

Pharmacogénétique, addiction et opioïdes

Pharmacogenetics, addiction and opioids

L. Roche-Xavier · M. Barreau · I. Chatti · F. Libert · A. Boulamery · N. Authier

Reçu le 14 septembre 2013 ; accepté le 19 septembre 2013
© Springer-Verlag France 2013

Résumé La pharmacogénétique étudie l'effet de variants génétiques, polymorphismes ou mutations en relation avec la réponse aux médicaments. Son objectif est l'adaptation du traitement en fonction du statut génétique des patients. Cet article résume les connaissances actuelles concernant les différents facteurs génétiques qui influencent la réponse des patients aux opiacés à visée antalgique et qui peuvent être associés à un risque de développer une addiction. Il donne aussi un aperçu sur l'influence de la variabilité interindividuelle sur la réponse aux traitements de substitutions.

Mots clés Pharmacogénétique · Opioïdes · Douleur · Polymorphisme · Addiction

Abstract Pharmacogenetics studies the effect of genetic variations, polymorphism or mutations in relation to the drug response. Its aim is to enable treatments to be adapted based on the genetic status of the patient. This paper summarises the current knowledge regarding the various genetic factors that influence the response of patients to opiates used as analgesia and that can be correlated to the risk of developing

an addiction. It also provides information on the influence of inter-individual variability of the response to substitute treatments.

Keywords Pharmacogenetics · Opioids · Pain · Polymorphism · Addiction

Introduction

L'approche pharmacogénétique des liens entre addiction et douleur est complexe. En premier lieu, de nombreux traitements de la douleur appartenant à la famille des opioïdes sont susceptibles d'entraîner plus facilement une addiction chez certains patients que chez d'autres.

De même, dans le cas du traitement des addictions survenues suite à une prise d'opiacés (dans le cadre d'un usage thérapeutique ou non), les effets des traitements de substitution seront également sujets à une importante variabilité interindividuelle. Enfin, dans le domaine du traitement de certaines douleurs, certaines molécules usuellement utilisées dans le traitement de l'addiction peuvent être utilisées pour leurs propriétés antinociceptives, avec des effets très variables d'un patient à l'autre. Ces variabilités d'effets thérapeutiques peuvent être en partie expliquées par différents facteurs (physiopathologiques, environnementaux et génétiques). Nous nous intéresserons ici aux variabilités génétiques dans ces trois champs d'application (la dépendance aux opiacés, son traitement pharmacologique et l'effet antalgique des traitements de l'addiction).

Dépendance aux opiacés : une prédisposition génétique ?

Le potentiel toxicomanogène des opiacés est connu depuis le XVIII^e siècle, bien que leur utilisation soit plus ancienne. Serturner isola pour la première fois un alcaloïde pur extrait de l'opium en 1806 qu'il nomma morphine en référence à la divinité grecque [6]. Si nos neurones expriment des

L. Roche-Xavier (✉) · F. Libert · N. Authier
Inserm/UdA UMR 1107, NEURO-DOL,
pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur,
faculté de médecine, Inserm/UdA, UMR 1107,
université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France
e-mail : l_xavier@chu-clermontferrand.fr

Service de pharmacologie, centre de biologie,
CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert,
F-63000 Clermont-Ferrand, France

M. Barreau · A. Boulamery
Service de pharmacologie médicale et clinique,
CHU de Marseille, université de la Méditerranée,
Marseille, France

I. Chatti
Laboratoire de cytogénétique,
de génétique moléculaire et de biologie de la reproduction
humaine, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

récepteurs pour la morphine, c'est que celle-ci mime les effets d'une substance endogène qui agirait sur les récepteurs opioïdes. Ainsi, Hughes et Kosterlitz isolèrent en 1975 les deux premières endomorphines appelées enképhalines. Virent ensuite les dérivés de la prodynorphine et de la pro-opiomélanocortine (POMC). La mise en évidence, au niveau du système nerveux central, d'un récepteur spécifique aux opioïdes résulte d'expériences *in vitro* réalisées en 1973 par plusieurs équipes : Lars Terenius en Suède, Candace Pert, Solomon Snyder et Eric Simon aux États-Unis.

Les opiacés actuellement utilisés en thérapeutique sont classés en quatre catégories pharmacologiques. La catégorie « agonistes complets » regroupe la morphine, la méthadone, la codéine, la dihydrocodéine, le fentanyl et ses dérivés, la péthidine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le tramadol. La catégorie « agonistes partiels » comprend la buprénorphine (mu partiel et kappa antagoniste). La catégorie « agonistes-antagonistes » regroupe la nalbuphine, la nalorphine, et enfin la catégorie « antagonistes purs » comprend la naloxone et la naltrexone.

