



POLYMORPHISME GENETIQUE DES CYTOCHROMES P450 : SYNTHESE METHODIQUE DES ETUDES PRIMAIRES EFFECTUEES DANS LA POPULATION AFRICAINE

ELIE KABRE^{1,2}, RAOUL KARFO², BOUKARE KASSONGO¹, JEAN SAKANDE^{1,2}, MAMADOU SAWADOGO^{1,2}.

1. Laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, 03 BP 7022 Ouagadougou 03 Burkina Faso.

2. Laboratoire de biochimie Immunologie, UFR/SDS, 03 BP 7021 Ouagadougou 03 Burkina Faso

Adresse de correspondance: Laboratoire de Biochimie, UFR SDS, OUAGADOUGOU, BP 7021 Université OUAGA 1 Pr JOSEPH KY ZERBO, BURKINA FASO

Correspondance : Dr Elie KABRE UFR des Sciences de la Santé Laboratoire de Biochimie Immunologie, 03 BP 7021 Ouagadougou 03 Ouagadougou Burkina Faso Tél.: 00226 70 39 23 75 Email: elie.kabre@gmail.com

RESUME

Il existe une grande variabilité interindividuelle de réponse aux médicaments, tant en terme d'efficacité que de toxicité. Pour comprendre cette variabilité, de multiples travaux de recherche sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450 ont été menés de par le monde. Notre étude a pour but de faire le point des études réalisées en Afrique ayant porté sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450 afin de recenser leurs variants alléliques susceptibles d'entraîner une variabilité interindividuelle de réponse aux médicaments.

Il s'agissait d'une revue systématique des travaux de recherche qui ont porté sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450. Elle a été réalisée au Burkina Faso à partir des articles publiés dans la base de données Pubmed et a concerné les populations africaines.

Parmi les 1625 études primaires collectées dans la base de données Pubmed, 23 se sont intéressées aux populations africaines. Ces études ont été réalisées essentiellement dans la plupart des régions africaines sauf la partie centrale. Ces études primaires ont traité de la distribution des cytochromes P450 1A1, 1B1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. Les variants alléliques CYP 1A2*2, 1B1 (*2,*6), B6 (*6,*18,*20,*27), 2C8 (*2,*3), 2C9 (*2,*3,*5,*11), 2C19 (*2,*3), 2D6 (*4,*17,*29), 3A4*1B et 3A5*3 sont ceux susceptibles d'entraîner une anomalie de réponse aux médicaments. Cela montre la nécessité d'entreprendre des études spécifiques sur les populations africaines où on retrouve la plus grande variabilité génétique par rapport aux autres continents

Mots clés : Pharmacogénétique, Polymorphisme, Cytochromes P450, Afrique

SUMMARY

Genetic polymorphism of cytochromes P450: Methodical synthesis of primary studies in the African population.

There is considerable inter-individual variability in drug response, both in terms of efficacy and toxicity. In order to understand this variability, numerous research studies on the genetic polymorphism of P450 cytochromes have been conducted around the world. Our study aims to take stock of the studies carried out in Africa that have focused on the genetic polymorphism of cytochromes P450 in order to identify their allelic variants that could lead to interindividual variability of response to drugs.

This was a systematic review of the research that focused on the genetic polymorphism of P450 cytochromes. It was carried out in Burkina Faso on the basis of the articles published in the Pubmed database and concerned Africans populations.

Of the 1,625 primary studies collected in the Pubmed database, 23 were interested in African populations. These studies have been carried out mainly in most African regions except the central part. These primary studies addressed the distribution of cytochromes P450 1A1, 1B1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4. The allelic variants CYP1A2 * 2, 1B1 (* 2, * 6), B6 (* 6, * 18, * 20, * 27), 2C8 (* 2, * 3) 5, 11), 2C19 (* 2, * 3), 2D6 (* 4, * 17, * 29), 3A4 * 1B and 3A5 * 3 are those capable of causing a drug response abnormality. This shows the need to undertake specific studies on African populations where there is the greatest genetic variability compared to other continents

Key words: Pharmacogenetic – Polymorphism – genetic – cytochromes P450

INTRODUCTION

Les cytochromes P450 (CYP 450) sont des monoxygénases microsomiales, responsables principalement au niveau du foie, du métabolisme de nombreuses substances tant endogènes qu'exogènes. Certaines de ces

enzymes connaissent alors un polymorphisme génétique, qui se définit comme étant une variabilité génétique présente au moins dans 1% de la population [1]. Plus de 80 % du métabolisme des médicaments passent par leurs activités, et plus de 2000 de leurs substrats ont

été identifiés [2]. Les cytochromes P450 sont donc au centre de nombreuses interactions médicamenteuses, et leur induction, leur inhibition ainsi que leur polymorphisme génétique conduisent dans certains cas à des échecs thérapeutiques et à des effets nocifs.

