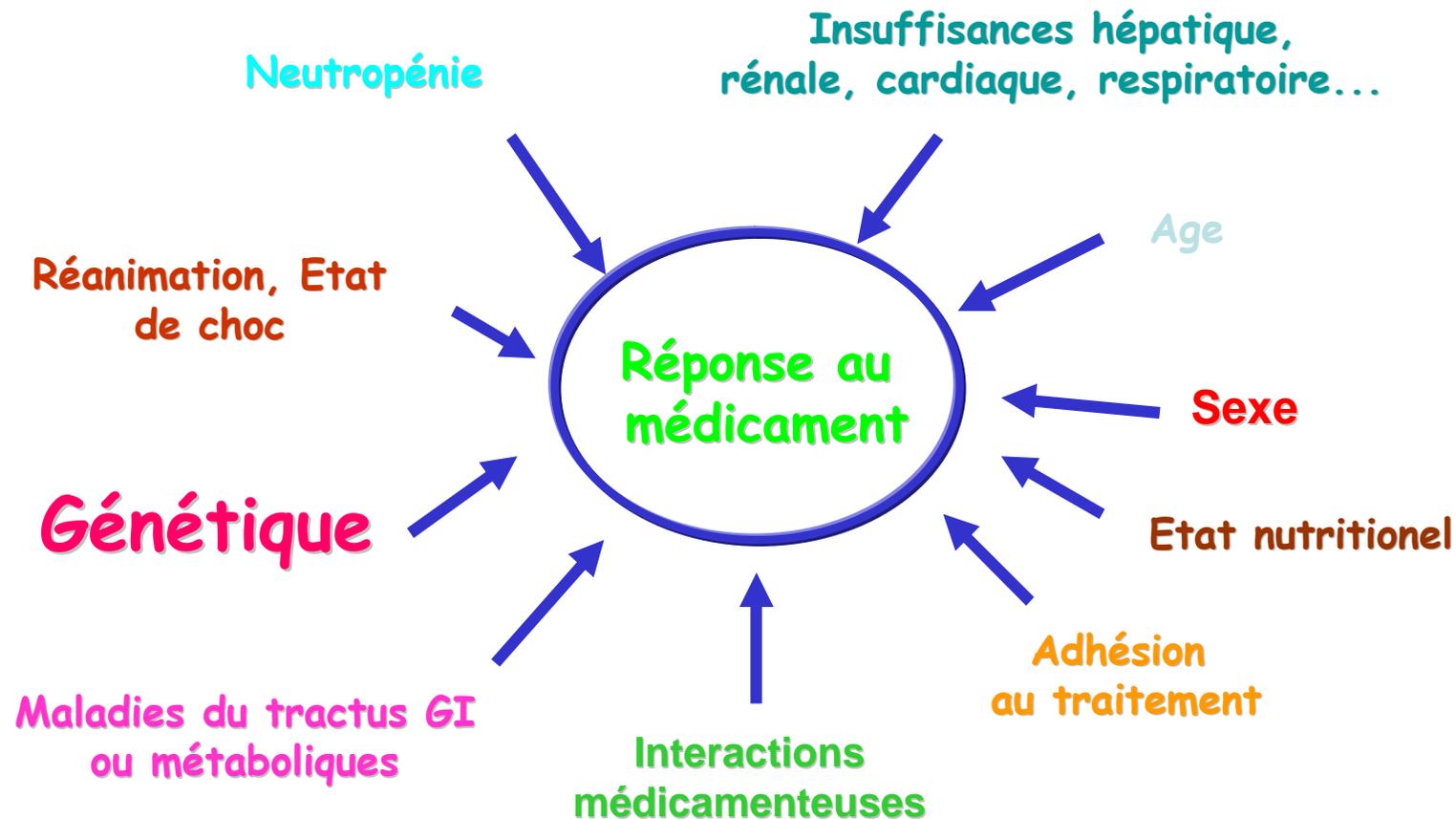


# Variabilité de la réponse pharmacologique (efficacité, toxicité)



# Définitions

**Pharmacogénétique** : étude de l'influence du polymorphisme génétique au niveau d'un gène spécifique sur la réponse au traitement. C'est un élément important de la variabilité interindividuelle de cette réponse.

Les gènes qui codent pour les protéines impliquées dans la pharmacocinétique des médicaments peuvent présenter des anomalies de séquence :

- des mutations ponctuelles (SNP = single nucleotide polymorphism),
- des délétions partielles ou totales,
- des duplications, insertions ou amplification de gènes.