On considère aujourd'hui que les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans la vulnérabilité des sujets à débiter une consommation ou à devenir dépendants aux opioïdes. L'identification de gènes impliqués dans le métabolisme de ces molécules ou codant les récepteurs mis en jeu dans les circuits neuronaux empruntés sont autant de cibles potentielles d'étude [20].

La dépendance aux opiacés met en jeu l'activation du système dopaminergique (DA) mésolimbique de la récompense par des agonistes opioïdes des récepteurs mu et delta. Ce système DA mésolimbique comporte les structures suivantes : l'aire tegmentale ventrale (ATV, dans le mésencéphale, neurones à projections DA) et le noyau accumbens (NAcc, afférenté par l'ATV par des neurones gabaergiques) qui eux-mêmes projettent sur l'amygdale (mémoire des émotions), sur le cortex orbitofrontal (COF, modulation du comportement en fonction des expériences) et sur le cortex cingulaire antérieur (CCA, émotions). L'action des opiacés sur ce système est indirecte. Elle passe par les récepteurs mu et aboutit à l'inhibition des interneurons gabaergiques de l'ATV et des neurones gabaergiques du NAcc responsable de l'augmentation du tonus excitateur, avec une augmentation dose-dépendante de la libération de dopamine de l'ATV vers le NAcc [21]. La consommation régulière d'un produit addictif induit des modifications fonctionnelles dans ce système de la récompense correspondant aux phénomènes de neuroadaptation, responsable des rechutes.

Dépendance aux opiacés et cytochromes P450 (CYP)

Le CYP2D6 est notamment impliqué dans le métabolisme de la codéine et du tramadol. Tyndale et al. ont étudié le

rôle des allèles déficitaires CYP2D6*3 et CYP2D6*4 dans la dépendance aux opiacés consommés par voie orale. Ils ont mis en évidence une sous-représentation des CYP2D6 métaboliseurs lents dans le groupe de sujets dépendants par rapport au groupe témoin ($p = 0,05$) suggérant ainsi un rôle protecteur. Les métaboliseurs lents transforment peu, voire pas la codéine en morphine ou le tramadol en O-desméthyl-tramadol (son métabolite — 100 à 1 000 fois plus actif) [49].

Dépendance aux opiacés et pharmacogénétique du récepteur D2

La dopamine, neuromédiateur impliqué dans le système de la récompense, agit sur des récepteurs spécifiques dont le récepteur dopaminergique de type 2 (DRD2). Deux études ont montré une association significative entre des polymorphismes de DRD2 et la dépendance aux opiacés. Lawford et al. ont mis en évidence une association entre le polymorphisme de restriction TaqI A(1) et l'usage d'héroïne [32]. L'étude portait sur 95 patients caucasiens, dépendants aux opiacés et suivis pendant un an dans le cadre d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO) par méthadone. La fréquence allélique de TaqI A(1) était de 19 % dans le groupe « dépendant » versus 4,6 % dans le groupe « témoin » ($p = 0,009$). Par ailleurs, sa fréquence était plus élevée chez les « mauvais répondeurs » ($p = 0,00002$).

Par ailleurs, Doehring et al. ont étudié l'impact du polymorphisme génétique du DRD2 et le SNP (*single nucleotide polymorphism*) ANKK1 (rs1800497 C>T ou TaqI A1 C>T) sur le risque d'addiction aux opiacés et les besoins en méthadone au cours du TSO dans une population caucasienne de 85 individus. Le SNP rs1076560 G>T était plus fréquent chez les usagers que dans le groupe témoin ($p = 0,022$ et OR = 2,343). Les individus porteurs du variant allélique rs6275 T du DRD2 nécessitaient des doses de méthadone supérieures aux individus non porteurs ($p = 0,025$). Le polymorphisme du DRD2 semble donc impliqué dans le risque d'addiction aux opiacés ainsi que dans la posologie efficace en méthadone lors des TSO [12].

Dépendance à l'héroïne et MC2R (gène du récepteur 2 à la mélanocortine, code pour un récepteur de l'ACTH)

L'axe corticotrope joue un rôle clé dans la réponse au stress. Dans leur étude, Proudnikov et al. ont fait l'hypothèse qu'un défaut de réponse au stress pouvait être impliqué dans la mise en place d'une addiction. Ainsi, ils ont mis en évidence une association entre l'allèle c.184 G>A du gène MC2R (rs2186944) et un effet protecteur vis-à-vis de l'addiction à l'héroïne chez des sujets hispaniques ($p = 0,0004$). De plus, dans ce même groupe, l'haplotype GACT (-184G>A,

–179A>G, –833A>C et –1005C>T) était significativement associé avec une addiction à l'héroïne ($p = 0,0014$), et l'haplotype AACT à un effet protecteur ($p = 0,0039$) [42].

