



Pharmacogénétique des traitements antirétroviraux : état des connaissances

Pharmacogenetics of antiretroviral drugs: state of the art

S. Quaranta*, C. Solas**,**

La prescription thérapeutique individualisée, basée sur des facteurs génétiques constitutionnels, est désormais bien implantée en France. En 2019, 38 091 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique, toutes disciplines confondues, selon les données de l'Agence de la biomédecine. À côté des facteurs environnementaux comme les interactions médicamenteuses, le sexe, le poids, la présence de comorbidités qui peuvent entraîner une variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique et finalement une réponse aux médicaments aléatoire, la pharmacogénétique peut présenter un intérêt pour prédire la réponse individuelle à certains médicaments, afin de limiter les effets toxiques tout en préservant une efficacité maximale.

Le métabolisme et le transport des médicaments antirétroviraux font intervenir des enzymes de phases I et II, plus particulièrement les cytochromes P450 (CYP450) et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT), ainsi que des transporteurs tels que ABCB1 (glycoprotéine P, P-gp) ou ABCG2 (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Ces enzymes et transporteurs sont codés par des gènes qui présentent des polymorphismes contribuant largement à la variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique des antirétroviraux.

L'objectif de cet article est de présenter un état des connaissances de la pharmacogénétique des traitements antirétroviraux, en considérant les principales associations entre les polymorphismes génétiques impliqués dans le métabolisme et le transport des antirétroviraux, et leur impact sur l'exposition plasmatique et/ou la toxicité de ces médicaments. En 2011, V. Michaud et al. ont fait un premier état des connaissances sur le rôle de la pharmacogénétique dans la pharmacocinétique des antirétroviraux, en listant les principaux isoenzymes des CYP450 et transporteurs membranaires impliqués dans le devenir des antirétroviraux [1]. De plus, ils décrivent plusieurs associations entre pharmacogénétique, pharmacocinétique et effets indésirables :

- polymorphisme du gène CYP2B6 et neurotoxicité associée à l'éfavirenz ;
- polymorphisme du gène ABCB1 et hépatotoxicité associée à la névirapine ;
- polymorphismes des gènes ABCC4, ABCC2, ABCB1, SLC22A6 (*organic anion transporter*, OAT) et risque d'une toxicité rénale avec le ténofovir ;
- polymorphisme de l'UGT1A1 et risque d'une hyperbilirubinémie associée à l'atazanavir.

Cependant, les thérapeutiques antirétrovirales n'ont cessé d'évoluer. Une revue de la littérature a également été conduite par D. García-Blanco et al. (2019), sur la période 2000-2018, et les principaux polymorphismes liés aux traitements antirétroviraux, encore d'actualité, sont reportés dans le [tableau 1](#) [2].

Ainsi, après un rappel des études bien documentées sur éfavirenz/CYP2B6 et atazanavir/UGT1A1, nous nous concentrerons sur les antirétroviraux les plus récents, notamment sur les inhibiteurs d'intégrase.

CYP2B6 et neurotoxicité à l'éfavirenz

L'éfavirenz est principalement métabolisé par le CYP2B6 en 8-hydroxyéfavirenz et, à un moindre degré, par les CYP2A6, CYP3A4/5 et UGT2B7. La présence du polymorphisme 516G>T (rs3745274) du gène CYP2B6 a été largement étudiée et apparaît être le meilleur prédicteur de l'exposition plasmatique de l'éfavirenz, en fonction des 3 profils métaboliques : normal (génotype GG), intermédiaire (GT) et lent (TT). L'allèle CYP2B6*6 incluant ce polymorphisme présente une fréquence allélique variable selon les ethnies : 15-35 %, 20-30 % et 30-50 % dans les populations asiatique, caucasienne et afro-américaine, respectivement. Une association positive entre les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz et la survenue de syndromes neuropsychiatriques est également bien documentée. Les travaux de

© La Lettre de l'Infectiologue
2021;36(4):156-61.