versions alléliques d'un même gène : génotype



variation d'expression et/ou d'activité des protéines formées

## Deux approches possibles

### Pharmacogénétique: Approche « gènes candidats »

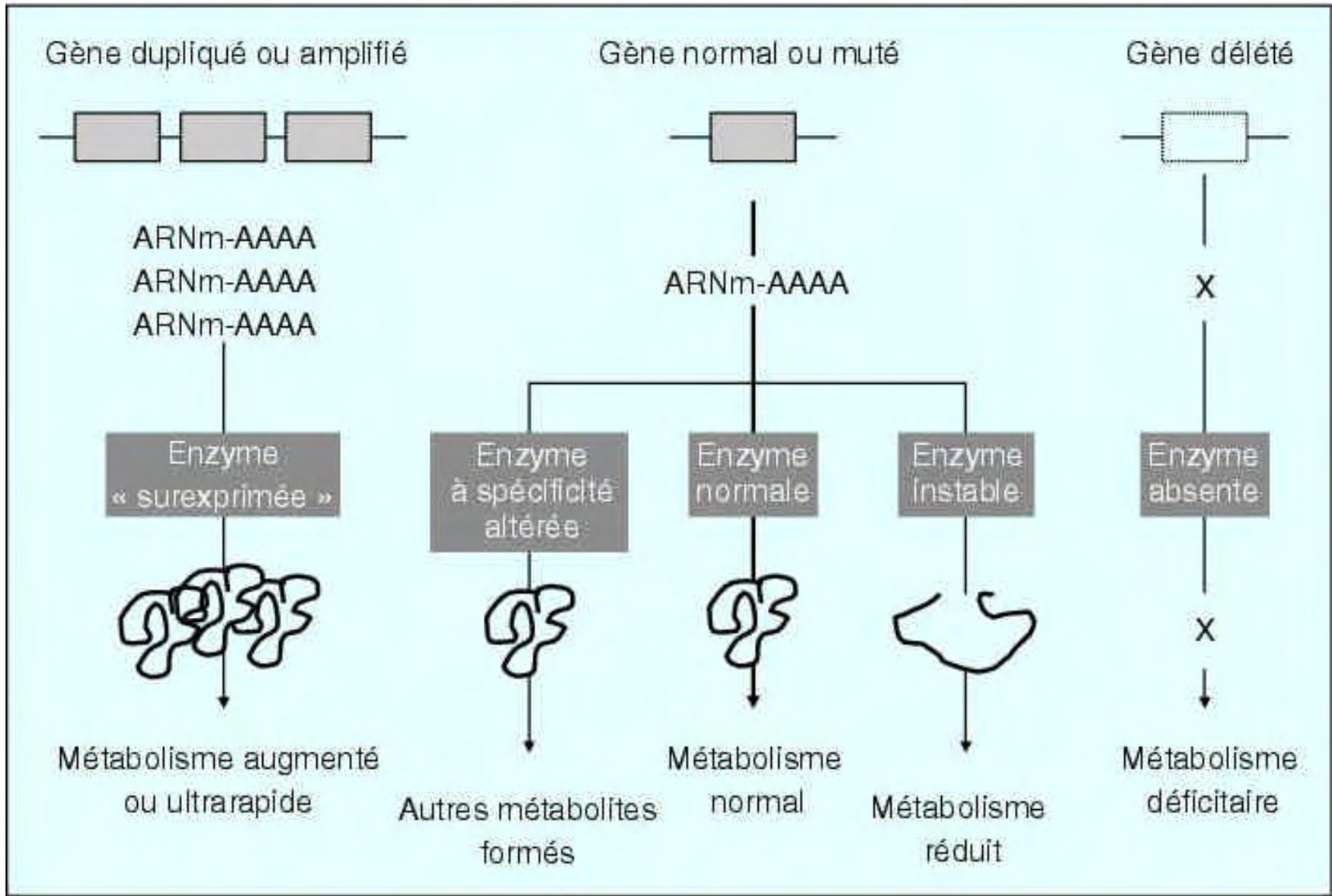
Utilisée afin d'établir un lien direct entre le variant génétique et la réponse aux médicaments

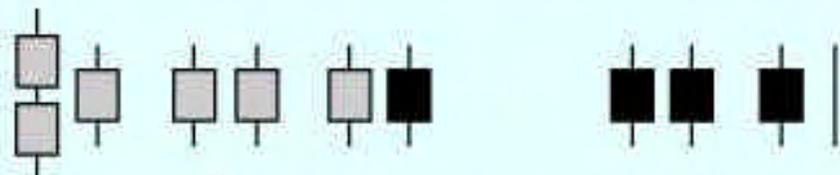
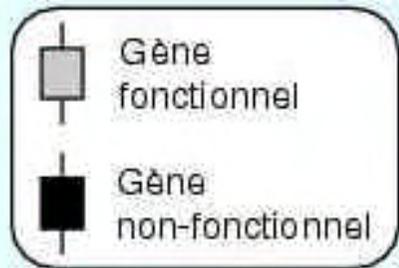
Nécessite des connaissances préalables sur le gène candidat

# Deux approches en pharmacogénétique

Pharmacogénomique: Dépistage  
génomique (whole genome screening)

Utilisée pour trouver la région du  
génomique ayant les gènes de  
susceptibilité sans avoir une  
connaissance a priori des gènes  
potentiellement impliqués





