50%

Origine génétique : ADN, analyse de familles.

La variabilité est aussi due à d'autres facteurs.

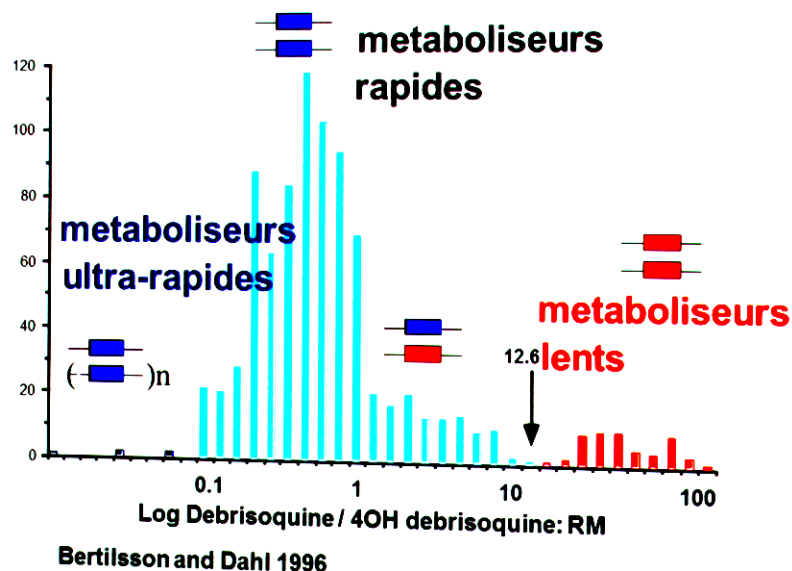
PHARMACOGENETIQUE : SUBSTRATS



On a voulu savoir quelle était la vitesse métabolique de la molécule de débrisoquine = en combien de temps on la transforme en 4-OH-débrisoquine. On a donc compté les individus en fonction de leurs vitesses métaboliques par rapport à cette molécule.

On pensait trouver une courbe de gauss et en fait on a découvert au moins deux histogrammes :

- **En bleu** : métaboliseurs rapides
- **En rouge** : métaboliseurs lents



Donc deux sous populations distinctes avec un ventre mou (les métaboliseurs intermédiaires). Ça correspond au fait qu'on a des allèles différents. (Les rectangles bleu et rouge représentent schématiquement des allèles.)

On a aussi découvert des métaboliseurs ultra rapides.

DEFICIT GENETIQUES EN ENZYMES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS.

CYP 1A1(induction ~ 10%)	GSTM1* (50%)
CYP1B1 (%)	GSTT1 (10-20%)
CYP 2A6* (5%)	GSTP1 (10%)
CYP 2C9 (3%)	UGT1A1 (5-10%)
CYP 2C18 (?)	UGT1A7
CYP 2C19 (5-20%)	NAT1
CYP 2D6* (5-7%)	NAT2 (50%)
CYP 2E1(>1%)	EH (<5%)
CYP3A4/5 (?)	TPMT(<1%)
DPD (<<1 %)	Mdr1 (25%)

On a des enzymes déficientes avec des pourcentages jusqu'à 20% de déficience,

INTERET DE LA PHARMACOGENETIQUE

Les variations du métabolisme et de transport ont des conséquences :

- Sur la pharmacocinétique
- Sur la pharmacodynamique
- Potentiellement délétères (toxiques)

Le rôle du métabolisme / transport est important quand :

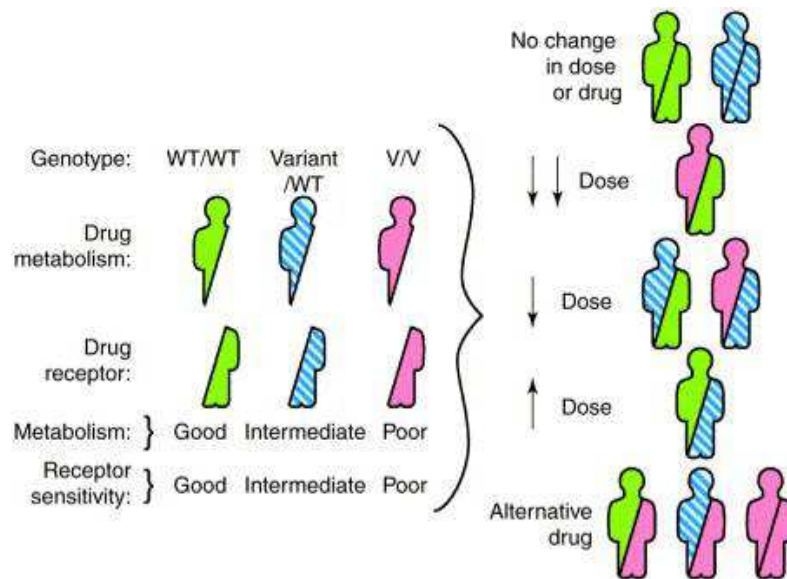
- La fenêtre thérapeutique est étroite
- L'efficacité est difficile à évaluer rapidement.