* Laboratoire de pharmacocinétique
et toxicologie, AP-HM Timone,
Marseille.

** Unité des virus émergents
(UVE : Aix-Marseille université-IRD
190-Inserm 1207), Marseille.

Points forts⁺

» La pharmacogénétique des traitements antirétroviraux (ARV) répond à une démarche de médecine personnalisée des patients vivant avec le VIH, de par l'optimisation posologique des ARV, afin de limiter les effets indésirables tout en préservant une efficacité maximale.

» Des enzymes et des transporteurs, impliqués dans le métabolisme et le transport des ARV, présentent des polymorphismes génétiques qui contribuent largement à la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de ces médicaments.

» Devant l'incidence de la toxicité neurologique induite par l'éfavirenz et de l'hyperbilirubinémie induite par l'atazanavir (boosté par le ritonavir ou le cobicistat), des recommandations internationales sur l'adaptation des posologies, basée sur les phénotypes prédits CYP2B6 et UGT1A1, respectivement, ont été publiées.

» Plusieurs polymorphismes des gènes UGT1A1, ABCG2 et SLC22A2 sont significativement associés à l'exposition et/ou aux troubles neuropsychiatriques des inhibiteurs d'intégrase, plus particulièrement le dolutégravir.

Mots-clés

Pharmacogénétique

Traitements antirétroviraux

Virus de l'immunodéficience humaine

Cytochrome P450

UDP-glucuronosyl-transférase

Tableau I. Principaux polymorphismes génétiques impliqués dans la variabilité pharmacocinétique et/ou la toxicité des antirétroviraux (d'après D. García-Blanco et al. [2]).

| Traitement antirétroviral | Gène (protéine) | Impact des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique et/ou la toxicité |
|---|--|---|
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse | | |
| Éfavirenz | CYP2B6 ^a | Association à des concentrations plasmatiques très élevées Neurotoxicité |
| Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse | | |
| Abacavir | HLA-B ^b | Réactions d'hypersensibilité |
| Ténofovir | ABCC2 (MRP2) ^c ABCC4 (MRP4) ^c | Augmentation des concentrations plasmatiques Néphrotoxicité |
| Lamivudine | ABCC4 (MRP4) | Augmentation des concentrations plasmatiques |
| Inhibiteur de protéase | | |
| Atazanavir | UGT1A1 ^d | Hyperbilirubinémie |
| Lopinavir | SLCO1B1 (OATP1B1) ^e | Association à des concentrations plasmatiques plus élevées |
| Inhibiteur de l'intégrase | | |
| Dolutégravir | UGT1A1 ABCG2 (BCRP) ^f | Augmentation des concentrations plasmatiques Effets neuropsychiatriques |

^a CYP2B6 : cytochrome P450 2B6; ^b HLA-B : antigène leucocytaire humain B; ^c ABCC (MRP, multidrug resistance associated protein) : transporteurs ABC (ATP binding cassette); ^d UGT1A1 : UDP-glucuronosyltransférase 1A1; ^e SLCO1B1 (OATP1B1) : transporteur de la famille des solute carrier organic anion 1B1; ^f ABCG2 (BCRP, breast cancer resistance protein) : transporteurs ABC (ATP binding cassette).

DW. Haas et al. rapportent non seulement une exposition, mesurée par l'aire sous la courbe, significativement plus élevée chez les patients porteurs du génotype 516TT ($p < 0,0001$), mais également une corrélation significative entre les génotypes GT et TT et la neurotoxicité durant la première utilisation d'éfavirenz ($p = 0,036$) [3].

L'étude de M. Rotger et al. rapporte également que les aires sous la courbe moyenne et intracellulaire chez les patients porteurs du génotype 516TT se sont avérées 3 fois et 2,3 fois plus élevées que chez les patients porteurs du génotype 516GG, respectivement [4]. De plus, une association significative est retrouvée entre le génotype 516TT et des symptômes neuropsychologiques à type de troubles du sommeil, troubles de l'humeur et fatigue. Dans cette étude, aucune différence significative entre les polymorphismes des gènes CYP3A4 et ABCB1, impliqués dans le métabolisme ou le transport de l'éfavirenz, et la pharmacocinétique/neurotoxicité n'a été retrouvée.