Génotype

Protéine active

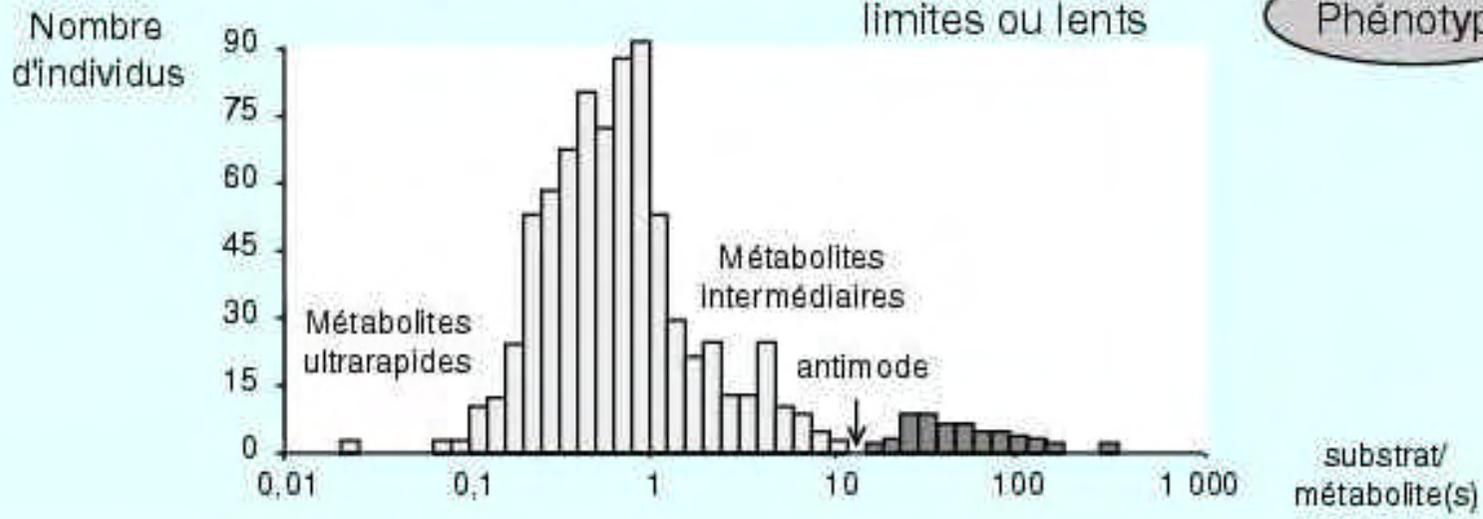
Absence de protéine

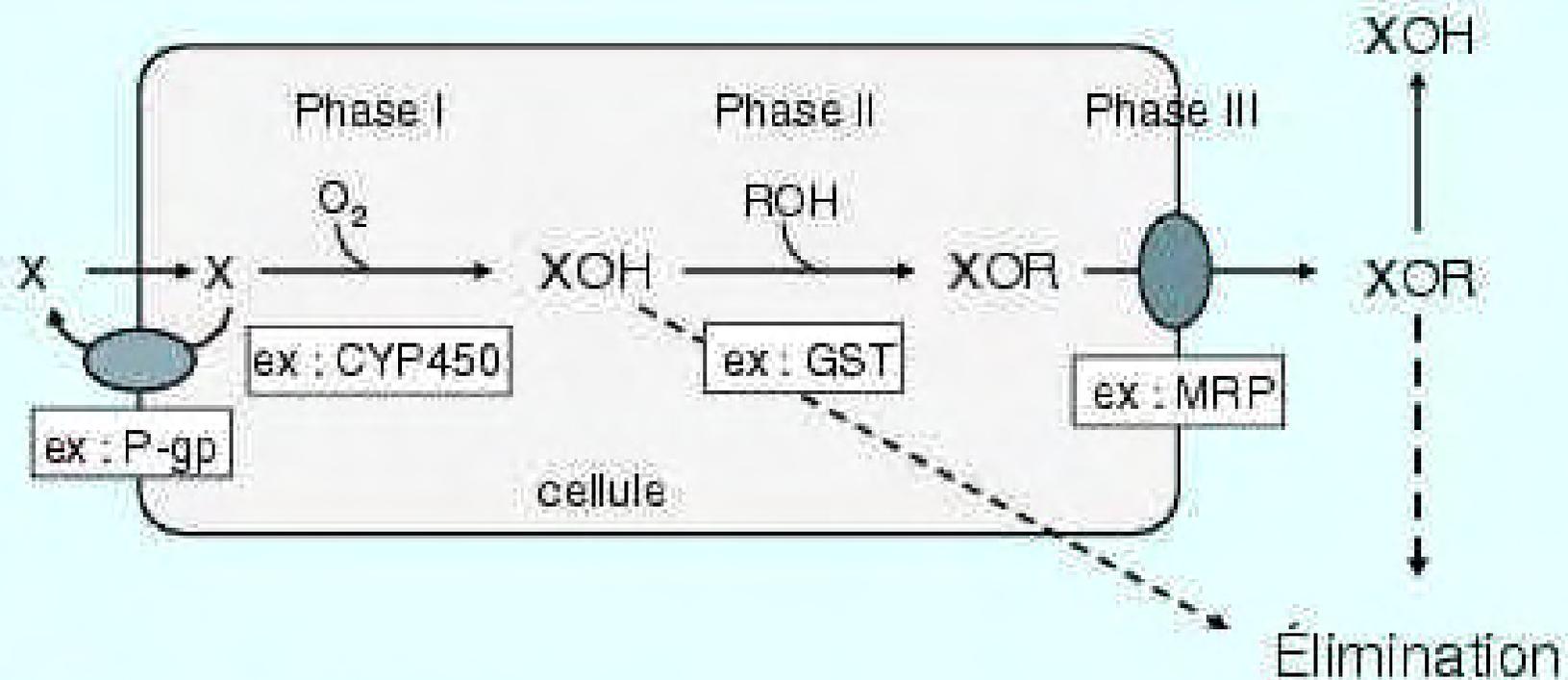
Expression

Métaboliseurs extensifs

Métaboliseurs limites ou lents

Phénotype





Phase I : fonctionnalisation

Phase II : conjugaison

Phase III : expulsion du produit parent ou des métabolites conjugués

○ : expulsion du xénobiotique sous forme inchangée ou conjuguée

# Gènes avec polymorphisme génétique et protéines concernées ayant un impact potentiel sur la pharmacotoxicologie des antirétroviraux

- Enzymes de biotransformation: CYP 3A4, CYP 2D6, UGT...