Il est possible de prédire la capacité métabolique d'un individu :

- **Génotypage**
 - o Génotype : facile, permanent, pas quantifiable, pas activité réelle.
- **Phénotypage.**
 - o Phénotype : activité réelle, quantifiable, mise en œuvre plus difficile, variations (xénobiotiques, pathologies) **pas permanent**. Phénotype valable au temps T, et va pouvoir varier dans les mois / années...

Environ 30% des génotypes permettent d'évaluer facilement le phénotype, mais c'est pas la majorité.

INTERET DE LA COMBINAISON PK / PD.



EXEMPLES DE POLYMORPHISMES GENETIQUES

Modifiant les paramètres pharmacocinétiques :

- Anomalies de la résorption
- Polymorphisme des enzymes de métabolisation +++
 - o **Phase I** (modification des groupements fonctionnels, métabolisme oxydatif)
 - Cytochromes P450 +++
 - Alcool et aldéhyde déshydrogénases
 - o **Phase II** (conjugaison)
 - Uridine 5'-diphosphateglucuronosyl transférase ???

Modifiant des caractéristiques pharmacodynamiques

- Beaucoup moins d'exemples, mais en développement rapide.
 - o **Cible = Enzyme**
 - Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (crise hémolytique)
 - Déficit en pseudo cholinestérases (prolonge l'effet des curarisants)
 - Enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs
 - o **Cible = récepteur**
 - Récepteur à la ryanodine et hyperthermie maligne après anesthésie.
 - Polymorphisme du récepteur β_2 et réponse aux β bloquants.
 - Polymorphisme du transporteur de la sérotonine...

Les exemples sont là à titre d'illustration.

CYTOCHROME P450 CYP2D6

Forte expression hépatique

Chromosome 22

Substrats CYP2D6 :

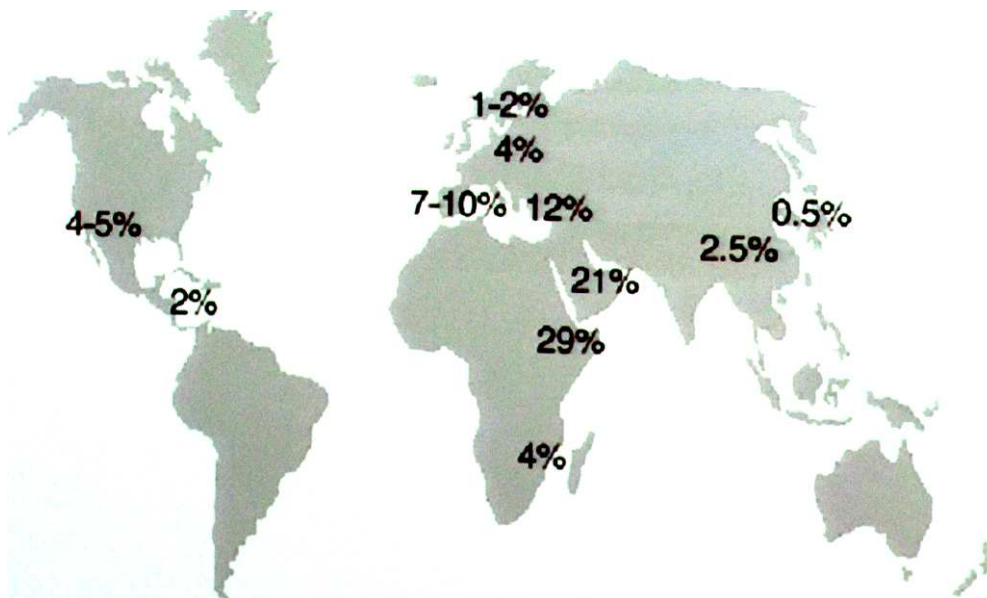
- amitrypyline, clozapine, halopéridol, propranolol, amiodarone, flécanide
- antiarythmiques, antipsychotiques, β bloquants, antidépresseurs, analgésiques...

Fortement polymorphe, 124 allèles identifiés.

Métaboliseurs 2D6 lents dans différentes populations :

- Caucasiens : 8 %
- Japonais : 0,5 %
- Chinois : 0,7 %
- US blacks : 6,1 %

Fréquence des individus avec des copies multiples de 2D6



Thiopurine Méthyl-Transférase (TPMT) : Métabolisme de l'Azathioprine

