

Vulnérabilité génétique à la douleur

Lakhdar Griene

Faculté de Médecine d'Alger

Laboratoire d'Hormonologie - Centre Pierre et Marie Curie - Alger

- Je déclare aucun conflit d'intérêt !

- Je fais appel à votre magnanimité
pour ne pas avoir cité toutes mes sources bibliographiques.

Qu'est ce que la douleur ?

L'Association internationale pour l'étude de la douleur définit ainsi la douleur :

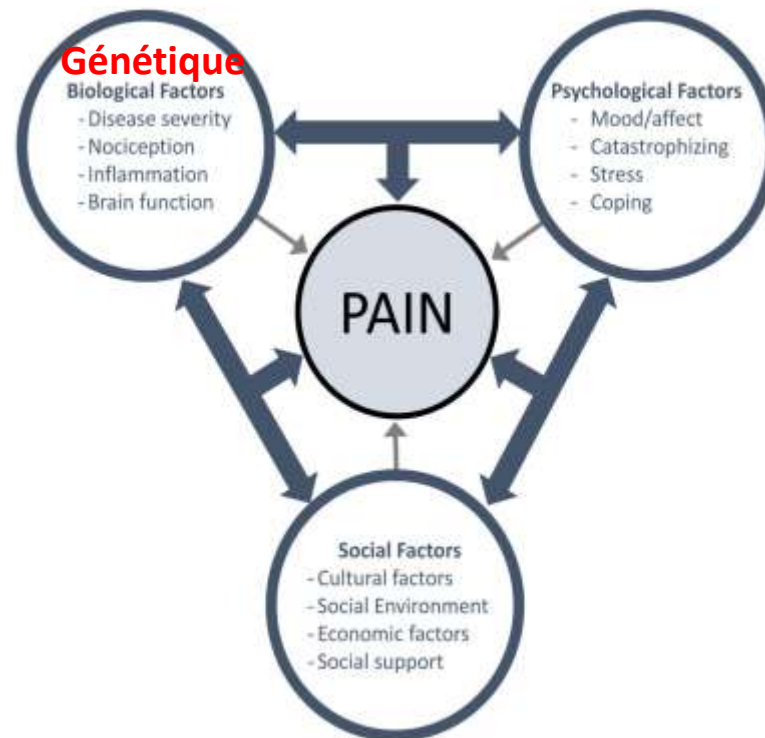
C'est l'expression d'une expérience **sensorielle** et **émotionnelle** désagréable liée à une lésion tissulaire existante, potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion.

Modèle biopsychosocial de la douleur

□ 03 composantes

□ Facteurs biologiques, psychologiques et sociaux

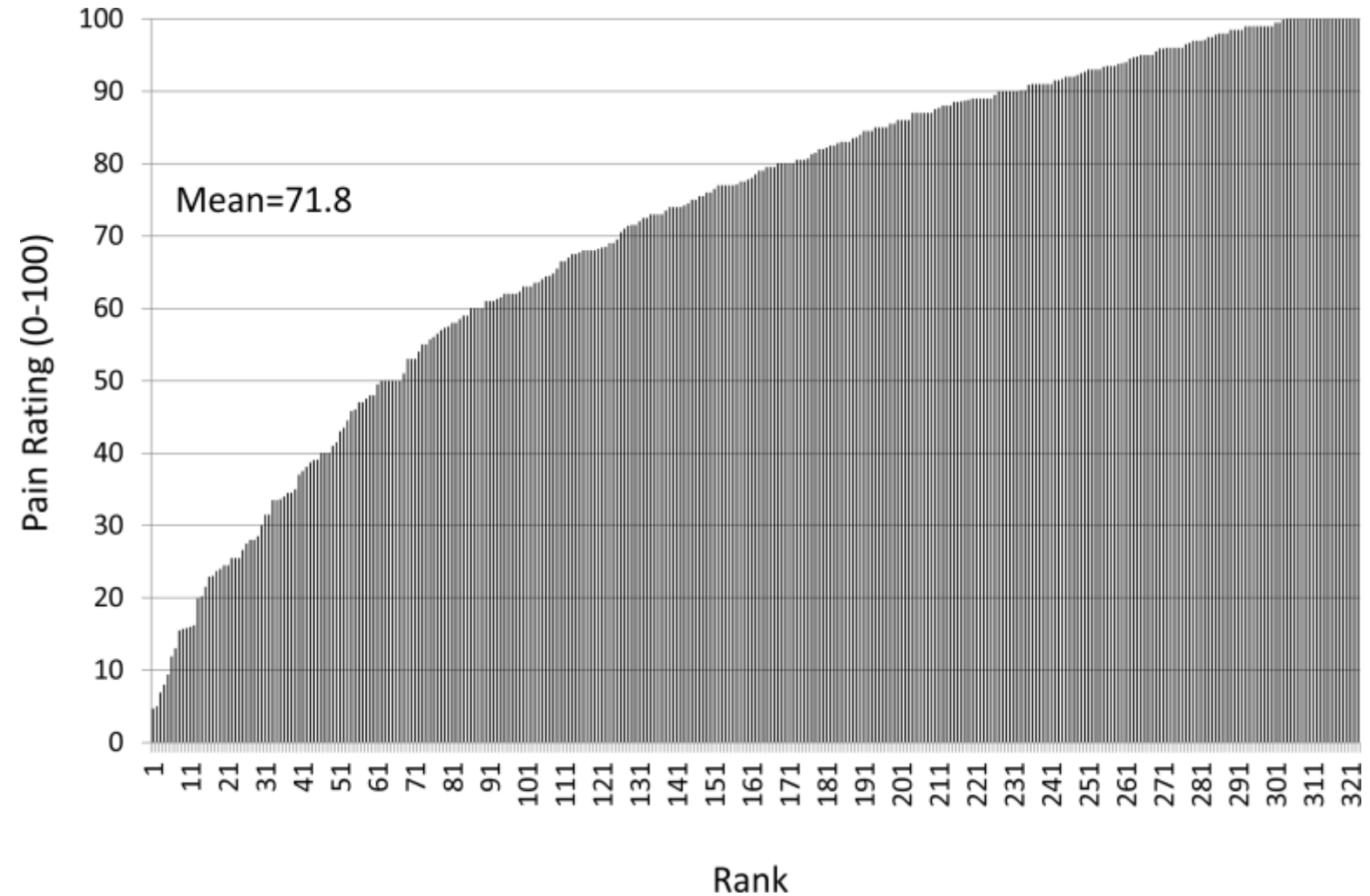
Ces variables interagissent de manière complexe pour influencer la douleur