⇒ I Ps, NRTI, NNRTI

- Transporteurs biochimiques: MDRs, MRPs, OAT, OCP...

⇒ I Ps, NNRTI

- Récepteurs, marqueurs de surface, facteurs de différenciation: CCR5, CXCR4, gP 120, HLA 5701, HLA DR7, SREBP, APO C...

⇒ Anti CCR5, Abacavir, NRTI



**Efficacité, toxicité**

# Pharmacogénétique et enzymes de biotransformation des ARV

Peu d'études, nb de patients souvent insuffisant, résultats contradictoires

18 études de pharmacologie clinique :

- CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2D6, CYP 2B6
- NFV, EFV, SQV
- 8 montrent des résultats confirmés par une autre étude (CYP3A4 et NFV, CYP3A5 et NFV, CYP3A5 et EFV, CYP2C19 et NFV, CYP2C19 et EFV, CYP2B6 et EFV)
- 1 seule étude montre des effets pharmacocinétique et pharmacodynamique significatifs.

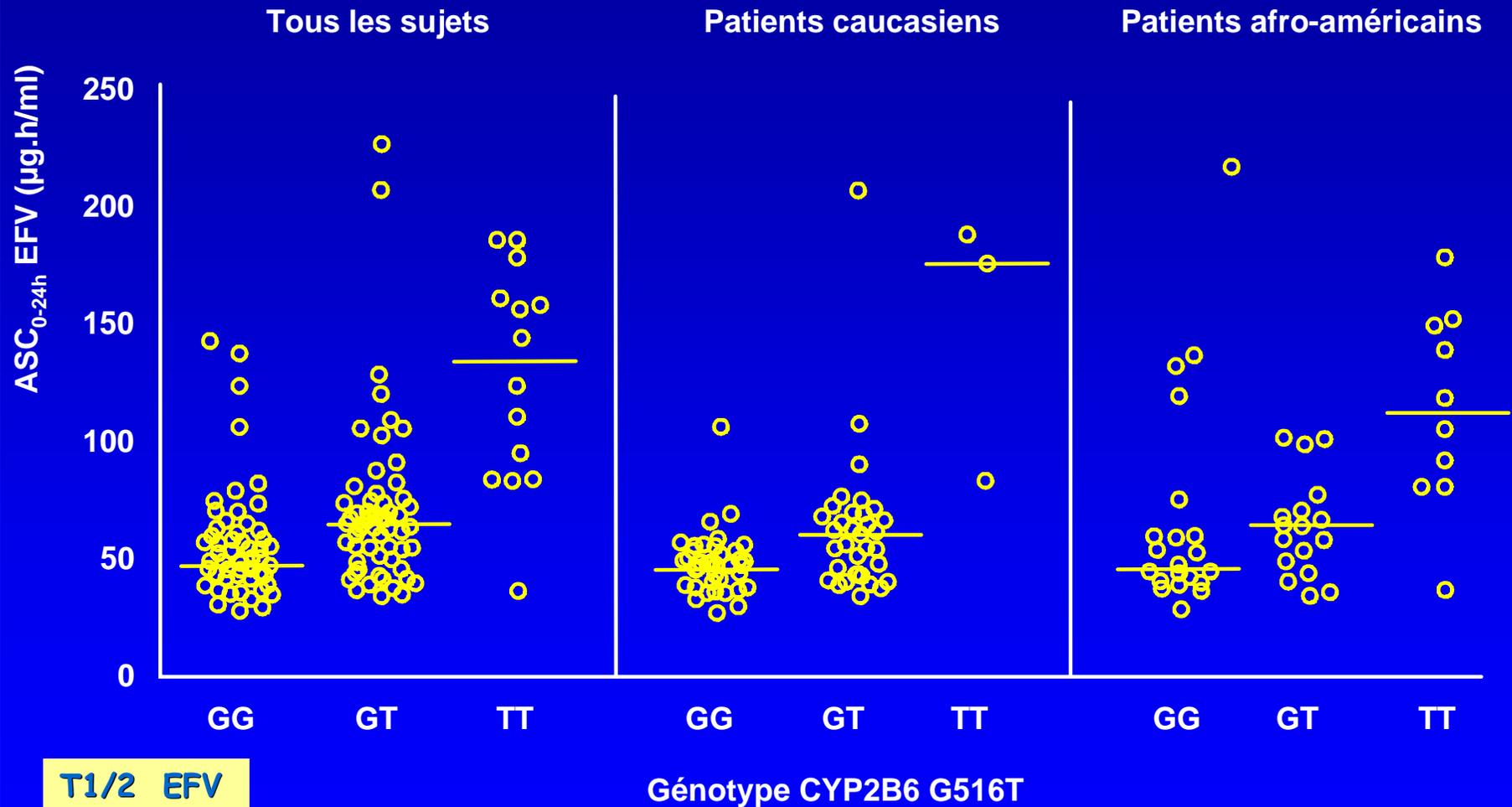
# Pharmacogénétique de l'efavirenz (EFV) et effets indésirables (ACTG 5095)