Ainsi, les recommandations internationales du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) proposent une adaptation de la posologie de

l'éfavirenz, selon le phénotype CYP2B6 prédit sur la base du génotype chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : enfants de plus de 40 kg et les adultes [5]. Le **tableau II, p. 72** présente, pour un phénotype CYP2B6 prédit donné, les conséquences en termes d'exposition plasmatique de l'éfavirenz, les recommandations thérapeutiques et le niveau de ces recommandations. Il convient donc de diminuer la posologie d'éfavirenz chez les patients ayant un profil métaboliseur intermédiaire et lent et d'y adjoindre un suivi thérapeutique pharmacologique de l'éfavirenz, afin de s'assurer que la concentration plasmatique mesurée est comprise dans l'intervalle thérapeutique de 1 à 4 µg/mL.

Très récemment, L. Cheng et al. (2020) ont présenté une méta-analyse sur le sujet et ont conclu que les génotypes GT et TT du CYP2B6 sont significativement associés à un risque élevé d'apparition d'effets indésirables neurologiques centraux à l'éfavirenz en comparaison du génotype GG [6]. Sur le versant efficacité du traitement, ces génotypes ne sont pas associés à une augmentation de la réponse virologique chez des patients adultes infectés par le VIH. De plus, cette équipe conclut sur l'utilité

Highlights

» Pharmacogenetics of antiretroviral treatments can be proposed as a personalized medicine approach for HIV-infected patients and allow individualizing antiretrovirals dosages, in order to decrease adverse events rate while maintaining drug efficacy.

» Genetic polymorphisms of a number of enzymes and transporters, involved in antiretrovirals metabolism and transport, largely contribute to the inter-individual variability in the pharmacokinetics of these drugs.

» Owing to the incidence of neurotoxicity of efavirenz and hyperbilirubinemia associated with atazanavir, international guidelines on the dosage adjustment, based on the predicted CYP2B6 and UGT1A1 phenotypes, respectively, have been published.

» Several polymorphisms of UGT1A1, ABCG2 and SLC22A2 genes are significantly associated with exposure and/or neuropsychiatric disorders of integrase inhibitors, especially dolutegravir.

Keywords

Pharmacogenetics
Antiretroviral drugs
Human immunodeficiency viruses
Cytochrome P450
UDP-glucuronosyltransferase

Tableau II. Recommandations d'adaptation de la posologie d'éfavirenz, selon le phénotype CYP2B6 prédit sur la base du génotype, chez les enfants ≥ 40 kg et les adultes (d'après Z. Desta et al. [5]).

| Phénotype CYP2B6 prédit sur la base du génotype | Implications sur l'exposition plasmatique de l'EFV ^a | Recommandations thérapeutiques | Niveau de recommandations |
|---|--|---|---------------------------|
| Métaboliseur ultrarapide | Cmin/D ^b légèrement inférieure par comparaison avec ME ^c | Initiation de l'EFV à la posologie standard (600 mg/j) | Élevé |
| Métaboliseur rapide | Cmin/D légèrement inférieure par comparaison avec ME | Initiation de l'EFV à la posologie standard (600 mg/j) | Élevé |
| Métaboliseur extensif | Métabolisme normal de l'EFV | Initiation de l'EFV à la posologie standard (600 mg/j) | Élevé |
| Métaboliseur intermédiaire | Cmin/D plus élevée par comparaison avec ME; augmentation du risque d'effets indésirables du SNC ^d | Initiation de l'EFV à posologie adaptée à 400 mg/j, suivi du STP ^e | Modéré |
| Métaboliseur lent | Cmin/D plus élevée par comparaison avec ME; augmentation significative du risque d'effets indésirables du SNC et arrêt du traitement | Initiation de l'EFV à posologie adaptée à 400 ou 200 mg/j, suivi du STP | Modéré |

^a EFV : éfavirenz; ^b Cmin/D : concentration résiduelle ajustée à la dose; ^c ME : métaboliseur extensif; ^d SNC : système nerveux central; ^e STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

d'ajuster la posologie de l'éfavirenz sur la base du génotype 516G>T, afin de limiter la toxicité neurologique, mais en précisant que des études complémentaires sont nécessaires en raison de différences interethniques importantes.