Dépendance à l'héroïne et récepteurs opiacés

Dépendance aux opiacés et récepteur μ

L'impact des polymorphismes du récepteur OPRM1 sur la prédisposition à l'addiction aux opiacés a été très étudié, avec des résultats parfois discordants.

OPRM1 code pour le récepteur opioïde μ (MOR = *mu opioid receptor*), site d'action primaire des peptides opioïdes endogènes tels que la β -endorphine mais aussi de la morphine, de l'héroïne, du tramadol, de la buprénorphine et de la méthadone [31].

Le gène *OPRM1* est situé sur le chromosome 6. À ce jour, près de 100 variants alléliques d'OPRM1 ont été identifiés, une vingtaine induisant un changement d'acide aminé (mutation faux sens), et décrits avec une fréquence allélique supérieure à 1 %.

Des études d'effet du polymorphisme Ala6Val sur la dépendance à des drogues ou à l'alcool n'ont pas pu mettre en évidence d'association significative [19,22].

Des études d'association avec l'abus d'opiacés, de cocaïne ou d'alcool ont porté sur deux variations en région non codante (un SNP en intron 2 IVS2+ c.691C/G et le polymorphisme de répétition du dinucléotide CA), sans mettre en évidence de relation significative [3,30].

Toutefois, le polymorphisme le plus largement étudié est un SNP dans l'exon 1 (c.118A>G : rs1799971) ; ce dernier entraîne la substitution d'une asparagine par un acide aspartique en position 40 (p.Asn40Asp). Ce SNP aboutit à la suppression d'un site de N-glycosylation dans la partie extracellulaire du récepteur sans toutefois modifier sa structure tertiaire. La forme mutée Asp40 présente une affinité pour la β -endorphine 3,5 fois plus élevée que la forme sauvage Asn40, sans qu'il y ait toutefois une modification de l'affinité pour les autres opioïdes endogènes (met- et leu-enképhaline, endomorphine-1 et -2) et pour les opioïdes exogènes (morphine, fentanyl, méthadone et naloxone) [4]. Ce polymorphisme a été associé à l'alcoolisme par Town et al. [48], tandis que d'autres études ne rapportent aucune association avec l'usage d'opiacés, d'alcool ou d'autres substances [3,4,19,22]. Sander et al. ont montré une association positive entre ce polymorphisme et une forme d'épilepsie soulignant ainsi le rôle des opiacés dans l'activité électrophysiologique du SNC [45], tandis que Smolka et al. ont montré une association de l'allèle Asp40 avec l'intensité du syndrome de sevrage [46].

A contrario, une étude a émis l'hypothèse que le polymorphisme c.118A>G de OPRM1 constituait un facteur de risque de vulnérabilité aux opiacés et à l'alcool. Pour cela,

les auteurs ont utilisé deux méthodes : une étude cas-témoin (287 sujets dépendants à l'héroïne et 221 personnes alcooliques versus 365 patients non dépendants) et un échantillon *family-controlled* (111 descendants de parents dépendants à l'héroïne et 75 descendants de parents alcooliques). Aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre le polymorphisme c.118A>G de OPRM1 et un risque accru de dépendance aux opiacés ou à l'alcool [18].

Cependant, une méta-analyse portant sur 13 études a montré une association positive entre le polymorphisme OPRM1 c.118A>G (rs1799971) et la dépendance aux opiacés dans une population asiatique [23].

Une étude suédoise a émis l'hypothèse que l'hétérogénéité des conclusions réside dans la diversité des allèles en termes de fréquence dans la population caucasienne. Elle a mis en évidence une association entre le polymorphisme c.118A>G de OPRM1 et une addiction à l'héroïne. Cette étude a inclus des individus suédois puis a étudié un sous-groupe d'individus suédois issus de parents eux-mêmes suédois. Dans les deux cas, l'association était significative ($p = 0,0014$ et $0,00025$) [1].

En considérant l'importante variabilité de séquence des gènes humains, rendant l'analyse de relation génotype-phénotype très complexe, l'analyse systématique des variations de séquence du gène candidat résulte en de nombreuses combinaisons différentes d'un individu à l'autre identifiées comme des haplotypes. Des études d'haplotypes ou de groupes de polymorphismes ont été menées, et des associations significatives avec la dépendance aux opiacés ou à la cocaïne ont été mises en évidence. La plus significative concerne un ensemble de cinq polymorphismes : la mutation codante Ala6Val (c.17C>T) et quatre polymorphismes situés en région promotrice aux positions –1793, –1699, –1320, –111 (–1793T>A, –1699Tins, –1320A>G, –111C>T). L'allèle –1793A affecterait le motif de liaison YY1, tandis que le –1699ins affecterait le site de liaison AP-1 et serait responsable des associations observées [25,39].