CYP 2B6 : G516T  
et C1459T

CYP3A5 :  
A6986G

CYP 3A4 : A392G

MDR1 : G2677T  
et C3435T

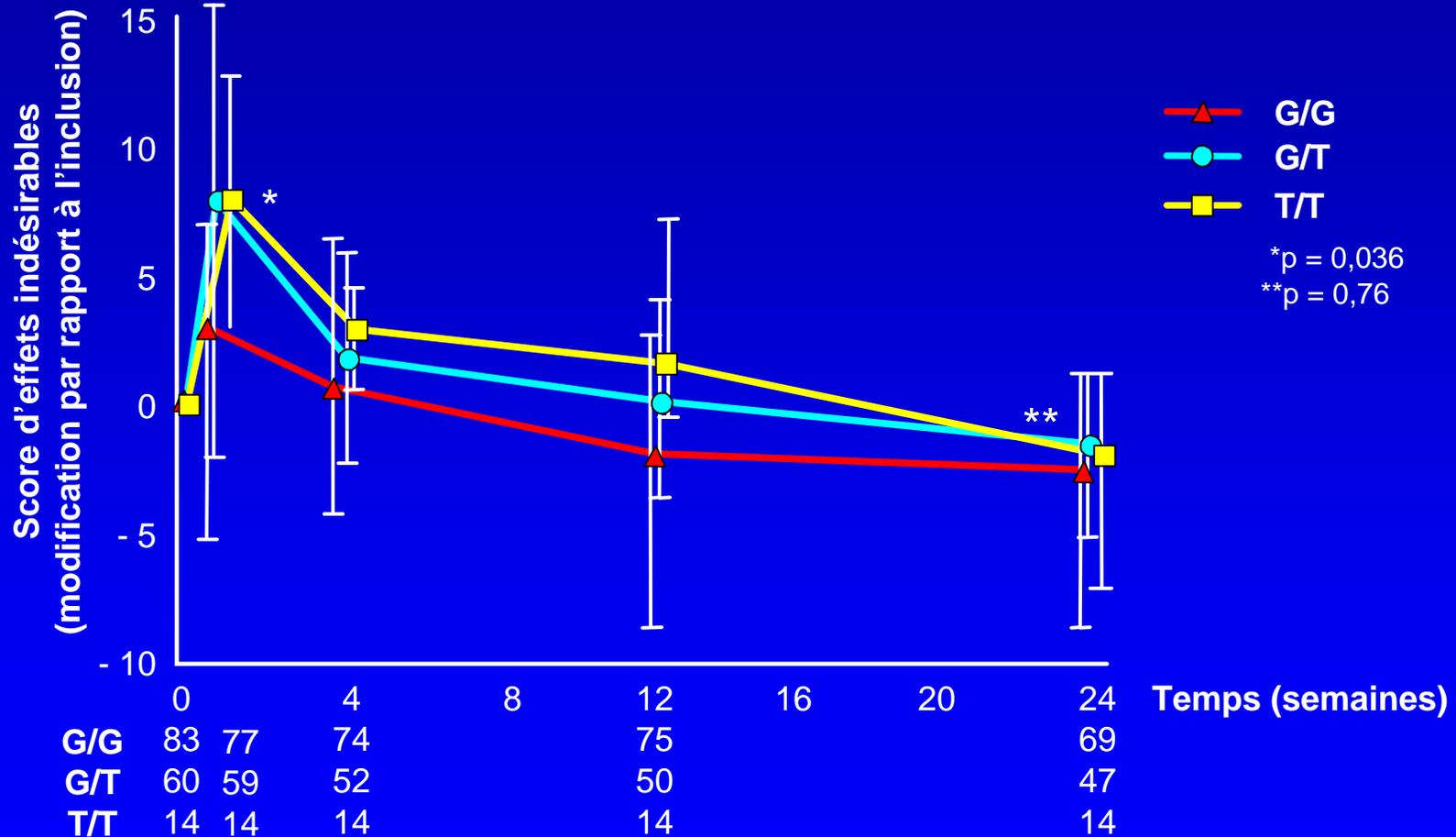


T1/2 EFV  
GG = 23 h  
GT = 28 h  
TT = 53 h

CROI 2004 - D'après D. Haas, Nashville, abstract 133, actualisé

# Pharmacogénétique de l'efavirenz (EFV) et effets indésirables (3)

## Corrélation entre CYP2B6 G516T et les effets indésirables SNC



## Pharmacogénétique et enzymes de biotransformation des ARV

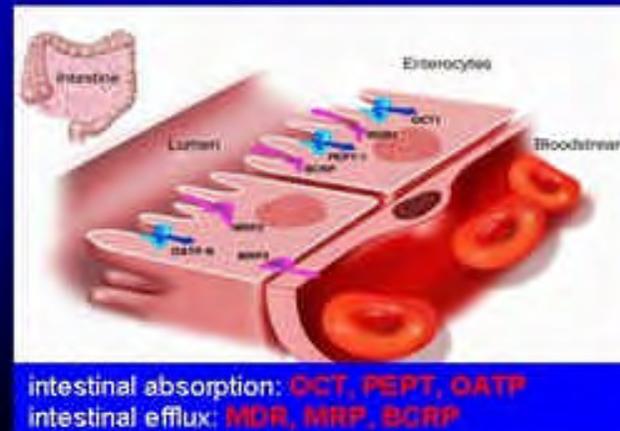
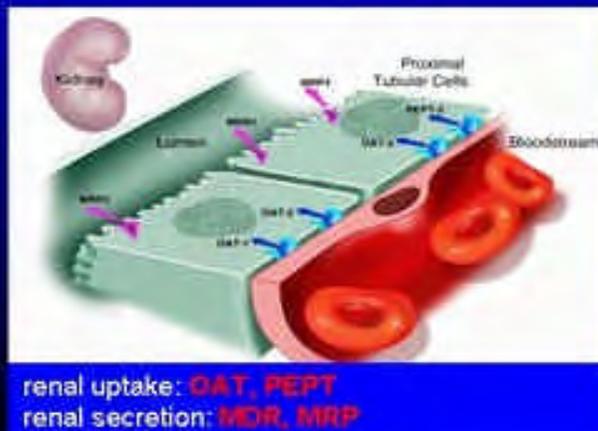
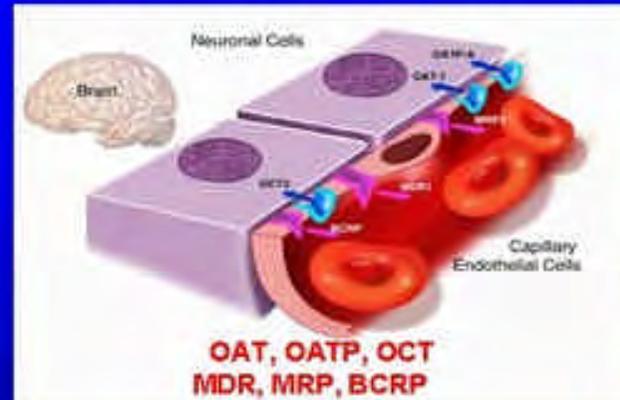
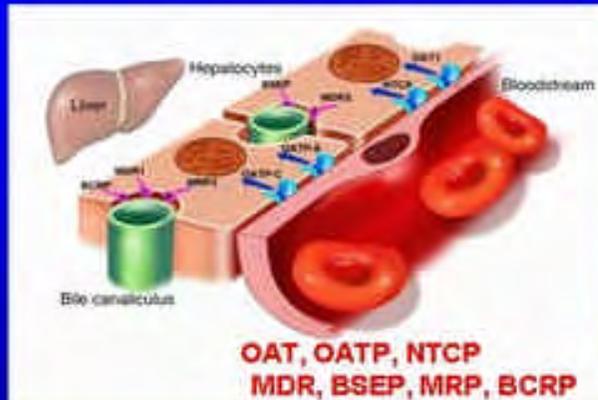
UGT1A1, enzyme de phase II, catalyse glucuronidation de la bilirubine.  
Des répétitions de TA réduisent son activité et dans la maladie de Gilbert  
Les patients sont homozygotes 7/7.

Atazanavir inhibe l'UGT1A1.

ATZ +UGT1A1 7/7  très prédictif de l'hyperbilirubinémie

# Pharmacogénétique et transporteurs

## Importance of drug transporters for drug disposition



## Drug transporters relevant to HIV therapy

transporter	localization	antiretroviral agent
OAT1	kidney	zidovudine
OAT4	kidney, placenta	zidovudine
MDR1	liver, kidney, intestine, brain, placenta, lymphocytes	protease inhibitors
MRP1	liver, kidney, intestine, placenta, brain	protease inhibitors
MRP2	enterocyte, kidney	protease inhibitors
MRP5	liver, kidney, heart	nucleosides analogs

## Pharmacogénétique transporteurs des ARV

- **MDR1 (Pgp)** : C → T à la paire de bases 3435 sur l'exon 26, dans cohorte Swiss (n = 96), EFV et NFV, CD4 + élevé chez T/T que C/T ou T/T mais pas différence sur patients indétectables. (Fellay et col, 2002).

