

Regional Anesthesia and Pain

Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur

[Genetic polymorphism and drug interactions: their importance in the treatment of pain]

Caroline F. Samer MD, Valérie Piguet MD, Pierre Dayer MD, Jules A. Desmeules MD

Objectif : Evaluer l'impact de certains polymorphismes génétiques sur la variabilité de réponse aux analgésiques.

Sources : Revue systématique par recherche informatisée structurée dans la base Medline (1966–2004), mots clés : pharmacogénétique, polymorphisme, cytochrome P450 (CYP), glycoprotéine P (P-gp), douleur, antalgiques, opiacés, morphine, codéine, tramadol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Sélection d'articles de langue anglaise et française. Bibliographies d'articles pertinents également sélectionnées.

Constatations principales : La plupart des analgésiques sont métabolisés via les isoenzymes du CYP soumis à un polymorphisme génétique. Les AINS sont métabolisés par le CYP2C9; les opioïdes qualifiés de "faibles" (codéine, tramadol), antidépresseurs et dextrométhorphan par le CYP2D6 et certains opioïdes "forts" (buprénorphine, méthadone ou fentanyl) par le CYP3A4/5. Après administration de doses usuelles, une toxicité médicamenteuse ou, au contraire, une inefficacité thérapeutique peut survenir en fonction du polymorphisme et de la substance. Les interactions médicamenteuses, en mimant les défauts génétiques du fait de l'existence d'inhibiteurs et d'inducteurs des CYP, participent également à la variabilité de réponse aux analgésiques.

Certains opioïdes sont substrats de la P-gp, transporteur transmembranaire également soumis à un polymorphisme génétique. La P-gp ne pourrait toutefois jouer chez l'homme qu'un rôle modulateur mineur sur les effets centraux de la morphine, de la méthadone et du fentanyl.

Conclusion : La pharmacogénétique devrait dans un avenir proche permettre d'optimiser la thérapeutique en indi-

vidualisant l'approche analgésique médicamenteuse et en améliorant la sécurité d'emploi et l'efficacité de nombreux analgésiques. L'utilité clinique de ces approches individualisées devra être démontrée par des études et des analyses pharmacoéconomiques appropriées.

Objectives: To evaluate the impact of certain genetic polymorphisms on variable responses to analgesics

Sources: Systematic review, by means of a structured computerized search in the Medline database (1966–2004). Key words: pharmacogenetics, polymorphism, cytochrome P450 (CYP), glycoprotein P (P-gp), pain, analgics, opiates, morphine, codeine, tramadol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Articles in English and French were selected. References in relevant articles were also retrieved.

Main findings: Most analgesics are metabolized by CYP isoenzymes subject to genetic polymorphism. NSAIDs are metabolized by CYP2C9; opioids described as "weak" (codeine, tramadol), antidepressants and dextromethorphan are metabolized by CYP2D6 and some "potent" opioids (buprenorphine, methadone or fentanyl) by CYP3A4/5. After the usual doses have been administered, drug toxicity or, on the contrary, therapeutic ineffectiveness may occur, depending on polymorphism and the substance. Drug interactions mimicking genetic defects because of the existence of CYP inhibitors and inducers, also contribute to the variable response to analgesics.

Some opioids are substrates of P-gp, a transmembrane transporter also subject to genetic polymorphism. However, P-gp could only

Du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques et Centre multidisciplinaire d'étude et de traitement de la douleur; Département d'Anesthésiologie, Pharmacologie et Soins intensifs de chirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse.

Adresser la correspondance à : Dr Caroline Flora Samer, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14, Suisse. Téléphone : +41.22/382.99.34 ; Télécopieur : +41.22/382.99.45 ; Courriel : Caroline.Samer@hcuge.ch

Accepted for publication November 2, 2004.

Revision accepted March 18, 2005.

play a minor modulating role in man on the central effects of morphine, methadone and fentanyl.

Conclusion: *In the near future, pharmacogenetics should enable us to optimize therapeutics by individualizing our approach to analgesic drugs and making numerous analgesics safer and more effective. The clinical usefulness of these individualized approaches will have to be demonstrated by appropriate pharmaco-economic studies and analyses.*

LES variabilités interindividuelles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de nombreux analgésiques peuvent être abordées sous l'angle de la pharmacogénétique, c'est-à-dire l'étude des bases héréditaires des différences dans la réponse à un traitement médicamenteux. Certains enzymes responsables du métabolisme médicamenteux, des transporteurs médicamenteux ou des cibles médicamenteuses elles-mêmes, sont en effet soumis à un polymorphisme génétique (du grec, *poly* : différent et *morphe* : forme) qui se définit par des différences dans l'expression génétique avec une fréquence supérieure à 1 % de la population. Le polymorphisme enzymatique [cytochromes P450 (CYP) notamment] et des transporteurs transmembranaires [comme la glycoprotéine P (P-gp)] sont particulièrement pertinents dans le domaine de l'analgésie. La population varie dans son patrimoine génétique et dans sa réponse aux médicaments. Les conséquences cliniques possibles de l'administration de doses standards de substances métabolisées par des enzymes soumis à un polymorphisme génétique vont aller de la toxicité médicamenteuse à l'absence d'efficacité selon l'analgésique et le polymorphisme considéré. Le polymorphisme enzymatique est important quand le médicament est éliminé à plus de 50 % par un enzyme polymorphique, quand le médicament a une fenêtre thérapeutique étroite, ou enfin quand l'activité du médicament dépend d'un métabolite formé par un enzyme polymorphique (pro-médicament). Les interactions médicamenteuses sont elles aussi une source importante de variabilité à prendre en considération du fait de l'existence d'inhibiteurs et d'inducteurs des CYP ou de la P-gp qui peuvent mimer les défauts génétiques.

Les xénobiotiques, et notamment les médicaments analgésiques, sont fréquemment hydrophobes et doivent être transformés en composés plus hydrophiles pour être éliminés par l'organisme. Pour réaliser cette transformation, l'organisme dispose d'enzymes capables de métaboliser bon nombre de xénobiotiques.

Ces enzymes sont classifiés en deux catégories : les enzymes de fonctionnalisation, dits de phase I, qui regroupent les réductases, les oxydases et les hydrolases, et les enzymes de conjugaison, dits de phase II, regroupant toutes les transférases (glucuronidases, sulfatases, acétylases, méthylases). Certains enzymes de phase II sont soumis à un polymorphisme génétique, et la famille des uridines diphosphates (UDP)-glucuronyltransférases (UGTs) hépatiques participe au métabolisme de certains analgésiques comme la morphine. L'importance clinique des variations pharmacogénétiques des UDP-UGTs n'est toutefois pas élucidée à l'heure actuelle et des études doivent être réalisées pour juger de leur importance. Nous focaliserons de ce fait notre intérêt sur une famille d'enzymes de phase I, les CYP, qui jouent un rôle primordial dans le métabolisme des analgésiques (Tableau et Figure 1). Le polymorphisme génétique des CYP et leur impact clinique seront passés en revue. Des transporteurs sont également soumis à une variabilité génétique, et la P-gp, pompe transmembranaire d'efflux, pourrait influencer la variabilité de la réponse à certains opiacés en modulant leur biodisponibilité systémique et cérébrale.

Des outils diagnostiques, le phénotypage et le génotypage, sont maintenant disponibles et pourraient permettre une individualisation de la thérapeutique en sélectionnant l'analgésique et la posologie optimale pour chaque patient, nous passerons en revue ces différentes techniques et les perspectives d'avenir.

I. Polymorphisme génétique : effets sur les différents analgésiques

A. CYP, polymorphisme génétique, interactions médicamenteuses et conséquences cliniques

Localisés dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, les CYP catalysent l'oxydation de substances lipophiles endogènes (stéroïdes, acides gras et biliaires, ...) et exogènes (médicaments), les transformant en produits plus polaires facilitant ainsi leur élimination.¹ La superfamille des CYP est classifiée sur la base des homologies de séquences d'acides aminés en familles (au moins 40 % d'homologie de la séquence protéique dans la même famille, ex : CYP2) et en sous-familles (plus de 55 % d'homologie, ex : CYP2D).¹ À ce jour, la superfamille des CYP contient 74 familles de gènes dont 35 chez l'homme classifiées en 14 familles. Les membres des sous-familles représentant un gène particulier sont ensuite désignés par un nombre suivant la description de la sous-famille (ex : CYP2D6). Un gène se situe à un locus spécifique sur un chromosome donné, il peut se manifester sous différentes formes ou allèles. Les deux allèles portés

TABLEAU Sources de variabilité pharmacogénétique et pharmacocinétique des cytochromes importants dans le métabolisme des analgésiques et conséquences pharmacocinétiques.