Les effets nocifs des médicaments sont responsables d'une augmentation croissante des hospitalisations liées à des accidents médicamenteux [3] et de plus de 100 000 décès par an, les classant ainsi au quatrième rang des causes de mortalité aux Etats Unis. L'Afrique subit sans doute les mêmes effets nocifs et échecs thérapeutiques. Le profil épidémiologique en aggrave encore les effets car sur les 25 premiers médicaments d'utilisation commune, l'Afrique noir enregistre le plus grand nombre d'effets secondaires rapportés (Ampadu et al. 2006) [4]. Malheureusement, elle ne dispose pas de données permettant d'en mesurer la gravité.

Le but de la présente étude est de faire le point des études réalisées sur des populations africaines et ayant porté sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450 afin de recenser les variants alléliques susceptibles d'entraîner une variabilité interindividuelle de réponse aux médicaments.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sources de sélection des publications

L'étude a été réalisée au Burkina Faso à partir des articles collectés dans la base de données Pubmed. Cette interface de recherche est développée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine (NLM)

Il s'agissait d'une étude rétrospective de type revue systématique des études primaires portant sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450 effectuées sur les populations africaines. Ces études ont été publiées dans la base de données Pubmed entre janvier 2000 et février 2015

Stratégie de sélections des publications cibles

La recherche des sources primaires s'est faite dans la base de données Pubmed à l'aide des mots clés en Français (polymorphisme génétique ou variabilité génétique/ cytochromes P450 / CYP 450 / population africaine) et en Anglais (genetic polymorphism DNA polymorphism' or 'genetic variability' / cytochromes P450 / CYP 450 / africa). Après la collecte de l'ensemble des études primaires portant sur le polymorphisme génétique d'un cytochrome

P450 donné et son implication ou non dans la variabilité de réponse aux médicaments, la sélection des études à inclure dans la revue systématique a exigé l'établissement a priori des critères d'inclusion et de non inclusion.

L'étude primaire doit porter sur le polymorphisme génétique d'un ou plusieurs cytochromes P450, avoir été effectuée sur des populations africaines; avoir été rédigée en français ou en anglais. Les études sur les afro-américains n'ont pas été prises en compte. Pour cette revue seules les sous-familles impliquées dans la phase I (CYP1, CYP2 and CYP3) ont été considérées.

RESULTATS ET DISCUSSION

Sources primaires portant sur le polymorphisme génétique des cytochromes P450

Nous avons extrait un total de 1625 articles dans la base de données PubMed. Après un examen minutieux de ces articles, 23 ont été retenues. Ces articles appelés sources primaires sont réparties comme suit : Dix-huit (18) ont traité de la distribution de l'un et ou l'autre des cytochromes P450 1A1, 1B1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 dans les populations africaines.

En plus de déterminer la fréquence d'un CYP P450 donné, cinq (05) autres sources primaires ont traité de l'influence du polymorphisme génétique des CYP 450 sur le métabolisme des antipaludiques et antirétroviraux. Ainsi, deux (02) de ces articles ont traité de la question de l'influence des cytochromes P450 2C8 et 2C19 sur le métabolisme des antipaludiques et les trois (03) autres ont porté sur l'influence du CYP 2B6 sur le métabolisme des antirétroviraux.

Études primaires

Sur un total de 1625 articles publiés dans la base de données Pubmed, 23 ont concerné les populations africaines. Nos filtres de sélection des articles et/ou la limitation à la seule base de données (Pubmed) pourraient justifier ce faible nombre. Ce constat pourrait également traduire la faible participation de l'Afrique à des études sur la pharmacogénétique. En réalité, ces études pharmacogénétiques permettraient de faire le génotypage ou le phénotypage des individus en les catégorisant en «métaboliseurs lents», « intermédiaire», « rapides » et « ultrarapides ».

L'intérêt du profil métabolique est qu'il peut orienter le clinicien dans sa prescription. La pharmacogénétique où le choix du traitement repose sur le statut génétique du patient, cons-

titue l'avenir de la médecine. Elle est une solution en termes de pharmacoeconomie et de réduction d'effets indésirables de nombreux médicaments prescrits en clinique.