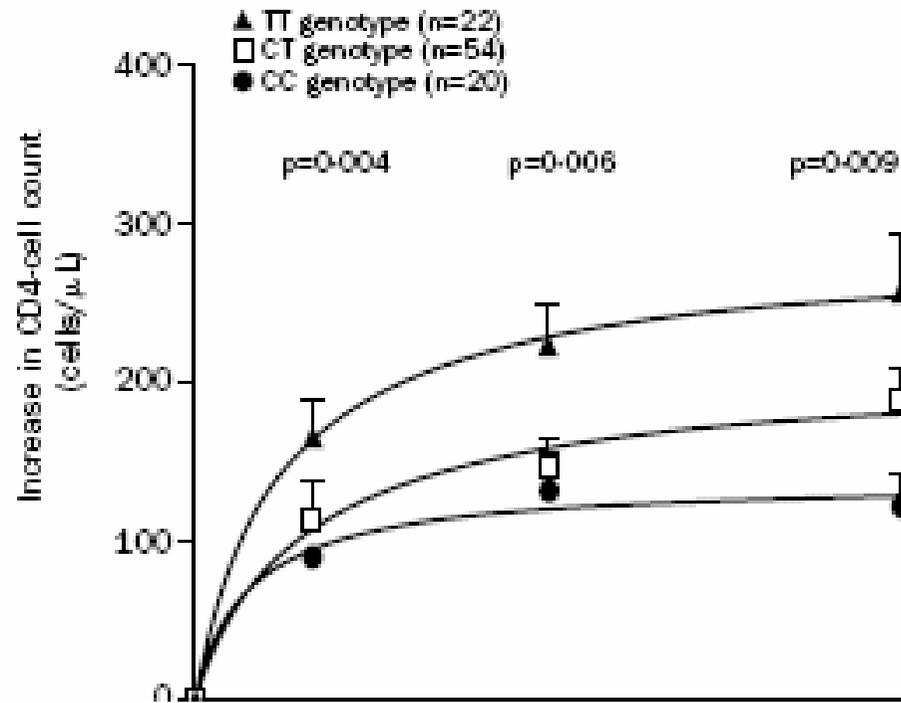
Etude italienne (n = 135) pas de corrélation entre génotype et réponse au traitement (Nasi et col, 2003).

Etude nord américaine, pas de corrélation entre MDR13435 et mutations de résistance aux IPs.

Aucune de ces études n'a montré de corrélation entre la réponse thérapeutique et d'autres polymorphismes que MDR1 3435C-T ou sur d'autres loci affectant les IPs

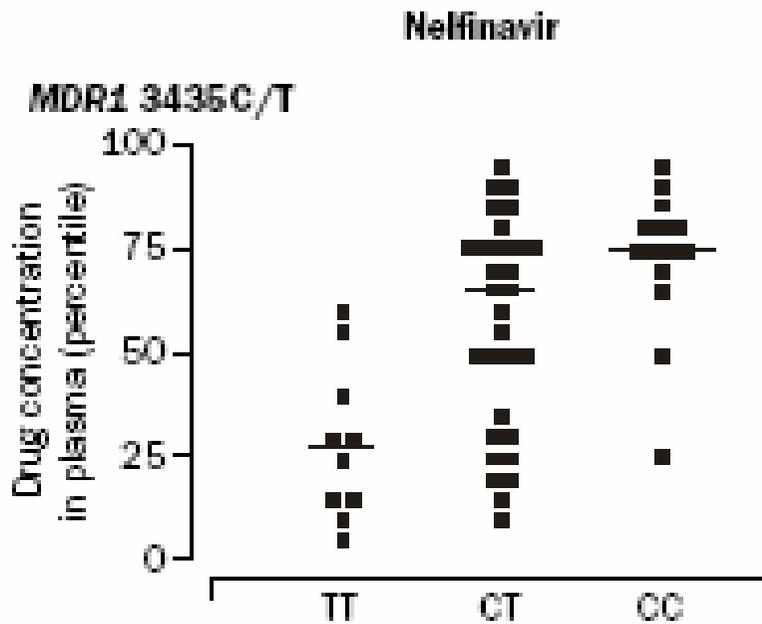
- **MRP1, MRP2**, avec EFV, NFV: RAS
- **MRP4**: sa surrexpression conduirait à des échecs aux NRTIs (AZT, 3TC, d4T (Kim, 2005)

## Polymorphisme du gène MDR1 et réponse immunologique



Nombre de CD-4  
était plus élevé  
chez les patients  
ayant le génotype  
MDR1 3435 TT que  
chez ceux ayant les  
génotypes CT et  
CC.

## Polymorphisme du gène MDR1 et concentrations plasmatiques de NFV



Association entre le génotype MDR1 3435 TT et les concentrations plasmatiques de NFV moins élevées