UGT1A1 et hyperbilirubinémie à l'atazanavir

L'atazanavir est principalement métabolisé par l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT1A1). Environ 25 à 50 % des patients exposés à l'atazanavir développent une hyperbilirubinémie secondaire à une augmentation de la bilirubine non conjuguée. L'évolution clinique vers une jaunisse est retrouvée chez environ 6 % des cas, sans lésion hépatique associée. Cette hyperbilirubinémie est retrouvée dans le syndrome de Gilbert, qui résulte d'un polymorphisme génétique de l'UGT1A1 [1]. Le variant génétique le plus fréquent est un polymorphisme de répétition de dinucléotides TA (rs8175347), variant de 5 à 8 répétitions TA. Dans toutes les populations étudiées, les répétitions TA6 (UGT1A1*1) et TA7 (UGT1A1*28) sont les plus fréquentes, tandis que les répétitions TA5 (UGT1A1*36) et TA8 (UGT1A1*37) sont peu fréquentes ou absentes selon la zone géographique d'ascendance. L'allèle UGT1A1*6 (rs4148323, 211G>A), associé à une fonction enzymatique UGT1A1 réduite, est retrouvé presque exclusivement chez les sujets d'origine asiatique. Plusieurs études reprises dans la revue de V. Michaud et al. suggèrent que l'incidence d'hyperbilirubinémie à l'atazanavir varie selon le génotype UGT1A1 et que le nombre de cas de jaunisse est

plus élevé chez les patients porteurs de 2 allèles mutés UGT1A1*28. Le **tableau III** résume les recommandations du CPIC, publiées en 2015, sur l'utilisation de l'atazanavir (boosté par le ritonavir ou le cobicistat) selon le phénotype UGT1A1 prédit sur la base du génotype [7]. La réalisation d'un génotypage UGT1A1, par la recherche des différents allèles, avant l'initiation de l'atazanavir, devrait permettre d'identifier les patients à haut risque d'interruption du traitement liée à une hyperbilirubinémie. Chez ces patients, une alternative thérapeutique comparable en termes d'efficacité pourrait leur être proposée. Concernant la relation exposition-toxicité, le risque de survenue d'une hyperbilirubinémie liée à l'inhibition de l'UGT1A1 est associé à des concentrations plasmatiques résiduelles élevées. Ainsi, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'atazanavir est recommandé et montre un gain en termes d'efficacité et de réduction du risque de survenue d'hyperbilirubinémies sévères.

Pharmacogénétique des inhibiteurs d'intégrase

UGT1A1 et exposition des inhibiteurs d'intégrase/troubles neuropsychiatriques

◆ Raltégravir et dolutégravir

Le raltégravir et le dolutégravir sont majoritairement métabolisés par l'UGT1A1, avec une contribution des CYP3A4/3A5 de l'ordre de 10 à 15 % pour le dolutégravir.