Polymorphisme clinique de réponse au même stimulus nociceptif

321 adultes jeunes

48° C



Par définition la douleur est une expérience subjective et hautement personnelle

Polymorphisme Génétique et Douleur

Ce polymorphisme peut intervenir à deux niveaux :

❖ Au niveau de la sensibilité individuelle à la douleur
(rôle du polymorphisme des gènes de susceptibilité à la douleur);

Gènes « pharmacodynamiques »

❖ Au niveau de l'efficacité des drogues anti-nociceptives selon les individus
(rôle du polymorphisme des Cyt P450 dans le métabolisme des drogues analgésiques).

Gènes « pharmacocinétiques »

Sensibilité aux drogues analgésiques et Génétique

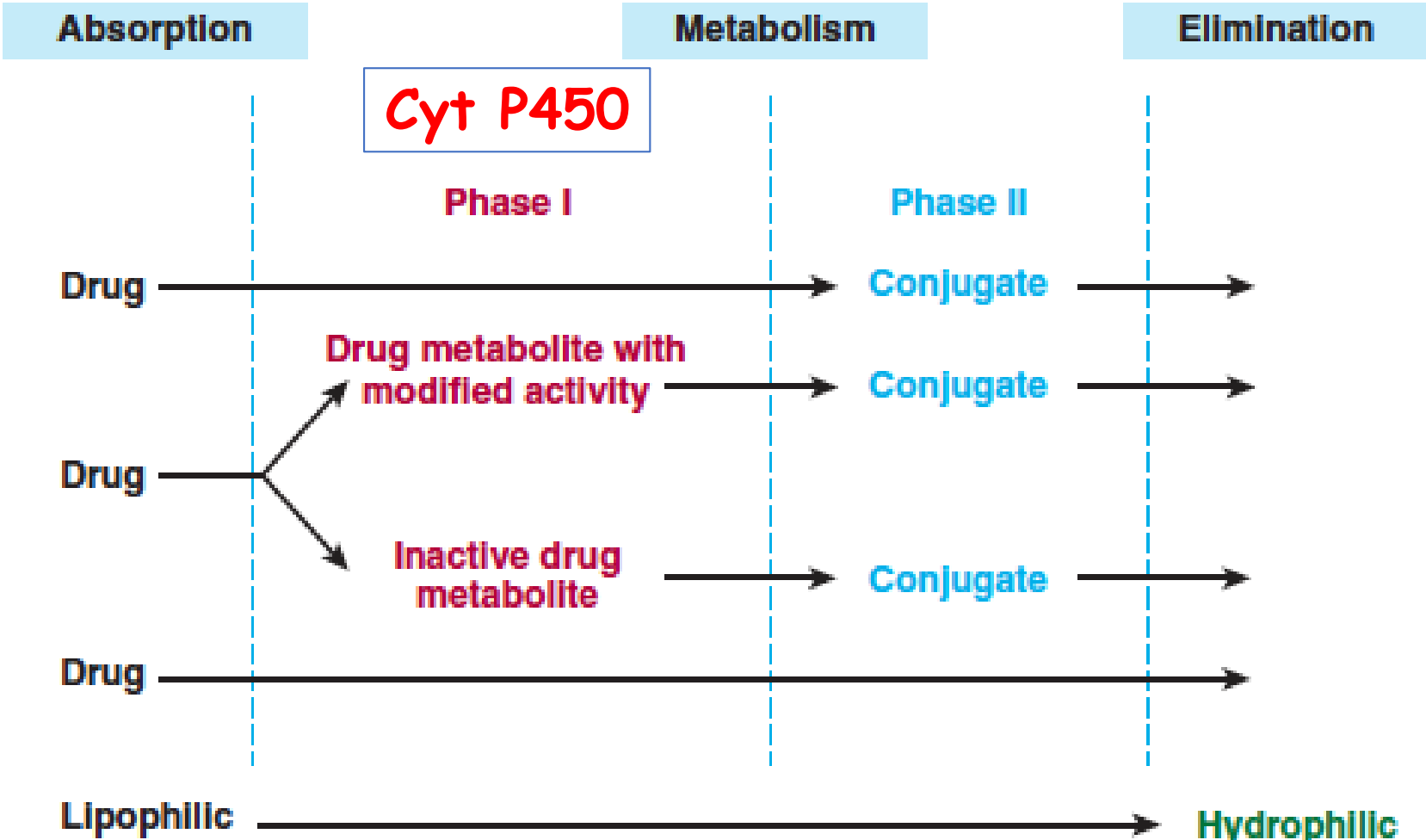
Progrès technologiques en Génétique Moléculaire

- Sanger : Séquençage capillaire de l'ADN - Génome humain
- NGS : New Generation Sequencing / Séquençage massif en parallèle
 - Puces à ADN - Etudes du polymorphisme génétique