Enzyme	Importance dans le métabolisme des médicaments ^{22,24}	Source de variabilité			Antalgiques et co-analgésiques concernés ^c	Conséquences pharmacocinétiques attendues ^d
		pharmacogénétique		pharmacocinétique		
		variantes alléliques principales ^a	conséquence sur activité enzymatique	interactions médicamenteuses ^b		
CYP 2C9	10%	CYP 2C9*2 CYP 2C9*3	diminuée + diminuée +++	inhibitions inductions	AINS	PM*: ↓CL ↑t _{1/2} ↑C _{max} ⁵⁻⁷
CYP 2D6	20-30%	CYP2D6*2xN CYP 2D6*4 CYP 2D6*5 CYP 2D6*10 CYP 2D6*17	augmentée enzyme inactive pas d'enzyme enzyme instable diminution affinité	inhibitions pas d'inductions	<u>Opiacés faibles</u> Codéine tramadol <u>Opiacés forts</u> méthadone oxycodone hydrocodone <u>Antidépresseurs</u> ex : nortriptyline ²⁸ <u>Antagoniste NMDA</u> dextrométhorphan	PM: ∅ métabolite (morphine) ^{23,25,26} UM : ↑ C _{ss} morphine ²¹ PM: ↑AUC _{D-10} tramadol (+) et (-) ↓ C _{ss} métabolite opioïde M1 ²³ UM: ↑ C _{ss} M1 ³¹ C _{ss} PM > EM > UM ^{18,20} PM*: ↓AUC, t _{max} , C _{max} métabolite (oxymorphone) ²⁶ PM*: ↓AUC _{D-2} et C _{max} métabolite (hydromorphone) ²⁷ PM : ↓CL ↑AUC et ↑C _{ss} ⁴⁵ C _{max} , t _{1/2} et AUC, PM > EM >> UM PM : ↑ C _{max} ↑AUC _{D-2} ↓CL ^{28,30}
CYP 3A4/5	40-50%	CYP3A5*3 CYP3A5*6	pas d'enzyme CYP 3A5	inhibitions inductions	<u>Opiacés forts</u> buprénorphine fentanyl alfentanil méthadone Opiacés faibles <u>Antagoniste NMDA</u> dextrométhorphan Benzodiazépines (sauf oxazépam et lorazépam)	Inducteurs ³¹ : ↑CL ↓C _{ss} ↓t _{1/2} Inhibiteurs ^{32,33} : ↓CL ↑C _{ss} ↑t _{1/2}

^a Description détaillée des allèles sur le site <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>.

^b Pour une liste des principales substances inhibitrices et inductrices des cytochromes se référer aux Figures 2 et 3.

^c Pour une liste des principaux substrats se référer à la Figure 1.

^d Les conséquences cliniques dépendront de l'activité de la substance mère et son métabolite et du lien entre la concentration et l'effet. Se référer au texte pour une discussion plus détaillée de chacune des molécules.

CL = clairance; t_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale, C_{max} = concentration plasmatique maximale; C_{ss} = concentration à l'état d'équilibre (*steady state*); AUC = aire sous la courbe (*area under the concentration curve*) reflétant l'exposition globale au médicament; *données pharmacocinétiques après dose unique.

par un individu à un locus représentent le génotype avec une caractérisation au niveau de l'ADN. Un astérisque et un nombre désignent un allèle, l'allèle *1 correspond à une activité enzymatique normale (allèle sauvage).¹

Un polymorphisme génétique avec une traduction fonctionnelle est décrit pour certains cytochromes impliqués dans le métabolisme des analgésiques (Tableau et Figure 1), c'est le cas du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, et du CYP3A4/5.¹ Ces

mêmes cytochromes sont par ailleurs inductibles et/ou répressibles ; la quantité de protéines enzymatiques peut en effet varier lors de la co-administration de substances connues pour leur capacité à induire ou inhiber les CYP (Figures 2 et 3), ce qui va entraîner une modification du profil d'activité enzymatique (phénotype).



FIGURE 1 Voies métaboliques des analgésiques substrats des cytochromes P450 (CYP)

Les substrats sont classés par ordre alphabétique selon leur dénomination commune internationale (liste non exhaustive). Les différents cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des analgésiques listés sont indiqués en haut. Les carrés noirs indiquent une voie métabolique majeure, les carrés gris : une voie métabolique mineure.

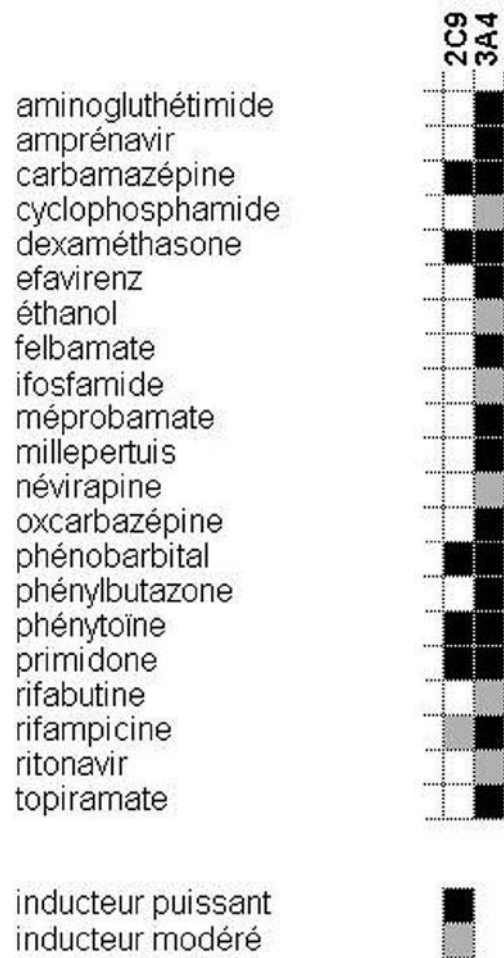


FIGURE 2 Principaux inducteurs des cytochromes P450 (CYP) 2C9 et 3A4

Les inducteurs sont classés par ordre alphabétique selon leur dénomination. La puissance de l'induction est indiquée par un carré noir (inducteur puissant) ou gris (modéré). Il n'existe pas d'inducteur du cytochrome 206. L'impact de l'interaction dépendra de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance et des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur. Lors de la co-administration d'un substrat et d'un inducteur du même cytochrome, l'élimination du substrat est accélérée. Si le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité du cytochrome retourne à la normale après l'élimination de l'inhibiteur, c'est-à-dire quatre demi-vies.

Polymorphisme du CYP2C9 et anti-inflammatoires non stéroïdiens

1) Aspects génétiques

La sous-famille CYP2C comprend quatre iso-enzymes identifiés à ce jour (2C8, 2C9/10, 2C18 et 2C19) dont le gène est localisé sur le chromosome 10. Le CYP2C9/10 est la protéine la plus abondante de cette sous-famille. La plupart des substrats du CYP2C9 sont des acides faibles et une interaction électrostatique semble déterminante dans l'affinité des composés pour le CYP2C9. Il possède un polymorphisme génétique et six variantes alléliques sont connues.² Trois d'entre elles sont décrites chez les Caucasiens : les CYP2C9*1, *2, et *3. Le CYP2C9*1 (80–82 %) code pour un enzyme dont l'activité est normale (type sauvage) alors que le CYP2C9*2 (11 %) possède une substitution d'acide aminé en position 144 où l'arginine est remplacée par la cystéine ce qui réduit légèrement l'activité enzymatique du CYP2C9*2. Le CYP2C9*3 (7–9 %) possède une substitution isoleucine en leucine en position 359 entraînant une diminution de l'activité enzymatique de cinq à dix fois selon le substrat.³ Il existe une variabilité interethnique dans la distribution de ces allèles. Ainsi la prévalence du CYP2C9*2 est de 4 % chez les Ethiopiens, alors qu'il est absent en Extrême-Orient, celle du CYP2C9*3 est par contre identique dans ces populations (estimée à 2 %).² Un polymorphisme au niveau de la région du promoteur est également décrit.⁴