Hoehe et al. se sont intéressés au récepteur OPRM1 en analysant systématiquement les variations génétiques dans toutes les régions connues pour avoir un intérêt fonctionnel. Ce sont 6,7 kb réparties entre des séquences introniques, exoniques et régulatrices sur 250 cas et témoins qui ont été analysées par PCR multiplex. Quarante-trois variants ont été identifiés et 52 haplotypes différents prédits dans le sous-groupe de 172 Afro-américains. Ces haplotypes ont été classés par leur similarité de cluster en deux catégories fonctionnelles. L'une correspond à des individus ayant une dépendance significativement plus fréquente. Dans cette catégorie se trouve un schéma de variants de séquence caractéristique [–1793T>A, –1699Tins, –1320A>G, –111C>T, c.17C>T (A6V)] qui est associé à la dépendance à une substance. Cette étude est un exemple d'approche ayant permis

d'établir des relations génotype-phénotype en présence d'importantes variations de séquence génique [25].

Dépendance aux opiacés et récepteur delta

Le polymorphisme silencieux 921T>C a été associé à l'abus d'héroïne chez des sujets d'origine allemande [38]. Chez les individus dépendants à l'héroïne, la fréquence du génotype CC est environ deux fois supérieure à celle du groupe témoin.

Une autre étude portant sur un nombre plus important de sujets a montré une proportion 1,5 fois plus élevée de génotype CC dans le groupe des patients dépendants à l'héroïne malgré la non-significativité statistique [17].

Cependant, le mécanisme par lequel le SNP 921T>C (région non codante) affecte le comportement addictif reste à éclaircir.

Dépendance aux opiacés et récepteur kappa

Le récepteur kappa joue un rôle dans la réponse au stress, à la cocaïne et dans le sevrage aux opiacés. Une étude a tenté de définir la structure génomique de hOPRK1. Un nouvel exon, l'exon 1, a été décrit, situé dans la région 5' non transcrite de l'ARNm hOPRK1 et d'une longueur de 167 à 251 nucléotides. Par ailleurs, cette étude a montré que le gène *hOPRK1* contient quatre exons et trois introns. Les auteurs ont séquencé les quatre exons et l'intron 1 pour rechercher des polymorphismes d'intérêt chez 291 sujets dont 145 anciens dépendants. Douze SNP ont été identifiés dont neuf nouveaux variants. Une association significative a été retrouvée entre le SNP c.36G>T et la dépendance aux opiacés ($p = 0,016$) [52].

Dépendance aux opiacés et association de polymorphismes

Une étude portant sur 412 patients dépendants et 184 sujets sains s'est intéressée à 1 350 variants de 130 gènes potentiellement impliqués dans la vulnérabilité aux opiacés. Une association significative a été retrouvée pour six gènes et neuf variants ($p < 0,01$). Il s'agit de variants situés dans les régions non codantes des gènes des récepteurs mu (OPRM1 ; rs510769, rs3778151), kappa (OPRK1 ; rs6473797) et delta (OPRD1 ; rs2236861, rs2236857, et rs3766951), le neuropeptide galanine (GAL ; rs694066), le récepteur à la sérotonine de type 3B (HTR3B ; rs3758987) et la caséine kinase 1 isoforme epsilon. L'association de OPRM1 et OPRD1 a montré que les rs510769 et rs2236861 augmentaient le risque d'addiction à l'héroïne ($p = 0,0005$). Cependant, après ajustements (correction QVALUE), ces associations n'étaient plus significatives suggérant la multifactorialité génétique dans l'addiction à l'héroïne [35].

Variabilité génétique et effet des traitements de substitution

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique et toxicologique aux traitements de substitution. Les variations d'effets des molécules utilisées dans le traitement de l'addiction peuvent avoir une origine génétique, et affecter les gènes codant pour des protéines impliquées dans la pharmacocinétique (distribution, métabolisme) ou dans la pharmacodynamie (cibles thérapeutiques) de ces molécules.

Polymorphismes des transporteurs et effets de la méthadone et de la buprénorphine

La P-glycoprotéine (P-gp ou *multidrug resistance protein 1* [MDR1]) est codée par le gène *ABCB1*. C'est un transporteur d'efflux transmembranaire appartenant à la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette). Il s'agit d'une protéine de transport transmembranaire qui expulse les médicaments hors des cellules et diminue de ce fait les concentrations médicamenteuses au niveau des cibles tissulaires. Ce transporteur est impliqué dans l'élimination intestinale, hépatique et rénale de nombreux opioïdes [5,40,43,47]. Il est également impliqué dans la protection de certains tissus (localisation au niveau de la barrière hématoencéphalique [BHE], des barrières hémato-testiculaire et hématoplacentaire).