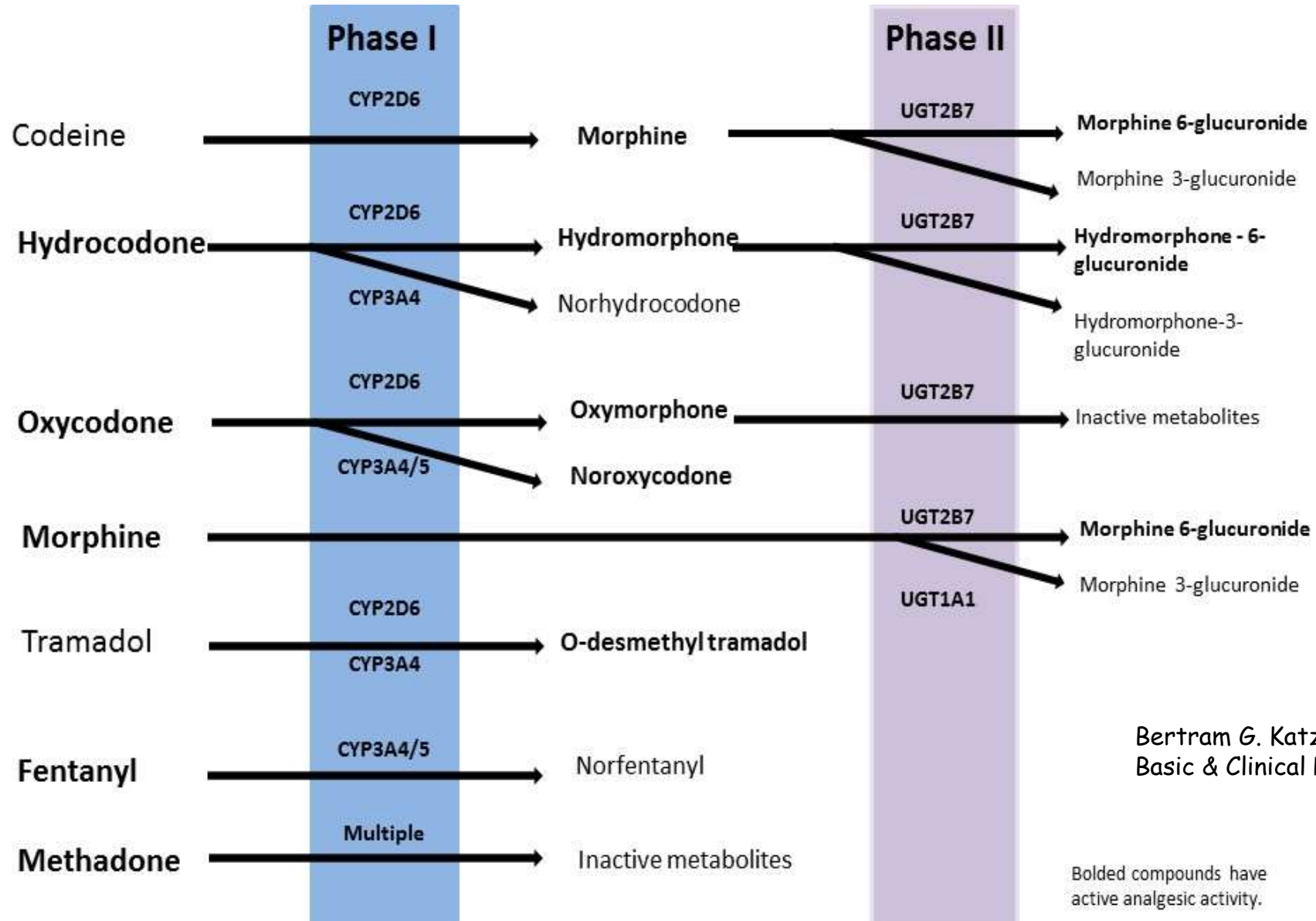
Year	Discovery	Team/work
1953	DNA structure	Watson, Crick, Franklin and Wilkins
1961	Genetic code	Nirenberg – he also explained the 'codons'
1975	DNA sequencing	Sanger, Maxam and Gilbert
2000	First draft of the human genome sequenced	
2003	Completion of human genome sequencing	HGSC and Celera
2005	Launch of the International HapMap(haplotype map) Project	
2007	Human genome SNP map reported	3.1 million SNPs

Voies métaboliques hépatiques des xénobiotiques

Réactions de phase I and phase II



Voies métaboliques hépatiques des opioïdes analgésiques



Bertram G. Katzung & Anthony J. Trevor,
Basic & Clinical Pharmacology, 2015

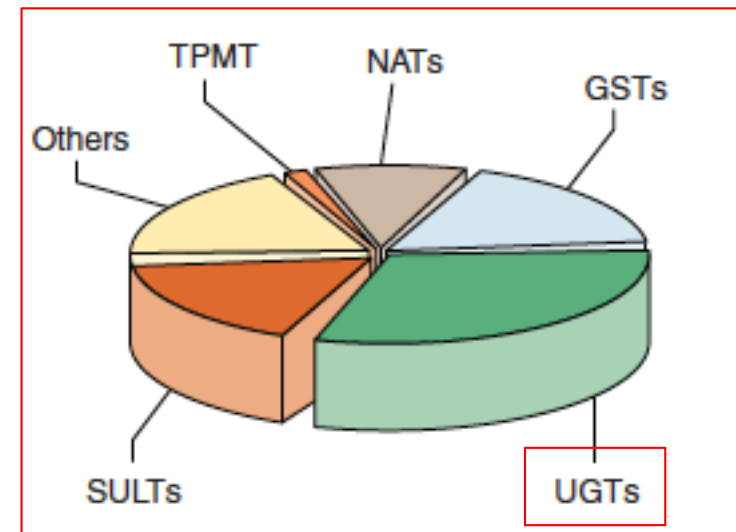
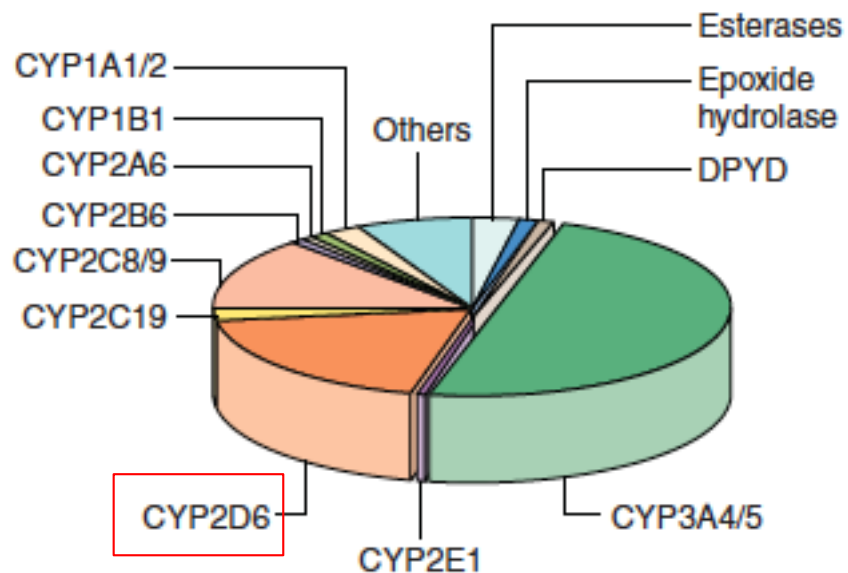
Bolded compounds have
active analgesic activity.