Tableau III. Recommandations sur l'utilisation de l'atazanavir (boosté par le ritonavir ou le cobicistat) selon le phénotype UGT1A1 prédit sur la base du génotype (d'après RS. Gammal et al. [7]).

| Phénotype UGT1A1 prédit/ Génotype | Implications | Recommandations thérapeutiques | Niveau de recommandations |
|---|--|---|------------------------------|
| Métaboliseur extensif/ Individu porteur de 2 allèles de référence (*1) et/ou d'allèles à fonction augmentée (*36) | Activité UGT1A1 de référence Probabilité d'interruption de l'ATV ^a liée à la bilirubine très faible | Pas de nécessité d'éviter la prescription d'ATV Informez le patient sur les risques d'interruption de traitement en raison de l'apparition d'une jaunisse Risque d'arrêt peu probable avec ce génotype : moins de 1 chance sur 20 | Élevé |
| Métaboliseur intermédiaire/ Individu porteur d'un allèle de référence (*1) ou d'un allèle à fonction augmentée (*36) et d'un allèle à fonction réduite (*6, *28, *37) | Activité UGT1A1 partiellement diminuée Faible probabilité d'interruption de l'ATV liée à la bilirubine | Pas de nécessité d'éviter la prescription d'ATV Informez le patient sur les risques d'interruption de traitement en raison de l'apparition d'une jaunisse Risque d'arrêt peu probable avec ce génotype : moins de 1 chance sur 20 | Élevé |
| Métaboliseur lent/ Individu porteur de 2 allèles à fonction réduite (*6, *28, *37) | Activité UGT1A1 fortement diminuée Forte probabilité d'interruption de l'ATV liée à la bilirubine | Envisager une alternative thérapeutique en particulier si la jaunisse préoccupe le patient Si prescription d'ATV, forte probabilité de développer une jaunisse, entraînant l'arrêt de l'ATV dans 20 à 60 % des cas | Élevé |

^a ATV : atazanavir.

Deux polymorphismes du gène UGT1A1, plus particulièrement étudiés, présentent un impact sur l'exposition plasmatique du raltégravir et du dolutégravir et se distinguent par une différence interethnique. L'allèle UGT1A1*28 présente une fréquence de 11-16 %, 36-39 % et 43 % dans les populations asiatique, caucasienne et afro-américaine, respectivement. L'allèle UGT1A1*6 est retrouvé chez 13-23 % de la population asiatique, mais rarement chez les Caucasiens (0,1 %) [7]. Les résultats de l'étude de H. Yagura et al. (2015), sur 114 Japonais, montrent que la présence de 1 ou 2 allèles de l'UGT1A1*6 ou de 2 allèles de l'UGT1A1*28 est un facteur indépendant prédictif d'une concentration plasmatique élevée en raltégravir [8]. Ces résultats sont confirmés par d'autres équipes notamment celle de L. Belkhir (2018) [9]. Dans cette étude, réalisée chez 96 patients (dont 61 % de Caucasiens et 35 % d'Africains), il est démontré, d'une part, que les patients porteurs de l'allèle UGT1A1*28 présentent une concentration en raltégravir plus élevée et un ratio métabolique ([RAL-glucuronide]/[RAL]) plus bas que les patients non porteurs de cet allèle. Ainsi, le ratio métabolique serait un meilleur indicateur de l'activité enzymatique de l'UGT1A1 que la concentration en raltégravir. D'autre part, ils retrouvent un lien significatif entre le ratio métabolique ([RAL-glucuronide]/[RAL]) et l'apparition d'effets indésirables à type de fatigue ($p = 0,048$). Cependant, ce résultat

doit être interprété avec prudence en raison d'une proportion plus élevée de patients atteints de fatigue dans leur étude (13,5 %) par rapport à d'autres.

Les études concernant l'impact de l'UGT1A1 sur l'exposition du dolutégravir sont plus nombreuses et les résultats diffèrent selon les populations étudiées et les polymorphismes recherchés.

S. Chen et al. rapportent, en 2014, une analyse de données de 9 études cliniques de phases I et II chez 89 sujets recevant 50 mg/j de dolutégravir [10]. Ils en concluent que l'augmentation de l'exposition au dolutégravir chez les sujets présentant un polymorphisme de faible activité UGT1A1 (*28/*28 et *28/*37) ou une activité réduite (*1/*6, *1/*28, *1/*37, *28/*36, *36/*37) n'est pas cliniquement significative par rapport aux sujets présentant une activité normale (*1/*1 et *1/*36), et qu'aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.