2) Conséquences cliniques

Le polymorphisme du CYP2C9 pourrait jouer un rôle important dans l'efficacité analgésique et la toxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Des études *in vitro* ont identifié un certain nombre d'AINS substrats du CYP2C9 : l'ibuprofène, l'indométhacine, le flurbiprofène, le naproxène, le diclofénac, le piroxicam, le lornoxicam, l'acide méfénamique, le méloxicam et le célécoxib. Ainsi chez les porteurs homozygotes du CYP2C9*3 sous ibuprofène⁵ ou sous célécoxib,^{6,7} la clairance orale de ces substances est réduite de plus de deux fois, et la demi-vie allongée, en comparaison au génotype CYP2C9*1/*1 (sauvage). Le CYP2C9 a un effet énantiospécifique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère S de l'ibuprofène. Il agit par ailleurs sur les paramètres pharmacodynamiques en inhibant de manière plus marquée la prostaglandine E2 chez les porteurs homozygotes du CYP2C9*3.⁵ Sous célécoxib, les concentrations plasmatiques des métabolites sont diminuées chez les individus homozygotes ou hétérozygotes porteurs de l'allèle CYP2C9*3. Des concentrations élevées de célécoxib pourraient altérer les bénéfices de la sélectiv-

ité pour la cyclooxygénase-2 (COX-2), et ainsi modifier son ratio efficacité-toxicité (6). D'autres études n'ont cependant pas retrouvé d'impact significatif du CYP2C9 sur les paramètres pharmacocinétiques ou la sélectivité du diclofénac^{8–10} ou du célécoxib dans des conditions d'équilibre.¹¹ Une étude rétrospective n'a par ailleurs pas trouvé de corrélation entre les ulcères gastriques induits par les AINS substrats du CYP2C9 et le génotype du CYP2C9. Cependant du fait du petit nombre de patients ($n = 23$), aucun patient homozygote (*3/*3) n'a été inclus dans l'étude et les auteurs ne pouvaient exclure qu'une différence soit observée chez les individus homozygotes.¹² Une autre étude rétrospective ($n = 24$) n'a également pas trouvé de lien entre le génotype CYP2C9 et l'hépatotoxicité induite par le diclofénac.¹³ La question demeure et seules des études prospectives au dessin et à la puissance appropriés permettront d'y répondre.

Polymorphisme du CYP2D6

1) Aspects génétiques

Le polymorphisme du CYP2D6 représente l'un des exemples les mieux étudiés et les mieux compris de polymorphisme pharmacogénétique. Découvert dans les années 70 par deux groupes de recherche indépendants et reconnu alors comme le polymorphisme de la débrisoquine/spartéine, en raison des effets indésirables inhabituels et marqués mis en évidence à la suite de la prise d'un antihypertenseur sympatholytique, la débrisoquine, ou d'un alcaloïde anti-arythmique, la spartéine. Des études familiales vont montrer que le déficit oxydatif est sous contrôle monogénique, situé sur le chromosome 22, et hérité selon un trait autosomique récessif dont on reconnaît à ce jour près de 80 variantes alléliques (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>).¹⁴

Les individus peuvent être distingués sur la base de leur activité enzymatique (phénotype) en quatre groupes, les trois derniers indiqués constituent toutefois un continuum plus que des groupes distincts selon les définitions phénotypiques:

- 1) les métaboliseurs lents ("poor metabolizer" PM) avec une déficience enzymatique complète, représentant 5 à 10 % des Caucasiens;^{1,14}
- 2) les métaboliseurs intermédiaires ("intermediate metabolizers" IM) à l'activité enzymatique diminuée (10–15 % des Caucasiens);
- 3) les bons métaboliseurs, individus qui ont une activité enzymatique normale ("extensive metabolizers" EM), représentant 60 à 70 % des Caucasiens;
- 4) à l'autre extrême, les métaboliseurs ultra rapides ("ultrarapid metabolizers" UM)

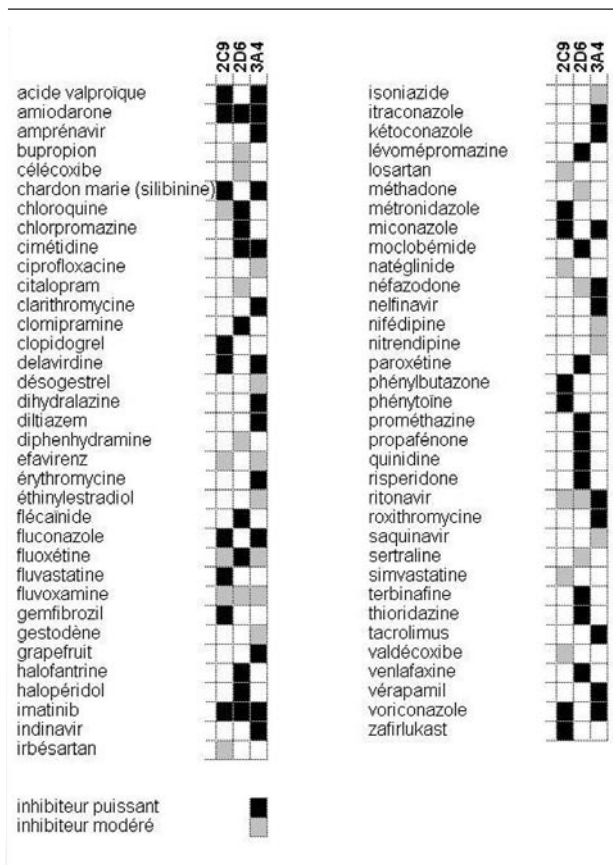


FIGURE 3 Principaux inhibiteurs des cytochromes P450 (CYP) 2C9, 2D6 et 3A4

Les inhibiteurs sont classés par ordre alphabétique selon leur dénomination commune internationale. La puissance de l'inhibition est indiquée par un carré noir (inhibiteur puissant) ou gris (modéré). L'impact de l'interaction dépendra de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale et des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur. Lors de la co-administration d'un substrat et d'un inhibiteur du même cytochrome, l'élimination du substrat est ralentie. Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du cytochrome retourne progressivement à la normale (> deux semaines).

qui ont un métabolisme accéléré (1–10 % des Caucasiens).

Les PM sont homozygotes pour un allèle défectueux (au moins 15 variantes décrites) ou, plus rarement, combinent deux allèles défectueux distincts. En Europe, plus de 90 % des PM peuvent être détectés par recherche des trois variantes les plus courantes chez les Caucasiens qui sont: le CYP2D6*4 (20 à 25 %, responsable de 70 à 90 % des PM) dû à une mutation entraînant un épissage défectueux et un codon stop prématuré, le CYP2D6*5 (5 %) responsable

d'une délétion complète du gène, et le CYP2D6*3 (2 %) résultat d'une délétion d'une base. Les IM sont porteurs d'un allèle entraînant une diminution de l'activité enzymatique (exemple : CYP2D6*10) ou une altération de la spécificité du substrat (exemple : CYP2D6*17). Les UM sont généralement porteurs de gènes dupliqués ou multidupliqués (décrit jusqu'à 13 fois) (CYP2D6*1, *2x/N) suite à un crossover inégal. Les duplications géniques et les mutations n'expliquent cependant pas tous les phénotypes.^{1,14}

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 est soumis à une variabilité interethnique qui s'explique par la distribution des principales variantes alléliques.^{15,16} Ainsi à l'exception des Caucasiens, les PM sont rares dans les autres populations ethniques. Ceci s'explique en partie par la fréquence d'une variante allélique codant pour un enzyme inactif présent chez 10 à 20 % des Caucasiens, et quasi-absent chez les Asiatiques et les Africains (moins de 2 %). Les métaboliseurs intermédiaires (IM) sont quant à eux plus fréquemment retrouvés en Asie, jusqu'à 50 % des Asiatiques étant porteurs du CYP2D6*10 codant pour un enzyme instable (moins de 2 % des Caucasiens). Enfin, les duplications génétiques sont elles aussi soumises à une variabilité interethnique, la fréquence des UM est estimée à 20 % au Proche Orient et jusqu'à 29 % en Ethiopie. En Europe, il existe un gradient Nord/Sud lorsque l'on examine la fréquence des duplications du CYP2D6: 1 à 2 % des Suédois, 3,6 % des Allemands, 3,9 % des Suisses, 7 à 10 % des Espagnols et 10 % des Siciliens sont UM.^{17,18}

2) Conséquences cliniques

Le CYP2D6 joue un rôle primordial dans le métabolisme d'un quart des médicaments couramment prescrits. Ceux-ci ont souvent une marge thérapeutique étroite, comme notamment nombre d'opioïdes et d'antidépresseurs.^{14,19}

Les conséquences thérapeutiques vont varier en fonction de l'importance de la molécule mère ou de l'activité du métabolite dans l'efficacité et la toxicité de la molécule. Ainsi les UM du CYP2D6 ont une activité enzymatique augmentée, ils vont dès lors accélérer l'élimination des antidépresseurs substrats du CYP2D6, et aux doses ordinaires on peut s'attendre à une inefficacité du traitement. A l'inverse, chez les PM, les taux plasmatiques vont s'élever aux doses usuelles et accroître ainsi l'efficacité mais aussi la toxicité, et un ajustement des posologies s'avère dès lors indispensable.