Fréquences et influence des cytochromes P450

Fréquences et influences des CYP 1A1 et CYP 1B1

L'étude menée par Cavaco et al. (2012) [5], a montré que le CYP1A1 se trouvait seulement à l'état hétérozygote CYP1A1*2B/*2C dans la population de l'île de Zanzibar avec une faible fréquence, soit 2, 4%. Ces auteurs ont montré que l'hétérozygote CYP 1A1*2B/*2C est associé à une activité enzymatique normale. Ces auteurs ont également identifiés les variants alléliques CYP 1B1*2 et *6 chez les Zanzibarites. Les fréquences des deux allèles (*2 et *6) étaient légèrement élevées, soit respectivement 27% et 42%. Les génotypes possibles du CYP 1B1 les plus fréquents sont les CYP 1B1*2 / *6 et CYP 1B1*6 / *6. L'allèle CYP 1B1*2 présente une activité enzymatique comparable à celle de l'allèle sauvage CYP 1B1*1 et le CYP 1B1*6 et a été associé à une activité enzymatique diminuée. Ainsi, le génotype CYP 1B1*2 / *6 prédit le phénotype métaboliseur intermédiaire et le génotype CYP 1B1*6 / *6 le phénotype métaboliseur lent. Par conséquent, en administrant par exemple de l'amodiaquine chez les Zanzibarites de génotype CYP 1B1*6 / *6, on pourrait constater une faible formation de métabolite quinone-imine et moins de risque d'effets indésirables.

Fréquences et influences du CYP 1A2

L'étude primaire conduite par Samar et al. [6] a montré que chez les Egyptiens, quatre (04) variants alléliques du CYP 1A2 ont été identifiés: CYP 1A2*1C,*1D, *1 E et *1F. Leurs fréquences respectives étaient de 7%, 4%, 3% et 68%. Selon une autre étude primaire menée par Dandara et al. [7] chez les Tanzaniens et Zimbabwéens, deux autres mutations existaient au niveau du gène. Celles-ci correspondent aux allèles CYP 1A2*1 (163C >A) et CYP 1A2*2 (63 C > G). La fréquence du CYP 1A2*1 était élevée chez les Tanzaniens (49%) et chez les Zimbabwéens (57%). Par contre le CYP 1A2*2 était absent dans ces deux populations. Swart et al [8] ont montré que la fréquence des génotypes CYP1A2 C-163A et CYP3A4 A-392G était significativement élevée dans les populations Camerounaises et Sud-

africaine. L'importance du CYP 1A2 s'explique par son implication dans le métabolisme des carcinogènes et de nombreuses molécules thérapeutiques telles que la clomipramine, clozapine, lidocaïne, miansérine. Ces médicaments sont des bons candidats à l'optimisation thérapeutique surtout que la clomipramine, clozapine et miansérine sont des molécules à index thérapeutique faible. Selon Matimba et al. [9] la fréquence du CYP1A2 dans les populations africaines étudiées atteindrait une moyenne de 53 % contre 71% chez les caucasiens [10].

Fréquences et influences du CYP 2A6

L'étude portant sur le CYP 2A6 a concerné les populations ghanéennes. Les variants alléliques CYP 2A6*2,*5,*6,*7,*10 et *11 n'y ont pas été retrouvés [11] tandis que le CYP 2A6*4, qui serait dû à une délétion du gène, était présent chez les Ghanéens et Ethiopiens à faible fréquence, soit 0, 6% [11] et 1, 9% [12]. Les études effectuées chez les ghanéens et éthiopiens ne faisaient que confirmer la variabilité interethnique du CYP 2A6. Selon la littérature la caractérisation du CYP 2A6 pourrait être bénéfique étant donné qu'il pourrait contribuer à l'optimisation thérapeutique des antirétroviraux et des antipaludiques (artésunate). Vu la pertinence du CYP 2A6, des études établissant l'influence de ce gène sur le métabolisme des antipaludiques ou antirétroviraux [13] pourraient contribuer à l'amélioration des prises en charge des patients atteints du SIDA ou du paludisme.

Fréquences et influences du CYP 2B6

Cinq (05) études primaires (Tableau I) [14],[15],[16],[17] et [18] ont montré que l'allèle CYP 2B6*6 (516 G > T) était présent chez les Africains à forte fréquence, soit 42% chez les Yoruba, 36% chez les Ibo, 42% chez les Haoussa, 32% chez les Sud-africains et 49% chez les Zimbabwéens.