# Polymorphisme du gène MDR1 2677 et concentrations plasmatiques de SQV et IDV

Fig. 1

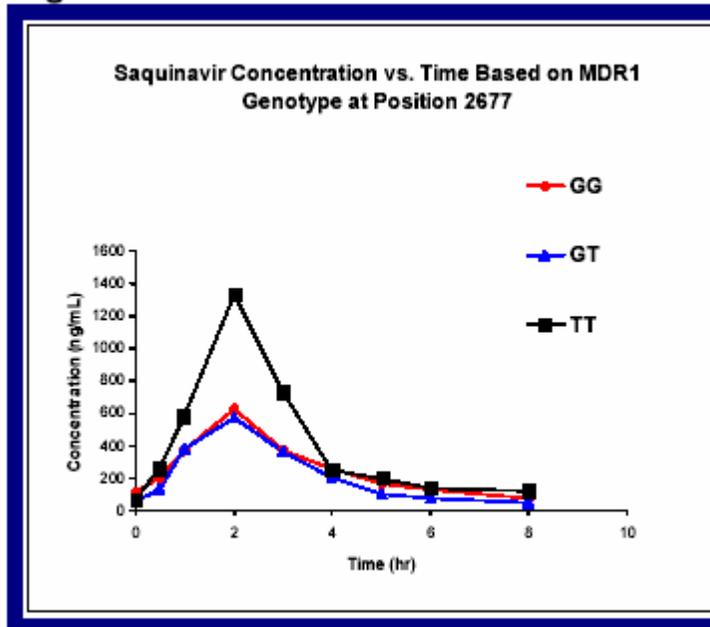
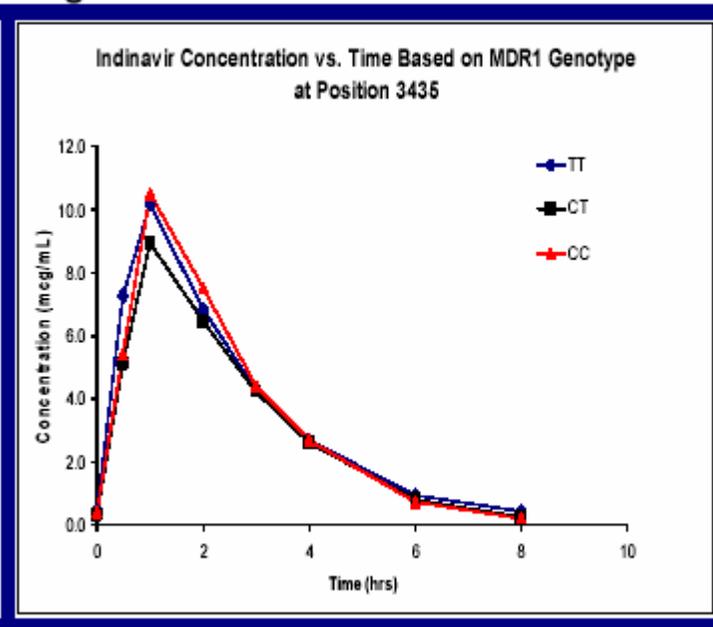
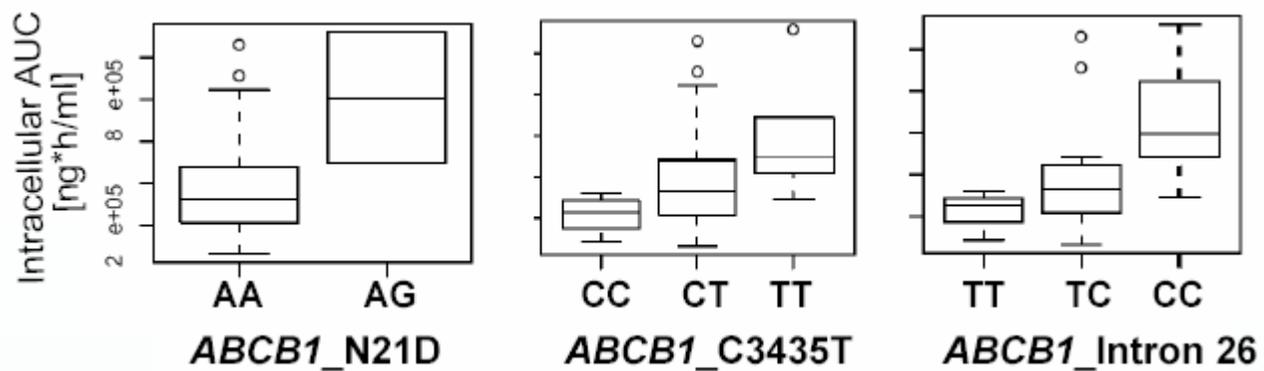


Fig. 2



Phénotypage du CYP3A (midazolam et érythromycine) non prédictifs

## Polymorphisme MRP1, MDR1 et concentrations intracellulaires de NFV



## Les marqueurs : Haplotype HLA et hypersensibilité à l'abacavir

18/200 patients HIV caucasiens (88%), traités par ABC: réaction d'hypersensibilité  
↩ 78 vs 2% surexpriment *HLA-B\*5701*. 72 vs 0% si en plus *HLA-DR7* et *HLA-DQ3*  
(Mallal et col, 2002)

*Mais,*

Etude américaine (Hetherington et col, 2002), prévalences respectives de 55 et 33% seulement.

➡ Pas de test prédictif fiable

# Cytokines, facteurs de différenciation des adipocytes et effets métaboliques des ARV

- **SREBP-1c 3322C** ont, sous IP, une augmentation médiane du cholestérol de 26.4% vs 10.6% pour 3322G ( $p < 0.03$ ) (Miserez et col, 2001).  
mais,
- Yang et col, 2003 : pas de différence pour triglycérides et cholestérol total selon le génotype.

Comparabilité des études difficile facteurs confondants (dosages non à jeun, race...)

- Premières études avec **APOC3** (482 C-T) et **APOE** (2060T-2098T) : haplotype défavorable + RTV  hyperlipidémie

# Conclusions

- ☹ L'impact de la pharmacogénétique sur la réponse à un traitement antirétroviral est désormais une approche théoriquement séduisante.
- ☹ Bien que quelques associations génotype-phénotype aient pu être mises en évidence dans certaines situations (hypersensibilité, trouble lipidiques) la majorité des données à ce jour restent incertaines et/ou contradictoires.
- ☹ Même lorsque des SNPs se traduisent par des modifications de pharmacocinétique, on n'observe RAREMENT de conséquences pharmacodynamiques significatives.
- ☹ Les échantillons insuffisants de patients, l'origine multifactorielle de la variabilité de la réponse thérapeutique, la participation de plusieurs loci (pharmacogénomique) devront être pris en compte dans le futur.