CYP2D6 ET OPIOÏDES

Les opioïdes faibles comme la codéine et le tramadol, mais également certains opioïdes considérés comme

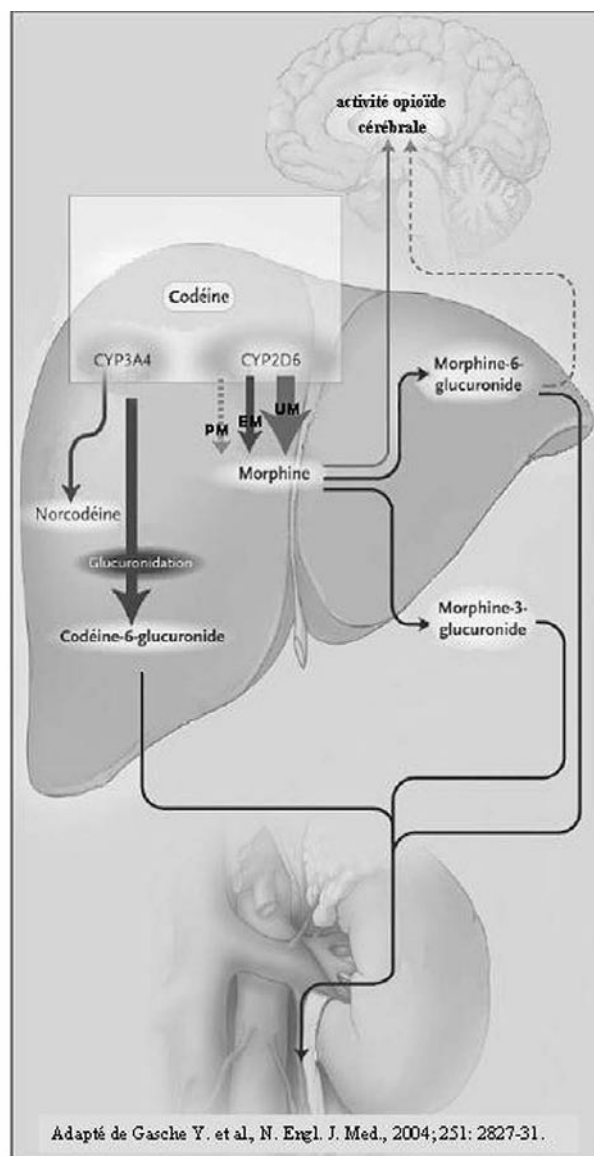


FIGURE 4 Voies de métabolisation de la codéine et d'élimination de ses métabolites

La codéine est métabolisée principalement (30 %) en codéine 6-glucuronide et dans une moindre mesure en norcodéine par l'intermédiaire du cytochrome 450 3A4. Chez un individu bon métaboliseur pour le cytochrome 2D6, la proportion de morphine produite équivaut en moyenne à 10 % de la dose de codéine. Chez un métaboliseur lent, la morphine est absente. À l'inverse, chez un métaboliseur ultrarapide, la production de morphine augmente. La morphine est ensuite métabolisée en morphine 6-glucuronide (qui possède une activité opioïde) et en morphine 3-glucuronide. Ces deux métabolites ainsi que la codéine 6-glucuronide sont ensuite éliminés par voie rénale.

"forts" tels l'hydrocodone et l'oxycodone, sont bioactives par le CYP2D6, ce qui peut à la fois affecter leur efficacité et leur toxicité.

La codéine doit être activée en morphine par le CYP2D6 (O-déméthylation) pour déployer son effet analgésique (Figure 4). Chez les individus EM du CYP2D6, environ 10 % de la codéine est bioactivée en morphine.^{20,21} Des études randomisées contrôlées ont démontré l'inefficacité de la codéine chez les PM^{22,23} et d'autres études expérimentales ont conforté cette hypothèse.²⁴⁻²⁶ L'efficacité analgésique de la codéine sera donc limitée chez les patients PM. À l'inverse, les UM pourront voir l'effet de la codéine et de ses dérivés s'accroître, la production de morphine étant augmentée. Ainsi, une intoxication sévère à la codéine à des posologies standards a entraîné un coma prolongé chez un patient dont le génotypage et le phénotypage du CYP2D6 a mis en évidence un métabolisme ultrarapide du CYP2D6.²¹

Il en va de même de l'efficacité opioïde du tramadol qui est structurellement proche de la codéine. Analgésique d'action centrale, il possède des propriétés pharmacologiques le différenciant toutefois des autres opioïdes. Le tramadol possède une faible affinité pour le récepteur opioïde μ , par contre son métabolite M1, le O-déméthyl-tramadol, produit sous l'action du CYP2D6, possède des propriétés analgésiques et une affinité pour le récepteur opioïde μ 200 fois supérieure à la substance mère.²⁷ L'activité du CYP2D6 a un rôle majeur dans l'effet analgésique du tramadol comme le confirment les études expérimentales et cliniques. Le tramadol peut quant à lui exercer son effet analgésique via l'activation de voies monoaminergiques inhibitrices descendantes, en inhibant la recapture de sérotonine et de noradrénaline. En raison de ce double mode d'action, le tramadol est donc différent des opioïdes traditionnels, en termes de profil d'effets indésirables et d'activité analgésique.²⁸ À la différence de la codéine, il reste actif chez les individus PM en raison des propriétés monoaminergiques de la substance mère.²⁹ Ainsi chez un métaboliseur lent, le mécanisme analgésique du tramadol peut se modifier. Quand l'activité du CYP2D6 diminue, l'effet opioïde s'atténue, alors que l'effet monoaminergique s'accroît.³⁰ À l'inverse une augmentation du nombre d'allèles fonctionnels du CYP2D6 augmente la quantité de métabolite M1, confirmant le lien entre la production du métabolite et le génotype du CYP2D6.³¹ Une étude prospective réalisée sur 300 patients a évalué l'impact du génotype du CYP2D6 sur la réponse au tramadol en analgésie postopératoire après chirurgie abdominale. Les non-répondeurs étaient deux fois plus nombreux parmi les

PM (46,7 %) comparés aux EM (21,6 %), les PM ont eu deux fois plus fréquemment besoin d'antalgiques de secours (tramadol + piritramide) en salle de réveil (43 *vs* 21 %) et la consommation de tramadol par injection auto-contrôlée par pompe *iv* s'accroît chez les PM (26,7 % *vs* 11,6 %). La consommation de tramadol chez les PM était par ailleurs supérieure de 30 % à celle des EM.³²

La méthadone est un opioïde fort qui est parfois utilisée comme analgésique. Il existe des différences inter-individuelles marquées dans les concentrations de méthadone qui s'expliquent en partie par l'activité du CYP2D6.³³ Les concentrations sanguines de méthadone à l'état d'équilibre ont été étudiées chez 256 patients toxicomanes 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 de méthadone supérieures à 100 mg par jour.¹⁸

CYP2D6 ET BLOQUEURS N-MÉTHYL-D-ASPARTATE (NMDA)

Le dextrométhorphan (DEM) est un dérivé morphinique non narcotique (analogue dextrogyre de la codéine) dépourvu d'activité opioïde qui agit *in vivo* comme antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. Le DEM semble posséder également une action neuromodulatrice. Il est métabolisé en dextrorphan (DOR) par le CYP2D6 et il est utilisé comme substrat test pour phénotyper cette voie métabolique.³⁴ Le DEM est rapidement transformé en DOR chez les EM. Les données expérimentales montrent que le DEM exerce un effet antinociceptif et neuro-modulateur plus marqué chez les PM du CYP2D6, au contraire de l'effet de plus courte durée observé chez les EM.³⁵ Ainsi, le CYP2D6 pourrait jouer un rôle important dans l'effet neuromodulateur du DEM et expliquer les apparentes contradictions sur son impact clinique dans les études randomisées contrôlées périopératoires sur la prévention des douleurs.³⁶