Enzymes de phase I de biotransformation des médicaments

- Located in the lipophilic endoplasmic reticulum membranes of the liver and other tissues.
- They contain the important class of enzymes known as the mixed function oxidases (MFOs), or **monooxygenases**
- In this oxidation-reduction process, two microsomal enzymes play a key role :
 - ❖ The first of these is a flavoprotein,
NADPH cytochrome P450 oxidoreductase (POR);
 - ❖ The second microsomal enzyme is a hemoprotein called **cytochrome P450 (CYP)**, which serves as the terminal oxidase.

Enzymes de phase I de biotransformation des médicaments

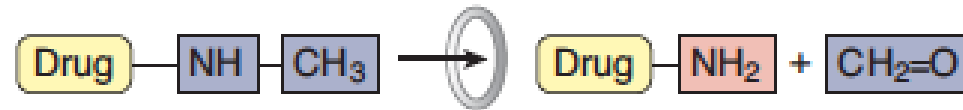
Médicaments - Cyt P450 - Transférases



Enzymes de phase I de biotransformation des médicaments

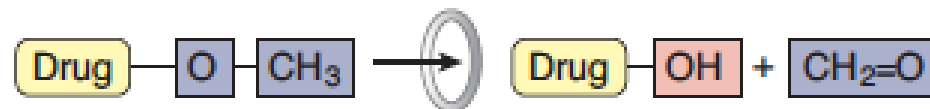
Codéine et Cyt P450

N-Dealkylation



Codeine, imipramine, and theophylline

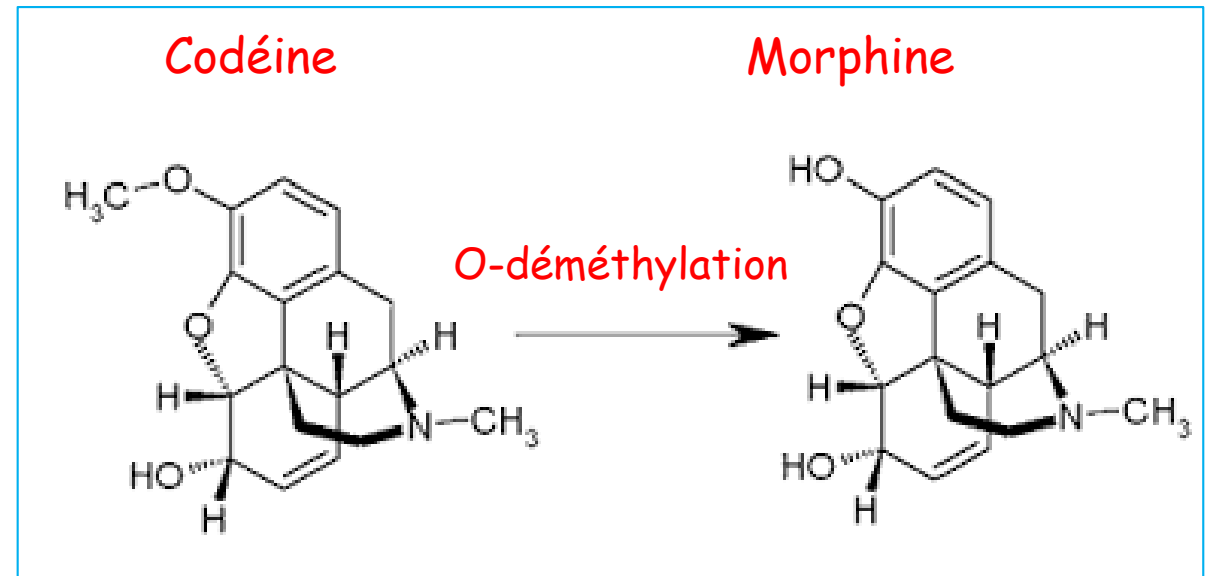
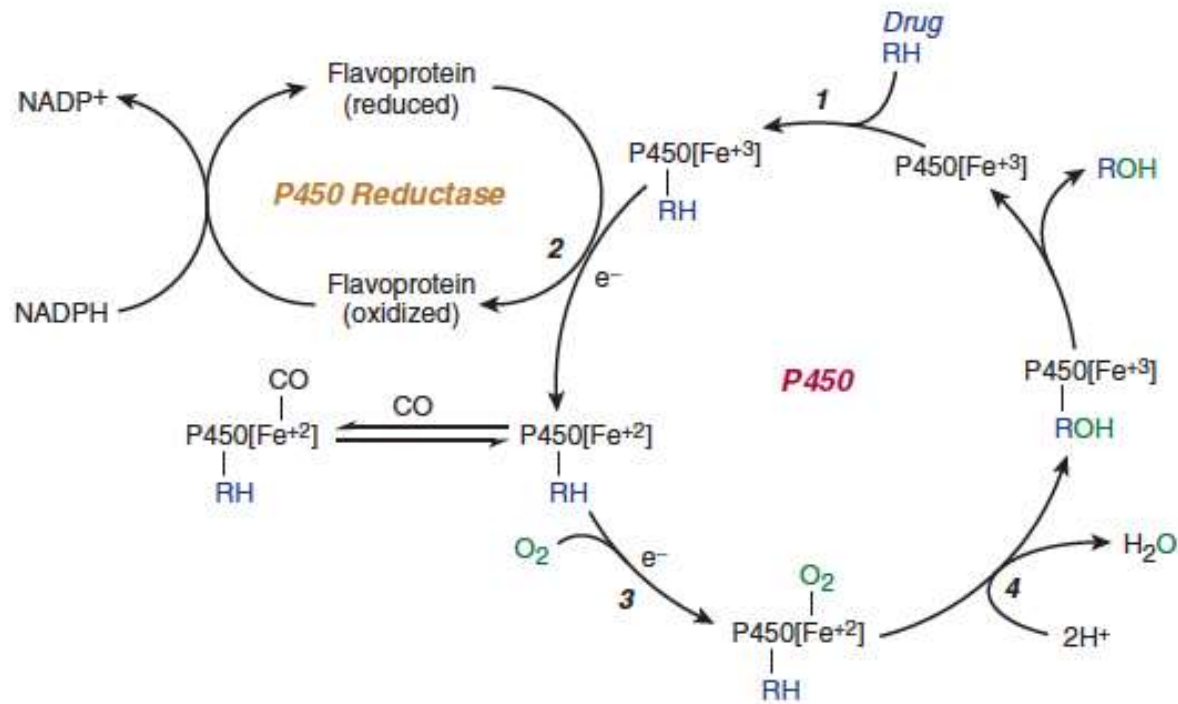
O-Dealkylation