Inversement, H. Yagura et al. (2017) montrent, chez 107 Japonais, que la concentration plasmatique de dolutégravir est significativement plus élevée chez les patients porteurs de 1 ou 2 allèles UGT1A1*6 ou 1 allèle UGT1A1*28 que chez les patients non porteurs de ces allèles [11]. L'augmentation de l'exposition au dolutégravir n'apparaît pas significativement différente chez les patients hétérozygotes *6/*28 et homozygotes *28/*28 en raison d'un petit effectif dans ces catégories : 4 et 3 %, respectivement. Les résultats montrent également

une relation significative entre la concentration plasmatique de dolutégravir et les troubles neuropsychiatriques (vertiges, céphalées, insomnie, agitation et anxiété). Ainsi, ils suggèrent que la présence des allèles UGT1A1*6 et/ou UGT1A1*28 pourrait être un facteur de risque d'effets indésirables neuropsychiatriques au dolutégravir.

Très récemment, ER. Elliot et al. (2020) ont montré un impact modeste du variant UGT1A1*28 seul sur la concentration plasmatique du dolutégravir [12]. Cependant, en combinaison avec le variant UGT1A1*6, des augmentations de 36 % de l'aire sous la courbe ($p = 0,023$) et de 44 % de la concentration résiduelle ($p = 0,009$) sont observées chez les sujets porteurs des variants alléliques homozygotes mutés.

Le gène NR112 code pour PXR (*pregnane X receptor*), qui régule l'expression et l'activité de plusieurs enzymes, incluant les CYP3A4 et UGT1A1. L'équipe d'ER. Elliot (2020) a également montré une augmentation de 79 % de l'aire sous la courbe ($p = 0,05$) en présence du variant UGT1A1*28 en combinaison avec le variant NR112 c.63396C>T (rs2472677).

◆ Cabotégravir

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1. Ainsi, P. Patel et al. (2020) ont évalué l'impact des allèles UGT1A1*6, UGT1A1*28 et/ou UGT1A1*37 ($n = 346$ sujets) sur la pharmacocinétique et le profil de sécurité du cabotégravir oral et injectable à longue durée d'action [13]. Une faible activité UGT1A1, définie par la présence de 2 allèles de ces polymorphismes, est significativement associée à une augmentation de l'exposition au cabotégravir à la fois après administration orale (28-50 %) ou intramusculaire (16-24 %) ($p < 0,05$). Cette activité UGT1A1 prédite (faible versus normale) est également significativement associée à la variation maximale de la bilirubine totale ($p < 10^{-5}$) avec une augmentation asymptomatique d'un facteur 2,45 sans altération des autres enzymes hépatiques. Les auteurs en concluent que l'augmentation de l'exposition au cabotégravir, chez les sujets présentant une faible activité UGT1A1, n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et qu'aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. Néanmoins, en raison de sa possible accumulation, l'étude de l'exposition à cette molécule chez les patients bénéficiant d'un traitement par cabotégravir en *long acting* devrait être explorée, afin de juger de la pertinence d'une modification du rythme d'administration du médicament chez ces patients.

ABCG2 et exposition au dolutégravir

Le dolutégravir est également un substrat des transporteurs d'efflux BCRP (gène ABCG2) et P-gp (gène ABCB1). Le variant c.421C>A (rs2231142) du gène ABCG2 a été étudié dans différentes populations. Ainsi, l'équipe de K. Tsuchiya (2017) a montré, chez 42 patients infectés par le VIH, une concentration plasmatique en dolutégravir significativement plus élevée pour le génotype muté ABCG2 421AA par comparaison avec les génotypes ABCG2 421CA et 421CC ($p = 0,0005$) [14]. Ces résultats sont confirmés par ER. Elliot et al. (2020), où une augmentation significative de la concentration maximale en dolutégravir de 28 % est retrouvée chez les sujets porteurs du génotype muté ABCG2 421AA ($p = 0,047$) [12]. Il est intéressant de noter la présence de ce variant dans différentes populations, puisque 75 % de Caucasiens et 17 % d'Africains sont retrouvés dans cette dernière étude ($n = 76$ sujets), alors que 100 % des patients de l'étude de K. Tsuchiya et al. (2017) sont japonais [14]. Combiné au variant NR112 c.63396C>T, des augmentations de 39 % de l'aire sous la courbe ($p = 0,002$) et de 43 % de la concentration maximale ($p = 0,002$) sont observées chez les sujets porteurs des variants alléliques homozygotes mutés.