CYP2D6 ET DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

Bien que controversé, les PM pourraient être protégés contre la dépendance aux opiacés pour certaines molécules. Ainsi aucun PM n'a été retrouvé par génotypage et phénotypage dans un groupe de patients dépendants aux opiacés du type de la codéine, à la différence des patients n'ayant jamais été dépendants à des substances (4 %) ou dépendants à de nombreuses autres substances (alcool, cocaïne, amphétamines ; 6,5 %). Cette sous-représentation des métaboliseurs lents chez les patients dépendants aux opiacés suggère que

ceux-ci ont une protection pharmacogénétique contre la dépendance orale aux opiacés (odds ratio > 7).³⁷ L'inhibition du CYP2D6, en bloquant la production de morphine, pourrait ainsi permettre de moduler le risque de dépendance en bloquant ces voies métaboliques.³⁸ Les premiers essais cliniques n'ont cependant pas permis de conforter cette hypothèse.³⁹

CYP2D6 ET ANTIDÉPRESSEURS COMME CO-ANALGÉSIFIQUES

Les antidépresseurs sont souvent utilisés comme co-analgésiques.⁴⁰ Un certain nombre de mécanismes a été impliqué dans leur effet analgésique. Les antidépresseurs tricycliques sont connus pour inhiber le recaptage présynaptique de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT), aussi bien que pour bloquer les récepteurs alpha 1-adrénérgiques, muscariniques et histaminiques. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) agissent principalement sur la 5-HT. La venlafaxine, nouvel agent chimiquement distinct des tricycliques et des ISRS, inhibe la recapture de NA et 5-HT avec une action relativement sélective sur la 5-HT, particulièrement à faible dose, et s'est révélée efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques.⁴¹ Les antidépresseurs sont associés à une incidence relativement élevée d'effets indésirables qui peuvent limiter leur utilisation chez les patients douloureux.

Les principaux antidépresseurs sont métabolisés par le CYP2D6 (Figure 1). Plus de 25 % des patients ne répondent pas aux antidépresseurs, et le phénotype UM est maintenant reconnu comme facteur de risque d'inefficacité thérapeutique.¹⁹ A l'inverse, les PM expérimentent des effets toxiques aux doses usuellement recommandées qui pourraient s'expliquer par la variabilité des concentrations plasmatiques (30 à 40 fois) observée suite à la prise de doses similaires.¹⁷

Des études pharmacocinétiques indiquent par exemple que chez les PM, la clairance de l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine, l'imipramine, la nortriptyline, la trimipramine, la paroxétine, le citalopram, la fluvoxamine, la fluoxétine et la venlafaxine est diminuée, et par conséquent leurs concentrations plasmatiques augmentées.^{16,17} L'association entre les effets indésirables et le génotype du CYP2D6 est également bien étudiée. Une méta-analyse révèle une corrélation positive entre le risque de toxicité neurologique et les concentrations plasmatiques médicamenteuses.⁴² Une fréquence augmentée de PM pour le CYP2D6 est retrouvée chez les patients présentant des effets indésirables.¹⁷ Dans une étude prospective de patients traités par désipramine (100 mg·jour⁻¹ durant trois semaines), seuls les patients phénotypés PM pour le CYP2D6 ont présenté des effets indésirables (confu-

sion, sédation, hypotension orthostatique). Ces derniers étaient par ailleurs corrélés à des taux plasmatiques élevés ayant nécessité une réduction de la dose.⁴³ Une relation entre le phénotype PM et la cardiotoxicité (palpitation, dyspnée, arythmie) a par ailleurs été suggérée chez les patients PM sous venlafaxine.¹⁷ Parmi les patients rapportant des effets indésirables sous antidépresseurs substrats du CYP2D6, on retrouve deux fois plus de PM.⁴⁴ On note une variation des doses efficaces dans le traitement de la dépression de 10 à 500 mg·jour⁻¹ pour la nortriptyline, de 10 à 500 mg pour l'amitriptyline et de 25 à 300 mg pour la clomipramine selon que l'on soit PM ou UM.¹⁹ Les Chinois (majorité d'individus IM) métabolisent les antidépresseurs (désipramine, nortriptyline, clomipramine) plus lentement et reçoivent en général des doses plus faibles d'antidépresseurs.¹⁹ Ainsi, les premières recommandations de doses en fonction du génotype/phénotype du CYP2D6 concernant 14 antidépresseurs ont été développées en 2001.⁴⁵ La réduction de la dose est globalement de 50 à 80 % pour les antidépresseurs tricycliques chez les PM, les différences sont moins marquées (30 %) pour les ISRS. Pour les UM, les doses recommandées s'accroissent à 260 % pour la désipramine, 300 % pour la miansérine, et 230 % pour la nortriptyline.⁴⁵ Le génotypage pourrait ainsi permettre d'individualiser les posologies.

Polymorphisme du CYP3A

La famille du CYP3 joue un rôle dans la biotransformation de 45 à 60 % des médicaments, parmi lesquels figurent les opioïdes naturels comme la codéine, ou synthétiques comme le tramadol, la buprénorphine, la méthadone, le fentanyl, et le dextrométhorphan.⁴⁶ Des différences interindividuelles dans l'expression du CYP3A (jusqu'à 30 fois) existent dans certaines populations. La sous famille du CYP3A comprend quatre gènes : les CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, et CYP3A43, situés sur le chromosome 7. Dans la sous-famille du CYP3A, l'enzyme la plus abondante et importante au niveau des réactions oxydatives est le CYP3A4. Il a été isolé sur la base de son activité oxydante sur la nifédipine,⁴⁷ et la variabilité extrême du métabolisme de la nifédipine (plus de dix fois) suggère l'existence d'un polymorphisme génétique.⁴⁸ Des variantes alléliques du CYP3A4 sont décrites, mais aucune à l'heure actuelle ne résulte en une modification significative de l'activité enzymatique. Le CYP3A5 est exprimé chez 20 à 30 % des Caucasiens et, représentant au moins 50 % du contenu total en CYP3A hépatique chez les personnes qui l'expriment, il participe à la variabilité interindividuelle dans l'élimination des médicaments dépendants du CYP3A. Une étude a

montré que seuls les patients possédant au moins un allèle du CYP3A5*1 expriment le CYP3A5, alors que les CYP3A5*3 et CYP3A5*6 résultent en la non-expression du CYP3A5.⁴⁹ La spécificité du substrat du CYP3A5 est semblable à celle du CYP3A4 (mais il est généralement moins actif) et le CYP3A5 semble métaboliser la plupart des substrats du CYP3A4. Ainsi même si une large variabilité interindividuelle du CYP3A4 est rapportée, on n'identifie pas de polymorphisme phénotypique et la notion de métaboliseur lent ou de métaboliseur ultrarapide ne peut pas être appliquée.

Interactions médicamenteuses et CYP

Les médicaments administrés de manière concomitante peuvent également, du fait d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, modifier l'activité des CYP (Figures 1, 2 et 3). Des inhibitions compétitives peuvent interférer avec leur activité. Ainsi les concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C9 peuvent notamment augmenter lors de co-administration d'amiodarone, fluvastatine, fluconazole, phénylbutazone, sulphinpyrazone, sulphaphénazole ou sulfamides, qui sont des inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP2C9. Les substrats du CYP2C9 peuvent à l'inverse être induits sous carbamazépine, éthanol ou phénobarbitone, et une baisse des concentrations et de l'efficacité des AINS sont dès lors prévisibles.⁴⁶

Il n'existe pas d'inducteurs du CYP2D6, par contre des inhibiteurs du CYP2D6 sont bien décrits comme notamment les antiarythmiques (quinidine) ou les neuroleptiques tels que la chlorpromazine, l'halopéridol, la lévopromazine ou la thioridazine, et bon nombre d'antidépresseurs (Figure 3). Lors de la co-administration d'un inhibiteur et d'un substrat du CYP2D6 divers scénarios sont envisageables en fonction de l'activité de la molécule mère considérée. On peut ainsi mettre en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques des antidépresseurs substrats du CYP2D6 ou alors une inactivation des pro-médicaments comme les opioïdes faibles.