Codeine, dextromethorphan, and indomethacin

Enzymes de phase I de biotransformation des médicaments

Codéine et Cyt P450



Polymorphisme des gènes des Cyt P450

Gènes « pharmacocinétiques »

Codéine et CYP2D6

- ❖ Impliqué dans près de 25 % des drogues utilisées en clinique
- ❖ Métabolise la codéine (O-déméthylation) en morphine (200 fois plus active)
 - ❖ Hautement polymorphe
 - ❖ 100 *CYP2D6* variants have been identified, which primarily result from :
 - single nucleotide polymorphisms (SNPs),
 - nucleotide insertions/deletions (indels),
 - whole gene deletion, duplication, or amplification (copy number variations).

Polymorphisme des gènes des Cyt P450

Gènes « pharmacocinétiques »

Codéine et CYP2D6

Gene	Variants	Caucasians	African-Americans	Asians	Functional Status
CYP2D6	*2: rs16947 (2850 C>T), rs1135840 (4180 G>C)	37	14	12.8–32	Normal function
	*3: rs35742686 (2549 deletion A)	1.3	1.3	0	Loss of function
	*4: rs1065858 (100 C>T), rs3892097 (1846 G>A), rs1135840 (4180 G>C)	18.5	6.2	0.4–6.5	Loss of function
	*5: gene deletion	2.6	6.14	2.5–5.6	Loss of function
	*6: rs5030655 (1707 deletion T)	1	0.2	0	Loss of function
	*10: rs1065852 (100 C>T), rs1135840 (4180 G>C)	3.1	4.1	19.7–42.3	Reduced function
	*17: rs28371706 (1023 C>T), rs16947 (2850 C>T), rs1135840 (4180 G>C)	0.3	18.2	0.4	Reduced function
	*41: rs16947 (2850 C>T), rs28371725 (2988 G>A), rs1135840 (4180 G>C)	8.5	9.4	2–10.5	Reduced function

Polymorphisme des gènes des CytP450

Gènes « pharmacocinétiques »