Ces résultats soulèvent la question du potentiel impact de ce polymorphisme sur un risque plus élevé d'apparition de troubles neuropsychiatriques, et de l'intérêt de proposer une adaptation de posologie du dolutégravir afin de limiter la toxicité sans en compromettre son efficacité.

Une seule étude contredit les précédentes, dans laquelle il est démontré que la déficience en ABCG2, obtenue sur un modèle animal, n'altère pas le métabolisme et l'excrétion du dolutégravir, suggérant ainsi l'intervention d'autres transporteurs d'influx et d'efflux [15]. Cependant, cette étude présente des limites, du fait d'un travail réalisé sur un modèle animal pour lequel il existe des différences d'expression interspèces des transporteurs.

SLC22A2 et troubles neuropsychiatriques au dolutégravir

Compte tenu de la variabilité de l'incidence et de la gravité des troubles neuropsychiatriques, l'équipe de A. Borghetti (2019) a cherché à déterminer si la prédisposition génétique peut expliquer en partie ce phénomène [16]. En particulier, ils se sont concentrés sur le rôle d'un polymorphisme (808C>A) du

gène SLC22A2 codant pour le transporteur OCT2 (*organic cation transporter 2*), en raison de l'inhibition de la fonction OCT2 par le dolutégravir à des concentrations cliniquement observées. En plus d'être exprimé dans les cellules tubulaires rénales, l'OCT2 est largement répandu dans le système nerveux central. Dans l'analyse multivariée, le génotype SLC22A2 CA est indépendamment associé à un indice de gravité général anormal (symptômes sur 10 dimensions psychiatriques) ($p = 0,072$), une majoration de l'anxiété ($p = 0,044$), une augmentation du risque d'hostilité ($p = 0,012$) ainsi qu'à un risque accru de céphalées modérées à sévères au cours des 4 dernières semaines selon l'autoquestionnaire ($p = 0,037$). Inversement, ce polymorphisme n'est pas indépendamment associé à la dépression ou au trouble obsessionnel compulsif. Simultanément, une association significative indépendante est retrouvée entre la concentration en dolutégravir et l'hostilité (4^e versus 1^{er} quartile; $p = 0,007$) ou le psychotisme (4^e versus 1^{er} quartile; $p = 0,008$). Une des limites de cette étude est l'absence de renseignements sur les troubles neuropsychiatriques préexistants chez les patients de l'étude. Les auteurs concluent que la présence d'un variant SLC22A2 et/ou une concentration résiduelle en dolutégravir élevée sont associées à un ensemble de troubles neuropsychiatriques observés durant le traitement par dolutégravir.

Enfin, étant donné que l'occurrence des effets indésirables varie selon les sujets recevant ces médicaments, DE. Murrell et al. (2019) ont cherché à effectuer une analyse exploratoire, en examinant le rôle de plusieurs polymorphismes génétiques sur l'exposition aux inhibiteurs d'intégrase (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir), certains résultats biologiques (phosphatase alcaline, transaminase, urée sanguine, taux de filtration glomérulaire estimé) et la survenue d'événements indésirables neuropsychiatriques (rêves anormaux, anxiété, fatigue, maux de tête et insomnie) et gastro-intestinaux (diarrhées et nausées) rapportés par le sujet [17].