Les facteurs environnementaux (par exemple au niveau alimentaire, le jus de pamplemousse et le chardon marie étant des inhibiteurs du CYP3A4) et les interactions médicamenteuses (inhibition ou induction; Figures 2 et 3) contribuent en grande partie à la variabilité de l'activité catalytique du CYP3A4. Là encore, leurs conséquences cliniques vont dépendre de l'activité de la substance mère et de ses métabolites. La méthadone est métabolisée par le CYP3A4 (et le CYP2D6) comme le démontrent des études *in vitro*, et des études indirectes montrent une diminution ou une augmentation des concentrations plasma-

tiques de méthadone chez les patients sous traitement de maintien après l'administration respectivement d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4. Ainsi des symptômes de sevrage aux opioïdes sont décrits chez les patients sous méthadone traités pour une tuberculose par rifampicine, via une réduction des concentrations plasmatiques de méthadone.^{32,50} Les inhibiteurs du CYP3A4 comme les macrolides, et certains antidépresseurs comme la paroxétine ou neuroleptiques comme l'olanzapine (Figure 3) vont par ailleurs réduire la clairance de la méthadone et augmenter le risque de surdosage.⁵¹ Une étude observationnelle a trouvé une corrélation entre les concentrations plasmatiques de méthadone à l'état d'équilibre et l'activité du CYP3A4.⁵² Une étude *in vitro* a par ailleurs montré que les antiprotéases (ritonavir, indinavir, saquinavir) sont des inhibiteurs *in vitro* du métabolisme de la méthadone et de la buprénorphine.⁵³ De même, le CYP3A4 est l'isoforme principale responsable de la déalkylation du fentanyl, de l'alfentanil et du sulfentanil. Ainsi la rifampicine, un inducteur du CYP3A4 augmente la clairance de l'alfentanil de 3 fois, à l'inverse des macrolides qui la diminue de quatre à cinq fois.^{54,55}

Le midazolam est une benzodiazépine hydrosoluble à courte durée d'action, elle est substrat (comme la majorité des benzodiazépines) du CYP3A4. Des interactions pharmacocinétiques avec les substances inhibitrices du CYP3A4 (Figure 2) peuvent conduire à une augmentation de ses effets indésirables, du fait de l'augmentation de ses concentrations plasmatiques.^{56,57} Ainsi un coma prolongé a été décrit chez un patient âgé de 61 ans ayant reçu du midazolam (dose totale cumulée 300 mg) pour une sédation lors de cardioversions électriques, de l'amiodarone dans le cadre d'épisodes de tachyarythmies supraventriculaires, ainsi qu'une antibiothérapie par érythromycine pour une pneumopathie aiguë. Le coma (six jours) a été imputé à la prolongation de la demi-vie du midazolam à plus de 24 hr par les deux inhibiteurs du CYP3A4 que sont l'érythromycine et l'amiodarone.⁵⁶

B. La P-gp : un autre exemple de variabilité génétique

1) P-GP ET ASPECTS GÉNÉTIQUES

La P-gp est le produit du gène MDRI (multi drug resistant protein) qui appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Elle a dans un premier temps été identifiée et étudiée au niveau des cellules tumorales résistantes aux chimiothérapies anticancéreuses.⁵⁸ 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. Sa

localisation entre autre au niveau intestinal, hépatique, rénal, et de la barrière hémato-encéphalique explique peut être son rôle protecteur de certains sanctuaires comme le cerveau en prévenant l'accumulation des médicaments dans ces organes cibles.⁵⁹

La P-gp est sujette à une variabilité interindividuelle d'expression et de fonction du fait d'une part du polymorphisme génétique auquel est soumis le gène MDRI, et d'autre part de possibles interactions médicamenteuses (inducteurs et inhibiteurs de la P-gp).

Une trentaine de mutations ont été décrites sur le gène MDRI.⁶⁰ Deux d'entre-elles ont été particulièrement investiguées : la mutation G2677T/A entraînant un changement d'acide aminé et la mutation silencieuse C3435T. Cette dernière mutation est soumise à une variabilité interethnique: la fréquence des individus homozygotes pour les allèles C ou T est de 25 % chez les Caucasiens et les Asiatiques, mais que de 6 % en Afrique.⁶¹ Des variabilités sont rapportées en Europe de l'Est, la fréquence des génotypes CC, CT et TT étant de 42 %, 41 % et 17 %. Au Québec, elle est de respectivement 16 %, 55 % et 29 %.⁶²

2) CONSÉQUENCES CLINIQUES

La variabilité de l'expression de la P-gp peut avoir un impact sur l'absorption et la distribution des médicaments. Lorsqu'un individu dispose d'une faible quantité de P-gp intestinale, la quantité de substrats absorbée et les concentrations plasmatiques seront plus élevées.

Le génotype 3435TT a ainsi été associé à une expression deux fois plus faible du transporteur au niveau duodéal que les génotypes CT et CC.⁶⁰ Il a par ailleurs été montré que les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre sont plus élevées chez les volontaires sains porteurs de l'allèle T.⁶³

Les substrats de la P-gp partagent des propriétés physiques comme un cycle aromatique, une hydrophobicité, un poids moléculaire compris entre 200 et 1'800 Da., ou encore un groupe azoté cationique. Il est par ailleurs important de noter que la majorité des substrats et inhibiteurs de la P-gp sont également substrats et inhibiteurs du CYP3A4. Leurs gènes sont proches sur le même chromosome (7q22,1 et 7q21,1) et une corégulation de ces deux gènes pourrait exister. Ainsi une corrélation entre le polymorphisme C3435T du MDRI et le taux d'expression du CYP3A4 a été observée au niveau intestinal. Le chevauchement n'est toutefois pas complet et des investigations complémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.⁵⁹

Les opioïdes ont en commun une structure aromatique planaire à trois anneaux et un anneau pipéridine substitué, et sont de ce fait de bons candidats pour être substrats de la P-gp.

Des études *in vitro* ont ainsi montré que le lopéramide, la morphine, la méthadone, la mépéridine l'hydromorphone, la naloxone, la naltrexone, et la pentozacine sont transportés par la P-gp.⁴⁶ Les résultats se sont révélés contradictoires pour le fentanyl. Le sulfentanyl-sulfentanil et l'alfentanyl-alfentanil ne sont eux, pas substrats de la P-gp. Ces trois dernières substances sont par contre *in vitro* des inhibiteurs de la P-gp (à des concentrations toutefois peu comparables à celle atteintes en clinique).⁶⁴ Certaines endorphines et enképhalines sont également substrats de la P-gp.⁶⁵

Des études expérimentales *in vivo* chez l'animal ont par ailleurs montré un rôle possible de la P-gp sur la modulation de l'anti-nociception. Ainsi chez des souris déficientes en P-gp, une augmentation de l'effet anti-nociceptif d'enképhaline synthétique (DPDE) a été mise en évidence par rapport aux souris normales du fait d'une amélioration de la biodisponibilité cérébrale.⁶⁶ De la même manière chez le rat ayant reçu un inhibiteur puissant de la P-gp et une dose unique *iv* de morphine, les effets anti-nociceptifs sont prolongés par rapport aux rats non traités. Ces changements ne sont qu'imparfaitement corrélés aux changements pharmacocinétiques plasmatiques de morphine.⁶⁷ L'activité *in vivo* chez l'animal d'autres opioïdes comme la mépéridine, la méthadone et le fentanyl pourrait également être influencée par l'expression de la P-gp.⁶⁸ Chez l'homme, le lopéramide, un opiacé utilisé pour son effet anti-diarrhéique, agit sur les récepteurs opiacés intestinaux en réduisant la motilité intestinale, et est à doses standards, dépourvu d'effets centraux. Par contre un prétraitement avec la quinidine (600 mg une heure avant), un inhibiteur de la P-gp, conduit à une dépression respiratoire^{69,70} et une diminution du diamètre pupillaire.⁷⁰ Par contre, bien que la quinidine augmente l'absorption et les concentrations plasmatiques de morphine,⁷¹ de méthadone,⁷² et de fentanyl⁷³ après administration orale, la quinidine n'a pas d'effet sur la pharmacodynamie de ces trois substances après administration *iv*.⁷¹⁻⁷³ Par ailleurs, l'utilisation de doses uniques d'inhibiteurs de la P-gp (valsopodar, quinidine) chez des volontaires sains sous petites doses de morphine *iv* n'a pas été associée à une modification des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la morphine.^{74,75} Ces résultats semblent indiquer chez l'homme que la P-gp n'influencerait que peu la biodisponibilité cérébrale de la morphine, de la méthadone et du fentanyl.