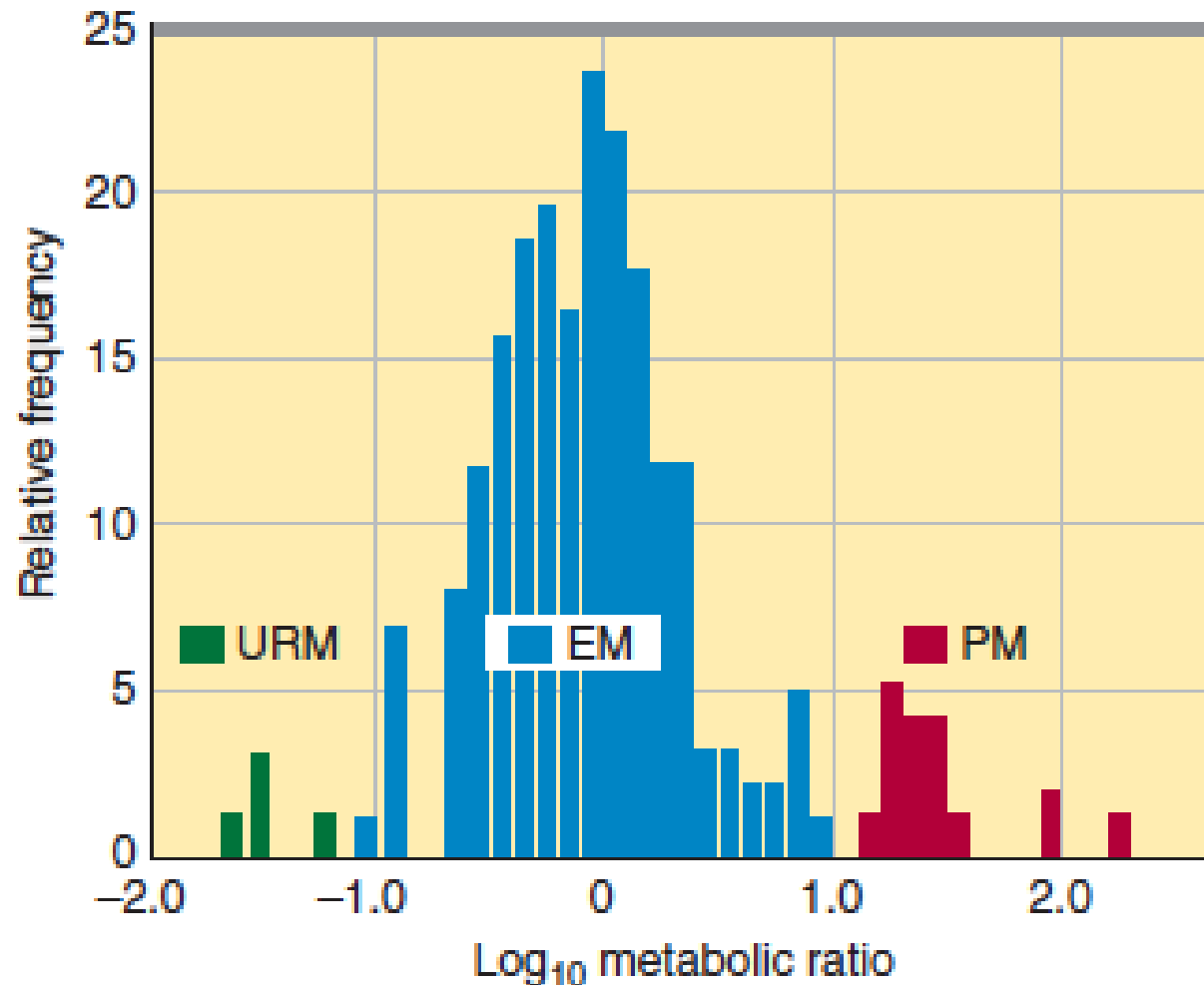
Codéine et CYP2D6

- Alleles *3, *4, *5, and *6 are non-functional;
- Alleles *10, *17, and *41 have reduced function; and
 - Alleles *1 and *2 are fully functional.

❖ Quatre phénotypes métaboliques :

- NMs, (EMs)
- PMs (5-10 %),
- IMs (5-11 %),
- UMs (3-29 % / multiples copies)

Polymorphisme génétique/ Polymorphisme phénotypique



Poor metabolizer (**PM**) phenotype :

ultrarapid metabolism (**UM** or **URM**) of relevant drugs due to the presence of *CYP2D6* allelic variants with up to 13 gene copies in tandem.

Normal "extensive metabolizers" (**EMs**).

Gènes « pharmacocinétiques »

Polymorphisme des gènes des CytP450

Codéine et CYP2D6

- ❖ Chez les sujets PM (faiblement métaboliseurs)
- ❖ Allèles non fonctionnels (affinité basse pour les substrats)
 - ❖ Biotransformation faible

- ❖ Chez les sujets UM

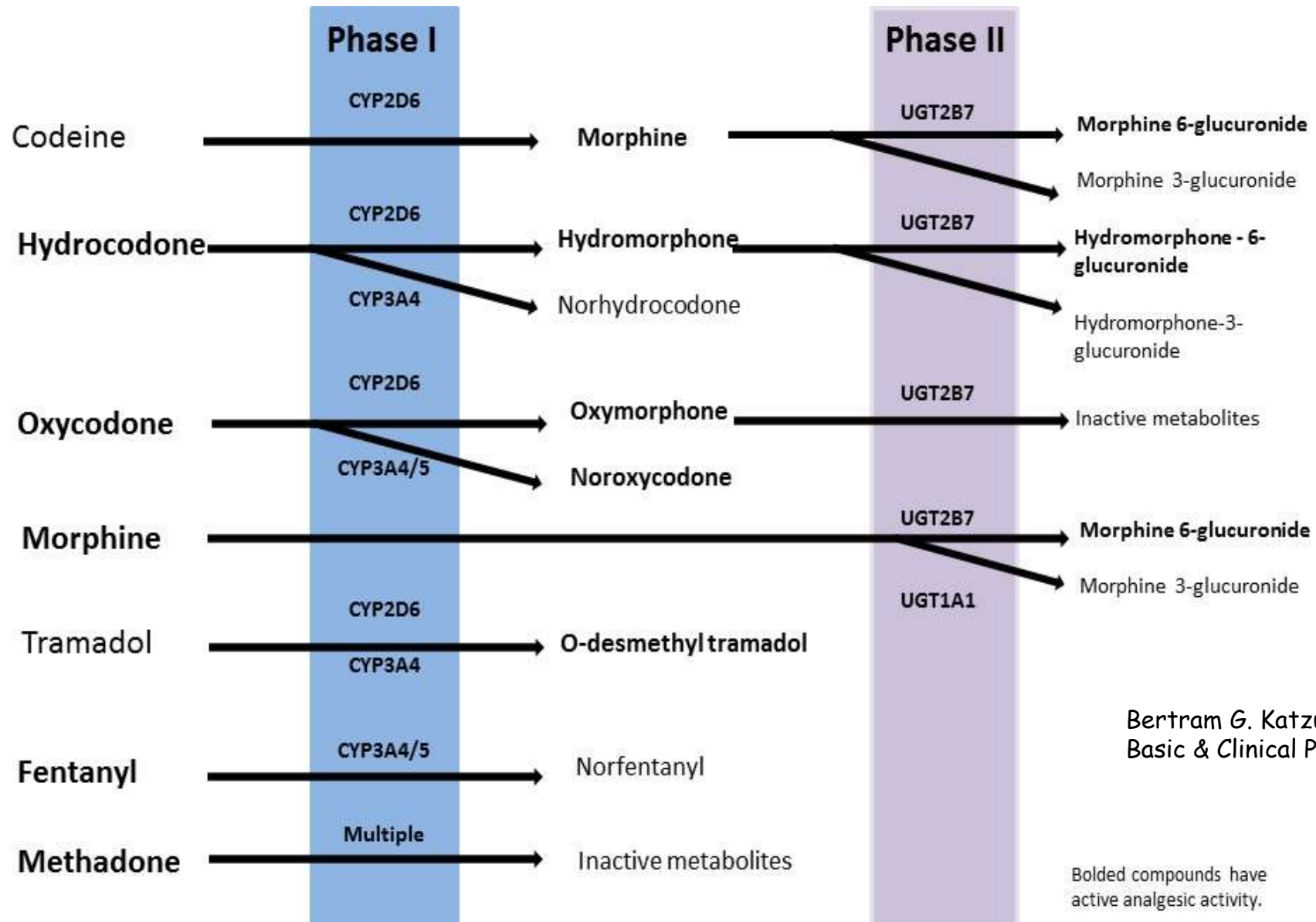
Amplification de P4502D6 / jusqu'à 13 copies arrangées en tandem