L'expression de la P-gp au niveau intestinal et au niveau de la BHE régule l'absorption et le passage cérébral de ces molécules [36,43]. La méthadone est un substrat de la P-gp alors que la buprénorphine ne l'est pas [24] : les variabilités génétiques de ce transporteur n'affecteront donc pas la pharmacocinétique de la buprénorphine.

La P-gp est sujette à une variabilité interindividuelle d'expression et de fonction du fait du polymorphisme génétique auquel est soumis le gène *ABCB1*. Celui-ci est situé au niveau du chromosome 7p21. Une trentaine de SNP ont été décrits dans la séquence d'*ABCB1*, le plus fréquemment étudié étant le polymorphisme c.3435C>T [26]. Le génotype 3435TT a été associé à une expression deux fois plus faible du transporteur au niveau duodénal que les génotypes CT et CC [26].

Plusieurs études ont recherché le rôle d'*ABCB1* dans la variabilité de la réponse (dose nécessaire à l'analgésie) et des effets secondaires sous traitement par la morphine. Campa et al. ont montré que les porteurs homozygotes CC du SNP c.3435C>T sont de « mauvais répondants » par rapport aux patients TT classés comme « bons répondants » ($n = 145$ patients italiens). Les sujets homozygotes TT ont des besoins en morphine inférieurs associés à des concentrations intracérébrales supérieures par rapport aux sujets homozygotes CC [7].

De tels résultats ont été retrouvés avec la méthadone. Ainsi, dans une population de 245 patients substitués par la méthadone, une relation entre le SNP c.3435C>T et les concentrations plasmatiques de méthadone (R/S) a été rapportée, avec des moyennes de 2,7 contre 3,4 ng/ml pour les patients homozygotes mutés TT et sauvages CC respectivement ($p = 0,01$) sans qu'il y ait d'implication dans la réponse au traitement [9]. Une autre étude conduite chez 60 patients substitués a montré que la variabilité génétique d'ABCB1 influence les doses de méthadone requises [8]. Levran et al. ont observé des résultats similaires sur un échantillon de 98 patients ; ils ont montré que les patients présentant des associations particulières de variations (rs1045642, rs2032582 et rs1128503) nécessitaient des doses plus importantes de méthadone [33].

Polymorphismes des enzymes du métabolisme de la méthadone et de la buprénorphine

La famille du CYP3 joue un rôle dans la transformation de 45 à 60 % des médicaments parmi lesquels figurent les opioïdes comme la buprénorphine et la méthadone. Dans la sous-famille du CYP3A, l'enzyme la plus abondante et importante au niveau des réactions oxydatives est le CYP3A4.

La méthadone est métabolisée essentiellement par le CYP3A4 et à moindre degré par le CYP2D6 et le CYP2B6. Le CYP3A4 assure près de 70 % du métabolisme de la méthadone. Il est impliqué dans la formation de 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Dans l'étude menée par Crettol et al., les porteurs du variant CYP3A4*1B présentaient une augmentation des concentrations de méthadone et avaient également plus de probabilité d'être dans le groupe recevant de faibles posologies [9].

La buprénorphine et la méthadone sont également métabolisées à moindre degré par le CYP2D6. Le polymorphisme du CYP2D6 représente l'un des exemples les mieux étudiés. Son gène est situé sur le chromosome 22, on connaît à ce jour une centaine de variants alléliques. Les individus peuvent être distingués sur la base de leur activité enzymatique (phénotype) : métaboliseurs lents (*poor metabolizers* [PM]), présentés par certains auteurs avec une sous-catégorie ayant une activité enzymatique légèrement plus élevée, métaboliseurs intermédiaires (*intermediate metabolizers* [IM]), métaboliseurs rapides (*extensive metabolizers* [EM]) et métaboliseurs ultrarapides (*ultrarapid metabolizers* [UM]). Les conséquences thérapeutiques vont varier en fonction de l'importance de l'activité de la molécule mère et de son métabolite, et de leur toxicité. Les concentrations sanguines de méthadone ont été étudiées chez 256 patients et étaient plus élevées chez les PM, et plus basses chez les UM. Plus de 70 % des PM avaient un traitement de substitution efficace (contre 40 % des UM). De même, 50 % des UM et

seulement 28 % des PM recevaient des doses supérieures à 100 mg/j [13].

Des études in vivo et in vitro ont montré que le CYP2B6 contribuait également au métabolisme de la méthadone. De multiple SNP ont été décrits dans le gène codant pour ce cytochrome. Certaines études montrent que ces polymorphismes pourraient avoir une influence sur les concentrations de S-méthadone [11,50], mais très peu sur la R-méthadone (forme active). Ainsi, les homozygotes *6/*6 présentaient des concentrations de (S)-méthadone beaucoup plus élevées avec un risque augmenté d'arythmie cardiaque et de décès [11,14]. Par ailleurs, les besoins en méthadone étaient significativement réduits chez les porteurs de ce génotype [34]. Cependant, l'étude de Crettol et al. portant sur 209 sujets dépendants aux opiacés ne mettait pas en évidence de différence en termes de réponse au traitement par méthadone [11].