II. Phénotypage et génotypage : perspectives d'avenir

Des outils diagnostiques sont maintenant disponibles dans les centres hospitaliers universitaires. Ils per-

mettent l'identification rapide (1–2 jours) des anomalies et variations du métabolisme au niveau des cytochromes. Deux méthodes sont actuellement disponibles : le phénotypage qui permet d'identifier l'activité enzymatique des cytochromes, le phénotype reflétant les caractéristiques observées de l'activité enzymatique d'un patient, et le génotypage qui détecte les variantes alléliques actuellement décrites et reflète les caractéristiques au niveau de l'ADN.

Techniques

Le phénotypage est la mesure de l'activité enzymatique oxydative des cytochromes. Un substrat test ("probe drug") approprié et correspondant à un cytochrome spécifique est administré au patient, puis une mesure de la quantité de substance mère et de son métabolite dans le sang ou l'urine est effectuée.⁷⁶ Ces dosages permettent le calcul du ratio métabolique soit le rapport entre la quantité de la molécule mère (inchangée) divisée par la quantité de son métabolite un certain temps après l'ingestion du substrat test, mais aussi d'autres paramètres pharmacocinétiques comme la clairance totale. Ainsi pour le CYP2D6, les substrats tests utilisés sont la spartéine, la débrisoquine ou le dextrométhorphan. Par exemple, après l'ingestion de 25 mg de dextrométhorphan (Bexine®) le soir au coucher et vessie vide, les urines de la nuit sont collectées sur huit à 12 hr et les concentrations de dextrométhorphan et de dextrorphan sont dosées dans les urines. Les rapports métaboliques sont calculés. Ils définissent l'activité enzymatique et varient en fonction du substrat test utilisé. Les rapports métaboliques définissant le phénotype de PM sont de : > 12,6 pour la débrisoquine, > 20 pour la spartéine, et > 0,3 pour le dextrométhorphan. Le phénotype UM est quant à lui défini par des rapports métaboliques de < 0,2 pour la débrisoquine, < 0,15 pour la spartéine, et < 0,003 pour le dextrométhorphan. Il est à noter qu'à l'inverse des PM qui constituent un groupe distinct au niveau de leur distribution (antimode), la définition des valeurs seuils correspondant au phénotype UM s'est faite de manière plus arbitraire.¹⁴ Les substrats tests pouvant être utilisés pour le phénotypage du CYP2C9 sont le flurbiprofène, le diclofénac, le losartan, le tolbutamide ou encore la warfarine.⁷⁷ Le phénotypage du CYP 3A4 peut quant à lui être réalisé avec le midazolam, le cortisol endogène, l'érythromycine ou la dapsonne.⁷⁷ Des mélanges ("cocktails") de substrats tests administrés de manière concomitante sont actuellement utilisés ou à l'étude. Ils offrent l'avantage de réaliser de manière simultanée le phénotypage de différents cytochromes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4).^{78,79} Le phénotypage permet également de détecter des interactions médica-

menteuses pertinentes lorsque le phénotype du patient est connu au préalable ou si un génotypage est réalisé en parallèle. En effet, les inhibiteurs et inducteurs des CYP testés peuvent modifier les concentrations du substrat test et donc le ratio métabolique, phénomène appelé "phenocopying". Le phénotypage présente l'avantage d'être une méthode rapide, simple, peu coûteuse, et reproductible. L'administration d'une substance pharmacologiquement active à des fins diagnostiques peut toutefois poser des questions d'ordre éthique. Par ailleurs, les informations dont nous disposons sur le phénotypage des groupes spécifiques (enfants, personnes âgées, insuffisants rénaux et hépatiques) sont limitées.^{14,76}

Le génotypage permet quant à lui d'analyser les mutations génétiques fonctionnelles importantes codant pour les enzymes spécifiques par la technique de la réaction de polymérisation en chaîne couplée à une analyse de polymorphisme par mesure de la longueur de fragments de restriction après hydrolyse grâce à des enzymes de restriction.^{1,14} Pour une description détaillée des techniques de génotypage, le lecteur pourra se référer à la revue de Jannetto *et coll.*⁸⁰ Les informations génétiques de l'individu sont déterminées de manière directe, et ne nécessitent pas la prise d'un substrat test. Il n'est par ailleurs pas influencé par la prise de médicaments de manière concomitante, ou par les facteurs environnementaux et offre l'avantage d'être réalisé une fois pour toute la vie. Cette technique encore récente a toutefois un coût, et sa sensibilité varie en fonction du cytochrome considéré. Ainsi du fait de génotypes spécifiques et/ou de mutations encore inconnues, les UM du CYP2D6 ne sont pas tous détectés.¹⁴ Les avancées scientifiques sont rapides dans ce domaine, et de nouvelles variantes alléliques sont mises en évidence de manière régulière.

Des méthodes de détection rapide par la technologie des puces génétiques ont été mises sur le marché.⁸¹ Les puces génétiques (ou puces à ADN, DNA microarrays) sont des supports solides de quelques centimètres carrés sur lesquels peuvent être fixés de manière organisée des milliers de séquences d'ADN différents. Ces fragments servent de sondes génétiques pour mesurer le niveau d'expression génétique. Les sondes génétiques capturent de manière très spécifique des fragments d'ADN complémentaires contenus dans un échantillon biologique à tester. Ce phénomène (hybridation) peut être mis en évidence par des techniques optiques sous éclairage fluorescent ou par détection de radioactivité. La quantification des signaux obtenus et l'identification des fragments de gènes reconnus sont rendues possibles grâce à un système d'acquisition

d'image puis d'analyse des données faisant appel à des logiciels informatiques spécialement conçus à cet effet. Les résultats obtenus sont ensuite validés sur le plan statistique et interprétés dans un contexte biologique. Il existe actuellement deux procédés majeurs de fabrication de puces à ADN ce qui permet de distinguer différents types de puces : les macro et microarrays avec un dépôt direct de molécules d'ADN sur leur support, et les puces à oligonucléotides avec la synthèse *in situ* des sondes oligonucléotidiques sur une surface solide. Celles-ci devraient permettre de détecter plus rapidement et à plus grande échelle les différentes variantes alléliques.⁸⁰

Indications en pratique clinique et perspectives

A l'heure actuelle, le génotypage et le phénotypage des cytochromes se justifient de manière rétrospective chez les patients qui ne répondent pas à un traitement de manière adéquate, c'est-à-dire insuffisamment (échec thérapeutique) ou au contraire de manière trop marquée (toxicité médicamenteuse). Ils permettent aussi de faire la distinction entre un problème de compliance et un métabolisme ultrarapide, lorsqu'un médicament est inefficace ou que les concentrations plasmatiques sont infrathérapeutiques comme dans le cas des antidépresseurs. Ces techniques permettent par ailleurs de faire la distinction entre une suspicion de dépendance médicamenteuse et un déficit métabolique dans le cas d'une consommation importante d'opiacé faible comme la codéine jugée inefficace par le patient PM. Le couplage des deux techniques permet par ailleurs de détecter des interactions médicamenteuses pertinentes lorsque le phénotype du patient est connu au préalable ou si un génotypage est réalisé en parallèle.

Les tests pharmacogénétiques sont toutefois à l'heure actuelle limités à certains hôpitaux universitaires et centre spécialisés. Les recommandations de dose en fonction du génotype doivent en effet être considérées comme un concept préliminaire qui doit être vérifié. L'efficacité et l'utilité clinique de ces tests diagnostiques restent ainsi à être validés par des études prospectives randomisées contrôlées, ainsi que par des analyses pharmacoéconomiques (nombre de tests nécessaires pour éviter un cas de toxicité et coûts associés) appropriées.

Conclusion

La thérapeutique antalgique est un prototype de l'importance de l'individualisation de la prescription médicamenteuse. La plupart des analgésiques est métabolisée par les CYP, eux-mêmes soumis à un polymorphisme génétique. Ces polymorphismes peu-

vent permettre d'expliquer l'inefficacité ou à l'inverse la toxicité des traitements. À l'avenir, la détection par phénotypage et génotypage de ces polymorphismes pourrait nous donner des outils rapides et fiables pour optimiser la thérapeutique en anticipant effets indésirables comme inefficacité thérapeutique, en identifiant le médicament approprié et en prédisant la posologie la plus efficace et la plus sûre pour chaque patient. Ils nous permettent par ailleurs de distinguer un problème d'observance d'un métabolisme ultrarapide, et un abus médicamenteux d'un déficit métabolique. Leur analyse coût/bénéfice devra cependant être confirmée par des études prospectives appropriées.