Métabolisme rapide de la codéine

Effet thérapeutique rapide

La dose efficace de codéine chez un métaboliseur rapide (UM)
est 20 fois plus faible que celle chez un métaboliseur lent (PM)

Voies métaboliques hépatiques des opioïdes analgésiques



Bertram G. Katzung & Anthony J. Trevor,
Basic & Clinical Pharmacology, 2015

Bolded compounds have
active analgesic activity.

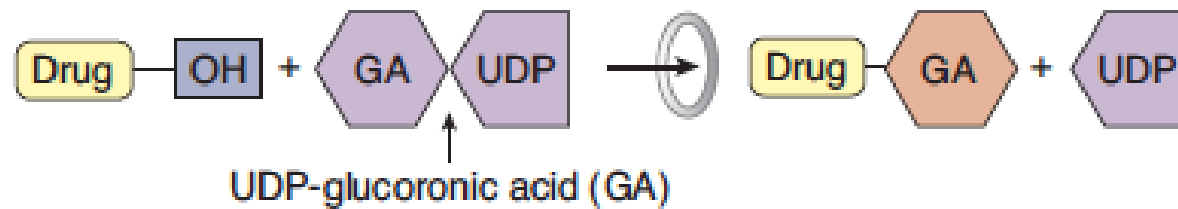
Enzymes de phase II de biotransformation des médicaments

TRANSFERASES

Sulfotransférases

UDP-glucuronyl transférases (UGTs)

Glucuronidation



Morphine,
oxazepam

Gènes « pharmacocinétiques »

Polymorphisme des gènes des transférases

Morphine et UDP-Glucuronyl Transférase (UGT2B7)

- ❖ Métabolise la morphine en :
- ❖ dérivé 3-glucuronide inactif
- ❖ dérivé 6-glucuronide (60 %) : activité et $\frac{1}{2}$ vie > morphine

Polymorphisms in *UGT2B7* could modulate the AUC of morphine and its metabolites

UGT2B7 was genotyped for two SNPs, 840 G>A (rs7438135) and 79 G>A. Carriers of the G variant (GA/ GG genotypes) for rs7438135 (840 G>A) had significantly lower M3G/morphine and M6G/morphine AUC ratios compared to patients with the AA genotype

Opioids and Their Associated Genes of Interest

Opioids	Has Significant Genetic Influence on Drug Disposition		Has Significant Genetic Influence on Response (Efficacy)		Has Significant Genetic Influence on Adverse Drug Effects (Toxicity)		Readiness for Clinical Adoption
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	
Codeine				<i>ABCBI</i> ¹⁶			CPIC guidelines are currently available to guide CYP2D6-driven codeine therapy. In this guideline, codeine use is not recommended in CYP2D6 UMs and PMs due to potential risk of toxicity and lack of analgesic benefit, respectively. Also, CYP2D6 IMs who are prescribed codeine should be monitored for response and switched to a different analgesic in the absence of analgesic benefit.
	<i>CYP2D6</i> ³³		<i>CYP2D6</i> ^{7, 13-15} <i>OPRM1</i> ¹⁶ <i>UGT2B7</i> ¹⁶	<i>COMT</i> ¹⁶ <i>CYP2D6</i> ¹⁶	<i>CYP2D6</i> ^{4, 6, 13, 15, 17, 18}	<i>UGT2B7</i> ⁴	
Morphine				<i>ABCBI</i> ³⁴ <i>COMT</i> ^{37, 38, 39}	<i>ABCBI</i> ^{35, 36}		Moderately actionable. The evidence supporting the influence of <i>OPRM1</i> polymorphisms on morphine therapy suggests that this opioid-gene pair may be considered for clinical adoption.
	<i>UGT2B7</i> ⁴⁷	<i>UGT1A1</i> ⁴⁶ <i>UGT2B7</i> ⁴⁶	<i>OPRM1</i> ^{24, 34, 37, 39-45}	<i>OPRM1</i> ³⁵			

Tests prédictifs de vulnérabilité à la douleur

- The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines provide CYP2D6-guided therapeutic recommendations to individualize treatment with tramadol and codeine.
- The AmpliChip® : device which is used to determine the genotype of a patient in terms of two cytochrome P450 enzymes- 2D6 and 2C19.
- A simple blood test, which one day will predict which patient is prone/less prone to develop pain after surgery, as well as a patient's response to drug(s).
- Genetic information is used to guide drug and dosing selection for individual patients in medical practice.

❖ Médecine génomique ou personnalisée

- Améliorer l'efficacité thérapeutique
- Réduire la toxicité médicamenteuse.