Une étude récente réalisée chez 105 patients substitués par la méthadone (76 patients répondeurs au traitement versus 29 patients non répondeurs) a évalué la corrélation entre des SNP des CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 d'une part et les doses quotidiennes et les concentrations plasmatiques de méthadone d'autre part [15]. Seul le profil métabolique du CYP2D6 était significativement associé aux doses de méthadone, les patients métaboliseurs rapides ayant des doses plus élevées.

Comme nous venons de le voir, la méthadone est principalement métabolisée par des enzymes de phase I (cytochrome). La buprénorphine subit d'abord une N-déalkylation médiée par les CYP3A4 et 2C8 [41] aboutissant à la formation de norbuprénorphine (métabolite actif). La buprénorphine et la norbuprénorphine sont ensuite glucuroconjuguées par une enzyme de phase II : l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT). Il semblerait que trois isoformes soient impliquées dans le métabolisme de la buprénorphine et de la norbuprénorphine : UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7. Les polymorphismes de ces isoformes pourraient alors jouer un rôle dans la pharmacocinétique de la buprénorphine.

Le polymorphisme UGT1A1*28 est le plus largement étudié pour l'enzyme UGT1A1. Il correspond à une insertion du dinucléotide TA dans la boîte TATA, 53 paires de bases en amont du codon ATG. Cela est associé à une réduction du niveau de transcription de l'UGT1A1 d'environ 70 %, phénomène causé par une diminution de la capacité d'attachement du facteur de transcription nommé TATA-binding protein. La présence de cette variation entraîne donc une diminution concomitante des niveaux du transcrit et de la protéine UGT1A1 [28].

Plusieurs polymorphismes ont été identifiés sur le gène UGT2B7. En particulier l'UGT2B7*2 (rs7439366), qui engendre une enzyme avec soit une tyrosine, soit une histidine à la position 268 (Tyr268His). L'impact de cette

mutation sur l'activité catalytique de la protéine reste controversé. Certaines études n'ont identifié aucune association significative entre ce SNP et la glucuroconjugaison de la morphine chez des patients cancéreux [27].

Les conséquences de ces polymorphismes ont été étudiées par Rouguieg et al. en 2010. Les résultats obtenus montrent que l'effet d'un polymorphisme (SNP –842G>A) dans le promoteur de l'UGT2B7 sur le métabolisme de la buprénorphine est relativement modeste et que ce dernier dépend essentiellement du génotype UGT1A1*28. Bien que la contribution de l'UGT1A1 soit moins importante que celle de l'UGT2B7, l'effet de son génotype semble influencer également le métabolisme de la buprénorphine (de façon non significative) [44].

L'effet combiné des polymorphismes des UGT et des CYP reste à étudier pour mieux comprendre la variabilité génétique de la pharmacocinétique de la buprénorphine et les effets secondaires ou les différences de réponse qu'elle peut induire.

Variabilité et pharmacodynamie de la méthadone et de la buprénorphine

Comme nous l'avons vu, OPRM1 code pour le récepteur opioïde μ . La méthadone est un agoniste complet des récepteurs μ alors que la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Les polymorphismes existant dans OPRM1 ont été étudiés dans le contexte de l'efficacité des TSO, là encore avec des résultats parfois discordants.

Ainsi, dans une étude portant sur 51 volontaires sains, Lötsch et al. ont mis en évidence une corrélation entre le SNP c.118A>G et l'activité centrale de la (R)-méthadone (évaluée par mesure du diamètre des pupilles) après administration orale unique de 0,075 mg/kg de (R)-méthadone [37]. Cette dernière était capable d'induire 1,75 fois moins de myosis (en moyenne) chez les porteurs de l'allèle 118G par rapport aux porteurs de l'allèle sauvage. Ces résultats restent controversés puisque plusieurs études n'ont pas permis de trouver une association entre les polymorphismes et la réponse au traitement ou les posologies de méthadone [10,16,29]. Une étude menée en 2012 par Wang et al. évaluait l'influence d'autres SNP de OPRM1 et montrait une association avec les effets indésirables de la méthadone, mais aucune avec la réponse au traitement, la posologie ou les concentrations plasmatiques [51].

Approche pharmacogénétique de la méthadone et de la buprénorphine utilisées dans le traitement de la douleur

Six opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en France (mais de nombreux autres sont disponi-

bles dans d'autres pays) : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine. Seule la morphine est indiquée pour les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse. Par ailleurs, la méthadone est un opioïde dévolu en France uniquement au traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Elle possède cependant l'AMM dans le traitement de la douleur dans de nombreux pays, contexte dans lequel elle fait aussi parfois l'objet d'un mésusage.

Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives sévères d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables comme l'induction d'une pharmacodépendance. Ces opioïdes ne sont pas indiqués en première intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Belkaï et al. ont comparé les réponses induites par la morphine, la méthadone et la buprénorphine dans le traitement de la douleur. Chez l'animal, la dose analgésique (DE50) des trois molécules a été déterminée (test du Tail Flick) afin de comparer les effets à dose analgésique équivalente. Les effets transcriptionnels de la méthadone ressemblent à ceux de la morphine (plus que ceux de la buprénorphine), en termes de cinétique et d'intensités. Les résultats montrent que la buprénorphine et la méthadone, largement utilisées dans la gestion de la douleur et le traitement de substitution aux opiacés, peuvent perturber la régulation des gènes du système opioïde endogène et induire des résultats moléculaires différents de ceux observés avec la morphine [2].

À l'heure actuelle, aucune étude portant sur l'approche pharmacogénétique de la méthadone et de la buprénorphine dans le contexte du traitement de la douleur n'a été menée. Toutefois, il semble évident que les différents facteurs génétiques décrits précédemment comme modulant l'effet de ces molécules dans le cadre du traitement de l'addiction aux opiacés sont sans doute liés aux variations d'effets antalgiques de ces molécules. Bien évidemment, leur importance dans cette utilisation thérapeutique devra être évaluée dans des études cliniques avant de pouvoir conclure quant à leur réelle capacité à expliquer une partie de la variabilité interindividuelle de l'effet antalgique de ces molécules.

Conclusion

Les relations entre traitements opioïdes et variations d'effets interindividuelles sont particulièrement complexes. En effet,

certain polymorphismes génétiques semblent être corrélés au risque de développement d'une addiction dans le cadre de la prise en charge de la douleur par un antalgique opioïdérique. Pouvoir prédire ce risque d'addiction pourrait permettre de prendre en charge précocement ces patients et d'adapter le suivi des patients à risque afin de mieux les accompagner. Il en est de même, lorsque l'addiction est avérée, pour les effets des TSO qui pourraient être optimisés et adaptés aux caractéristiques génétiques de chaque patient.

Par ailleurs, ces traitements de substitution peuvent être parfois prescrits en tant qu'antalgiques. Les études manquent pour connaître les polymorphismes modulant les effets antalgiques de ces molécules, mais il semble évident que certains polymorphismes impliqués dans les variations d'effets de ces molécules dans le traitement des addictions doivent avoir un impact sur leur effet antalgique.

Si de nombreuses études ont été menées sur les variations génétiques dont la présence est corrélée avec le risque de développement d'une addiction lors de la prise d'opiacés, les données manquent concernant la pharmacogénétique des TSO, que ce soit dans le cadre de cette utilisation, ou plus encore dans le cas de leur prescription à visée antalgique. Compte tenu de l'importance croissante de ces molécules en thérapeutique, ce manque de données ouvre un large champ d'investigation pour des études futures.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Bart G, Heilig M, LaForge KS, et al (2004) Substantial attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in central Sweden. *Mol Psychiatry* 9:547–9
2. Belkai E, Crété D, Courtin C, et al (2013) Comparison of the transcriptional responses induced by acute morphine, methadone and buprenorphine. *Eur J Pharmacol* 711:10–8
3. Bergen AW, Kokoszka J, Peterson R, et al (1997) Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 2:490–4
4. Bond C, LaForge KS, Tian M, et al (1998) Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:9608–13
5. Bouër R, Barthe L, Philibert C, et al (1999) The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: in vitro studies using the rat everted intestinal sac. *Fundam Clin Pharmacol* 13:494–500
6. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N, et al (2011) Opioids, analgesia, and pain management. In: Goodman & Gilman's (editor) *The pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill, New York
7. Campa D, Gioia A, Tomei A, et al (2008) Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 83:559–66
8. Collier JK, Barratt DT, Dahlen K, et al (2006) ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clin Pharmacol Ther* 80:682–90
9. Crettol S, Besson J, Croquette-Krok M, et al (2008) Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1722–7
10. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, et al (2005) Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 78:593–604
11. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, et al (2006) ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 80:668–81
12. Doehring A, Hentig N, Graff J, et al (2009) Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics* 19:407–14
13. Eap CB, Broly F, Mino A, et al (2001) Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 21:229–34
14. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al (2007) Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 81:719–28
15. Fonseca F, de la Torre R, Diaz L, et al (2011) Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PloS One* 6:e19527
16. Fonseca F, Gratacòs M, Escaramís G, et al (2010) Response to methadone maintenance treatment is associated with the *MYOCD* and *GRM6* genes. *Mol Diagn Ther* 14:171–8
17. Franke P, Nöthen MM, Wang T, et al (1999) Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *Am J Med Genet* 88:462–4
18. Franke P, Wang T, Nöthen MM, et al (2001) Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (*OPRM1*) A118G polymorphism and substance dependence. *Am J Med Genet* 105:114–9
19. Gelernter J, Kranzler H, Cubells J (1999) Genetics of two mu opioid receptor gene (*OPRM1*) exon 1 polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 4:476–83
20. Goldman D, Oroszi G, Ducci F (2005) The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 6:521–32
21. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N (2009) Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. *Psychotropes* 14:29–39
22. Gscheidel N, Sander T, Wendel B, et al (2000) Five exon 1 variants of mu opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. *Pol J Pharmacol* 52:27–31
23. Haerian BS, Haerian MS (2013) OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: evidence from a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 14:813–24
24. Hassan HE, Myers AL, Coop A, Eddington ND (2009) Differential involvement of P-glycoprotein (ABCB1) in permeability, tissue distribution, and antinociceptive activity of methadone, buprenorphine, and diprenorphine: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci* 98:4928–40
25. Hoehe MR, Köpke K, Wendel B, et al (2000) Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 9:2895–908
26. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al (2000) Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:3473–8

27. Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, et al (2003) Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (*UGT2B7*) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNP) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J* 3:17–26
28. Hsieh TY, Shiu TY, Huang SM, et al (2007) Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-binding protein binding affinity of *UGT1A1* gene promoter. *Pharmacogenet Genomics* 17: 229–236
29. Hung CC, Chiou MH, Huang BH, et al (2011) Impact of genetic polymorphisms in *ABCB1*, *CYP2B6*, *OPRM1*, *ANKK1* and *DRD2* genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics* 12:1525–33
30. Kranzler HR, Gelernter J, O'Malley S, et al (1998) Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (*OPRM1*). *Alcohol Clin Exp Res* 22:1359–62
31. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, et al (2005) Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 57:1–26
32. Lawford BR, Young RM, Noble EP, et al (2000) The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet* 96:592–8
33. Levran O, Londono D, O'Hara K, et al (2008) Genetic susceptibility to heroin addiction; a candidate-gene association study. *Genes Brain Behav* 7:720–9
34. Levran O, O'Hara K, Peles E, et al (2008) *ABCB1* (*MDR1*) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet* 17:2219–27
35. Levran O, Peles E, Randesi M, et al (2013) Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Pharmacogenomics* 14:755–68
36. Lötsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G (2002) Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinet* 41:31–57
37. Lötsch J, Skarke C, Wieting J, et al (2006) Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clin Pharmacol Ther* 79:72–89
38. Mayer P, Höllt V (2001) Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther* 91:167–77
39. Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, et al (1997) Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport* 8:2547–50
40. Nanovskaya T, Nekhayeva I, Karunaratne N, et al (2005) Role of P-glycoprotein in transplacental transfer of methadone. *Biochem Pharmacol* 69:1869–78
41. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P (2005) In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 33:689–95
42. Proudnikov D, Hamon S, Ott J, Kreek MJ (2008) Association of polymorphisms in the melanocortin receptor type 2 (*MC2R*, *ACTH* receptor) gene with heroin addiction. *Neurosci Lett* 435:234–9
43. Rodriguez M, Ortega I, Soengas I, et al (2004) Alpha-1-acid glycoprotein directly affects the pharmacokinetics and the analgesic effect of methadone in the rat beyond protein binding. *J Pharm Sci* 93:2836–50
44. Rouguieg K, Picard N, Sauvage FL, et al (2010) Contribution of the different UDP-glucuronosyltransferase (*UGT*) isoforms to buprenorphine and norbuprenorphine metabolism and relationship with the main *UGT* polymorphisms in a bank of human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 38:40–5
45. Sander T, Berlin W, Gscheidel N, et al (2000) Genetic variation of the human mu-opioid receptor and susceptibility to idiopathic absence epilepsy. *Epilepsy Res* 39:57–61
46. Smolka M, Sander T, Schmidt LG, et al (1999) Mu-opioid receptor variants and dopaminergic sensitivity in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 24:629–38
47. Thompson SJ, Koszidin K, Bernards CM (2000) Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 92:1392–9
48. Town T, Abdullah L, Crawford F, et al (1999) Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 88:458–61
49. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM (1997) Genetically deficient *CYP2D6* metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 7:375–9
50. Wang SC, Ho IK, Tsou HH, et al (2011) *CYP2B6* polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol* 31:463–9
51. Wang SC, Tsou HH, Chen CH, et al (2012) Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu 1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:695–703
52. Yuferov V, Fussell D, LaForge KS, et al (2004) Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (*OPRK1*) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 14:793–804