Références

- Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113: 746–50.
- Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 447–50.
- Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, Yasumori T, Hosakawa M, Chiba K. CYP2C9 Ile³⁵⁹ and Leu³⁵⁹ variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 95–104.
- Shintani M, Ieiri I, Inoue K, et al. Genetic polymorphisms and functional characterization of the 5'-flanking region of the human CYP2C9 gene: in vitro and in vivo studies. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 175–82.
- Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmoller J. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 62–75.
- Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmoller J. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 473–80.
- Sandberg M, Yasar U, Stromberg P, Hoog JO, Eliasson E. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 alcohol dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 54: 423–9.
- Shimamoto J, Ieiri I, Urae A, et al. Lack of differences in diclofenac (a substrate for CYP2C9) pharmacokinetics in healthy volunteers with respect to the single CYP2C9*3 allele. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 65–8.
- Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 729–35.
- Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmoller J. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 51–61.
- Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K, et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 283–92.
- Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML. Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 627–30.
- Aithal GP, Day CP, Leathart JB, Daly AK. Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 511–8.
- Zanger UM, Raimondo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 23–37.
- Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 192–209.
- Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphism human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342–9.
- Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 111–22.
- Eap CB, Broly F, Mino A, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 229–34.
- Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome 2D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(Suppl 2): 17–22.
- Yue QY, Hasselstrom J, Svensson JO, Sawe J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Caucasian healthy volunteers comparisons between extensive and poor hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 635–42.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827–31.
- Dayer P, Desmeules J, Leemann T, Striberni R. Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/buff). *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 411–6.

- 23 Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 23–6.
- 24 Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Brosen K, *et al.* The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 587–92.
- 25 Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 413–22.
- 26 Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schanzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998; 76: 27–33.
- 27 Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 235–9.
- 28 Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000; 4(Suppl. A): 15–21.
- 29 Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636–44.
- 30 Desmeules J, Violand C, Piguet V, Kondo M, Dayer P. Role of CYP2D6 in tramadol isomers kinetics and analgesic effects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 91 (abstract).
- 31 Levo A, Koski A, Ojanpera I, Vuori E, Sajantila A. Post-mortem SNP analysis of CYP2D6 gene reveals correlation between genotype and opioid drug (tramadol) metabolite ratios in blood. *Forensic Sci Int* 2003; 135: 9–15.
- 32 Stamer UM, Lehnen K, Hotbker F, *et al.* Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231–8.
- 33 Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. Implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153–93.
- 34 Dayer P, Leemann T, Striberni R. Dextromethorphan O-demethylation in liver microsomes as a prototype reaction to monitor cytochrome P-450 db₁ activity. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 34–40.
- 35 Desmeules JA, Kondo Oestreicher M, Piguet V, Allaz AF, Dayer P. Contribution of cytochrome P-4502D6 phenotype to the neuromodulatory effects of dextromethorphan. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 607–12.
- 36 McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385–400.
- 37 Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 375–9.
- 38 Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Relevance of deficient CYP2D6 in opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 567–8.
- 39 Fernandes LC, Kilicarslan T, Kaplan HL, Tyndale RF, Sellers EM, Romach MK. Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 326–9.
- 40 Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000; 32: 305–16.
- 41 Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 621–9.
- 42 Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 88–95.
- 43 Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 395–8.
- 44 Chen S, Chou WH, Blouin RA, *et al.* The cytochrome P450 2D6 enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 522–34.
- 45 Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, *et al.* CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173–92.
- 46 Desmeules JA, Piguet V, Ehret GB, Dayer P. Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and analgesia. In: Mogil JS (Ed.). *The Genetics of Pain, Progress in Pain Research and Management*. IASP Press; 2004: 211–38.
- 47 Gonzalez FJ. Molecular genetics of the P-450 superfamily. *Pharmacol Ther* 1990; 45: 1–38.
- 48 Gonzalez FJ, Schmid BJ, Umeno M, *et al.* Human P450PCN1: sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase. *DNA* 1988; 7: 79–86.
- 49 Kuehl P, Zhang J, Lin Y, *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383–91.
- 50 Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819–50.
- 51 Begre S, von Bardeleben U, Ladewig D, *et al.* Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone

- in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 211–5.
- 52 *Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M, Golay KP, Baumann P, Eap CB.* Cytochrome P450 3A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Dependence* 2003, 69: 205–11.
- 53 *Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, et al.* Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Disp* 1998; 26: 257–60.
- 54 *Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED.* Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Disp* 1997; 25: 1072–80.
- 55 *Kharasch ED, Russel M, Mautz D, et al.* The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. Implications for interindividual variability in disposition and perioperative drug interactions. *Anesthesiology* 1997; 87: 36–50.
- 56 *Gascon MP, Dayer P.* In vitro forecasting of drugs which may interfere with the biotransformation of midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 573–8.
- 57 *Gascon MP, Dayer P, Waldvogel F.* Les interactions médicamenteuses du midazolam. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 1834–6.
- 58 *Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I.* Expression of full-length cDNA for the human “MDR1” gene confers resistance to colchicines, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3004–8.
- 59 *Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13–33.
- 60 *Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al.* 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* 2000; 97: 3473–8.
- 61 *Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, et al.* MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 217–21.
- 62 *Clement Jerdi M, Desmeules J, Dayer P.* La glycoprotéine P: un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Med Hyg* 2004; 62: 704–9.
- 63 *Johne A, Kopke K, Gerloff T, et al.* Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 584–94.
- 64 *Wandel C, Kim R, Wood M, Wood A.* Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2002; 96: 913–20.
- 65 *Oude Elferink RP, Zadina J.* MDR1 P-glycoprotein transports endogenous opioid peptides. *Peptides* 2001; 22: 2015–20.
- 66 *Chen C, Pollack GM.* Altered disposition and antinociception of [D-penicillamine^{2,5}] enkephalin in mdr1a-gene-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 545–52.
- 67 *Letrent SP, Pollack GM, Brouwer KR, Brouwer KL.* Effect of GF120918, a potent P-glycoprotein inhibitor, on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat. *Pharm Res* 1998; 15: 599–605.
- 68 *Thompson SJ, Koszain K, Bernards CM.* Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2000; 92: 1392–9.
- 69 *Sadeque AJ, Wandel C, He H, Shah S, Wood AJ.* Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 231–7.
- 70 *Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, et al.* Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 651–60.
- 71 *Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P.* Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 543–54.
- 72 *Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D.* The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 600–10.
- 73 *Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D.* Quinidine as a probe for the role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 224–33.
- 74 *Drewe J, Ball HA, Beglinger C, et al.* Effect of P-glycoprotein modulation on the clinical pharmacokinetics and adverse effects of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 237–46.
- 75 *Skarke C, Jarrar M, Erb K, Schmidt H, Geisslinger G, Lotsch J.* Respiratory and miotic effects of morphine in healthy volunteers when P-glycoprotein is blocked by quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 303–11.
- 76 *Kivisto KT, Kroemer HK.* Use of probe drugs as predictors of drug metabolism in humans. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 40S–8S.
- 77 *Streetman DS, Bertino JS Jr, Nafziger AN.* Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 187–216.

- 78 Zhou H, Tong Z, McLeod JF. "Cocktail" approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 120–34.
- 79 Jerdi MC, Daali Y, Oestreicher MK, Cherkaoui S, Dayer P. A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 35: 1203–12.
- 80 Jannetto PJ, Laleli-Sahin E, Wong SH. Pharmacogenomic genotyping methodologies. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1256–64.
- 81 Collins FS. Microarrays and macroconsequences. *Nat Genet* 1999; 21(1suppl): 1–51.
- 82 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–91.
- 83 Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210–58.
- 84 Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 193–200.
- 85 Poulsen L, Brose K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects, *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 289–95.
- 86 Heiskanen T, Olkkola T, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone, *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603–11.
- 87 Otton SV, Schadel M, Cheung SW, Kaplan HL, Busto UE, Sellers EM. CYP2D6 phenotype determines the metabolic conversion of hydrocodone to hydromorphone. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 463–72.
- 88 Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444–52.
- 89 Pope LE, Khalil MH, Berg JE, Stiles M, Yakatan GJ, Sellers EM. Pharmacokinetics of dextromethorphan after single or multiple dosing in combination with quinidine in extensive and poor metabolizers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1132–42.
- 90 Moghadamnia AA, Rostami-Hodjegan A, Abdul-Manap R, Wright CE, Morice AH, Tucker GT. Physiologically based modelling of inhibition of metabolism and assessment of the relative potency of drug and metabolite: dextromethorphan vs. dextrorphan using quinidine inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 57–67.
- 91 Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 649–73.
- 92 Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.