Des adultes ($n = 88$), majoritairement d'origine caucasienne (88,6 %) et de sexe masculin (86,4 %), recevant des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs d'intégrase, ont été recrutés et génotypés avec un panel de gènes incluant ABCB1, ABCG2, SLC22A2 et UGT1A1. En se limitant à ces gènes d'intérêt, aucun impact sur l'exposition plasmatique n'est retrouvé dans cette étude. La survenue des rêves anormaux est statistiquement différente entre les régimes ($p = 0,028$): 30,4 %, 9,5 % et 4,3 % pour les groupes raltégravir, dolutégravir et elvitégravir, respectivement. De plus, seuls les polymorphismes des gènes ABCB1 et SLC22A2 se sont avérés être associés à la survenue des rêves anormaux et à la fatigue dans le groupe traité par raltégravir. Des associations significatives ont été retrouvées entre certains polymorphismes et les résultats biologiques. Cependant, les gènes concernés ne sont pas des gènes d'intérêt dans le métabolisme ou le transport des inhibiteurs d'intégrase. Ils en concluent que les associations trouvées dans cette étude indiquent la nécessité d'une évaluation plus approfondie sur des études plus vastes, au sein de la population vivant avec le VIH.

Conclusion

Cet état des lieux de la pharmacogénétique des traitements antirétroviraux montre l'intérêt de ces outils dans une démarche de médecine personnalisée chez le patient infecté par le VIH. De par un impact sur l'exposition plasmatique et/ou le risque d'une survenue d'effets indésirables, l'analyse des polymorphismes de gènes d'intérêt pourrait accompagner le suivi thérapeutique pharmacologique des traitements antirétroviraux et ainsi optimiser la prise en charge thérapeutique. Ces 2 approches combinées paraissent d'autant plus intéressantes pour la gestion de la toxicité des inhibiteurs d'intégrase, utilisés en 1^{re} ligne chez les patients infectés par le VIH, permettant ainsi de limiter les arrêts de traitement. ■

S. Quaranta et C. Solas déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Michaud V et al. Rôle de la pharmacogénétique dans le métabolisme et le transport des antirétroviraux. *Virologie* 2011;5(3):157-74.
2. García-Blanco D et al. Pharmacogenetic markers: a path toward individualized HIV therapy. *MEDICC Rev* 2019;21(2-3):59-68.
3. Haas DW et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an adult AIDS clinical trials group study. *AIDS* 2004;18(18):2391-400.
4. Rotger M et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavi-

- renz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenomics* 2005;15(1):1-5.

5. Desta Z et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(4):726-33.

6. Cheng L et al. Meta-analysis of the associations of CYP2B6-516G>T polymorphisms with efavirenz-induced central nervous system side effects and virological outcome in HIV-infected adults. *Pharmacogenomics J* 2020;20(2):246-59.

7. Gammal RS et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(4):363-9.

8. Yagura H et al. Correlation between UGT1A1 polymorphisms and raltegravir plasma trough concentrations in Japanese HIV-1-infected patients. *J Infect Chemother* 2015;21(10):713-7.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 75)

9. Belkhir L et al. Impact of UGT1A1 polymorphisms on raltegravir and its glucuronide plasma concentrations in a cohort of HIV-1 infected patients. *Sci Rep* 2018;8(1):7359.
10. Chen S et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics* 2014;15(1):9-16.
11. Yagura H et al. Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuro-psychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):622.
12. Elliot ER et al. Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR112 on dolutegravir plasma pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(5):1259-66.
13. Patel P et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on the pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(8):2240-8.
14. Tsuchiya K et al. High plasma concentrations of dolutegravir in patients with ABCG2 genetic variants. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27(11):416-9.
15. Zhu J et al. ABCG2 deficiency does not alter dolutegravir metabolism and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2020;374(1):38-43.
16. Borghetti A et al. SLC22A2 variants and dolutegravir levels correlate with psychiatric symptoms in persons with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(4):1035-43.
17. Murrell DE et al. HIV integrase inhibitor pharmacogenetics: an exploratory study. *Clin Drug Investig* 2019;39(3):285-99.