Polymorphisme des gènes « pharmacodynamiques »

➤ Catéchol-*O*-methyltransférase (*COMT*)

- *COMT* acts by mediating effects on β_2 and β_3 adrenergic receptors.

COMT has been related to clinical (human pain perception, including cancer pain) and experimental pain responses

➤ Gène du récepteur μ -opioïde (*OPRM1*)

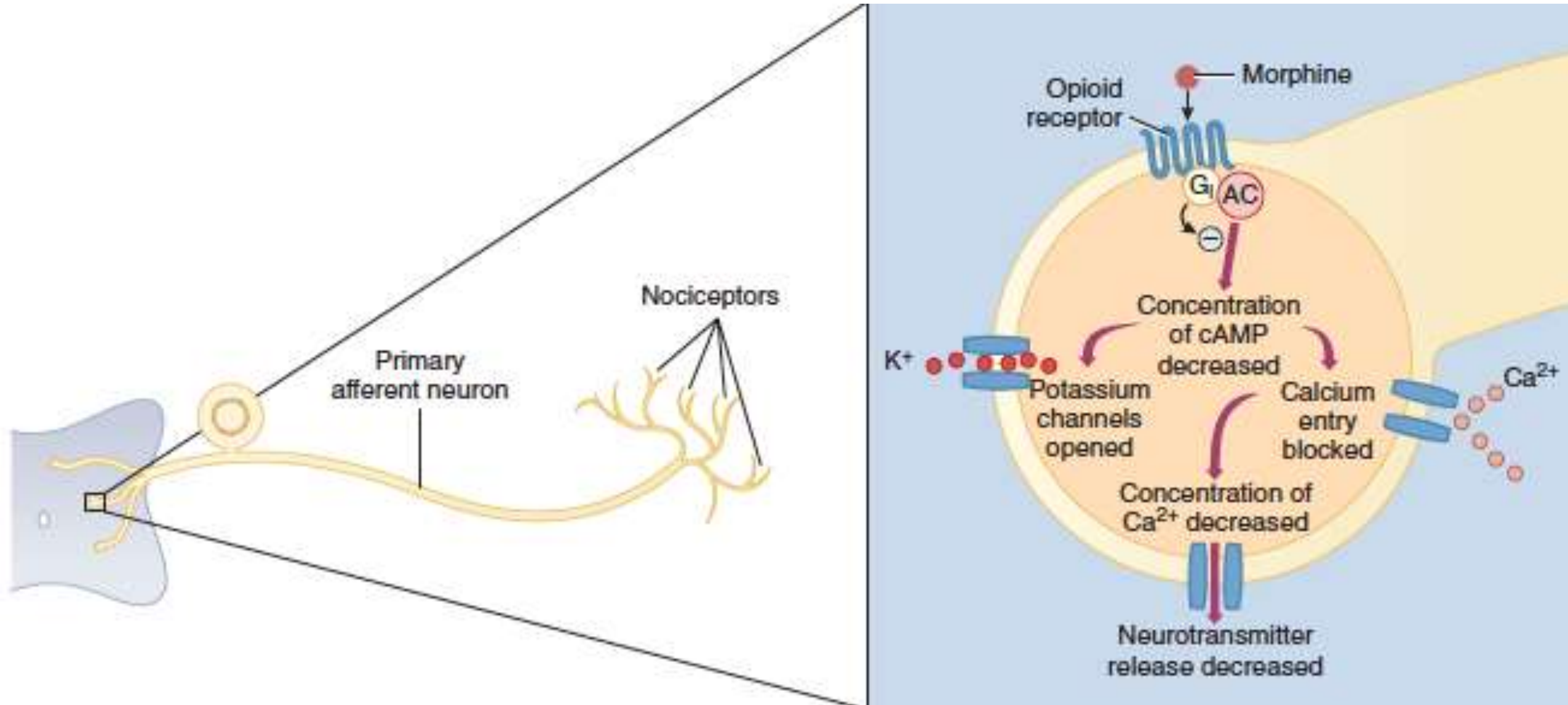
The opioids, both endogenous and exogenous, are ligands at the opioid receptors.

Polymorphisme du gène catechol-O-methyl-transferase (COMT)

Catechol-O-methyltransferase (COMT)

- Several SNPs and haplotypes composed of SNPs.
- *COMT* inhibition increases pain sensitivity through activation of adrenergic receptors β_2 and β_3 .
- Depressed *COMT* activity resulted in increased mechanical and thermal pain sensitivity.

Polymorphisme du gène du récepteur μ -opioïde (*OPRM1*)



Polymorphisme du gène du récepteur μ -opioïde (*OPRM1*)

- *OPRM1*, is highly polymorphic, with more than 100 variants identified.
- One of the most studied alleles is the 118 A>G polymorphism (rs1799971), with a prevalence ranging from 2-48%.
- The presence of the G variant of *OPRM1* (rs1799971) confers reduced analgesic effects on treatment with morphine.

Polymorphismes des gènes *OPRM1* et *COMT*

- Polymorphisms in *OPRM1* and *COMT* genes, in combination, may also be important modulators of opioid efficacy.
 - Patients
 - A/A and the Met/Met genotypes for *OPRM1* (118 A>G)
 - *COMT* (Met158Met) required significantly lower morphine doses for pain relief compared to patients with the other *OPRM1* and *COMT* genotypes.

Conclusions et perspectives

Etablir le niveau de « métaboliseur » des patients par des tests biologiques simples.

Développer des antagonistes/inducteurs des enzymes codés par les gènes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie.

Poursuivre l'identification des allèles de prédisposition à la vulnérabilité à la douleur des gènes critiques de la douleur.

Médecine personnalisée.

Epigenetics

There is growing evidence that epigenetic mechanisms can silence the expression of pro- or anti-nociceptive genes.

Thérapie cellulaire - Thérapie génique

Chaleureux remerciements

pour votre patiente et aimable attention