Chez les Ougandais la fréquence atteint 68 % de certaines ethnies. Le CYP 2B6*6 est associé à une activité enzymatique diminuée et prédit le phénotype métaboliseur lent. L'intérêt de son investigation se comprend aisément quand on sait que le CYP 2B6 intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments tels que les antirétroviraux (efavirenz, nevirapine), les anticancéreux (cyclophosphamide), antidépresseurs (bupropion), and analgésiques.

Tableau I : Fréquence des allèles du CYP 2B6 dans la population africaine

Etude	Peuple	Gène	Allèles (SNP)	Fréquences (%)
Nyakutira C et al.	Zimbabwéen	CYP 2B6	2B6*6(c.516G >T)	49
Karen C et Coll.	Sud Africains	CYP 2B6	2B6*6(c.516G >T)	32
Jamshidi Y et al.	Bantou (O)	CYP 2B6	2B6-Lof	65
	Nilotic (O)	CYP 2B6	2B6-Lof	22
	Zimbabwéen	CYP 2B6	2B6-Lof	39
Uzochukwu B et al.	Haoussa	CYP 2B6	2B6*6(c.516G >T)	42
	Ibo	CYP 2B6	2B6*6(c.516G >T)	36
	Yoruba	CYP 2B6	2B6*6(c.516G >T)	42
Arnaldo P et al.	Mozambicain	CYP 2B6	2B6*2A(c.64C >T)	5,69
		CYP 2B6	2B6*6A,*7A,*9A	42,6
		CYP 2B6	2B6*4A,*6A,*7A	40,9
		CYP 2B6	2B6*3 (c.777C >A)	0,0
		CYP 2B6	2B6*5A,*7A	0,41

CYP: cytochromes P450, SNP: Single Nucleotide polymorphism, (>): substitution, CYP2B6*4A (c.785A > G), CYP2B6*5A (c.1459C > T), CYP2B6*6A (c.516G>T, c.785A > G), CYP2B6*7A (c.516G > T, c.785A > G et c.1459C > T), CYP2B6*9A (c.516G > T), CYP2B6-Lof : perte de fonction (*Loss of fonction*) des allèles CYP2B*18 (c.983T > C), CYP2B*20(c.503C > T, c. 516G > T, c.785A > G) et CYP2B*27(c. 593T.C).

Fréquences et influences du CYP 2C8

Les (05) études primaires (Tableau II) réalisées respectivement en Tanzanie [19], au Ghana [20], au Burkina Faso, au Sénégal, en Ouganda à Madagascar et au Mozambique [21], ont permis de caractériser les variants alléliques du CYP 2C8.

Les variants alléliques du CYP 2C8 les plus fréquents sont CYP 2C8*1,*2 et *3. La fréquence du CYP 2C8*2 était de 13% chez les Tanzaniens, 17% chez les Ghanéens, 19, 03% chez les Burkinabé, 22, 2% chez les Sénégalais, 10,5% chez les Ougandais, 15% chez les Malgaches et 15,9% chez les Mozambicains. Le CYP 2C8*3 est dû au SNP 416 G > A et/ou 1196 A > G.

Les fréquences du CYP 2C8*3(416 G > A) étaient de 0% chez les Ghanéens et de 4, 86% chez les Mozambicains et celles du

CYP 2C8*3 (1196 A > G et 416 G > A) était de 2,1% chez les Tanzaniens.

L'intérêt porté sur les allèles CYP 2C8*2 et 3 est dû au faite que la présence de l'un ou l'autre dans une population donnée prédit le phénotype métaboliseur lent (ML). Les porteurs de ces allèles peuvent connaître une prolongation du profil pharmacocinétique des médicaments substrats (amodiaquine, chloroquine, paclitaxel, vérapamil).

De ce fait à dose standard, les sujets concernés peuvent manifester des effets indésirables des médicaments de certains substrats du CYP 2C8. La forte prévalence du CYP 2C8*2 en Afrique, l'usage accru de l'amodiaquine et les associations médicamenteuses posent un besoin d'études pharmacogénétiques pour assurer une utilisation rationnelle des médicaments.

Tableau II : Fréquence des allèles du CYP2C8 dans la population africaine

Etude	Peuple	Gène	Allèles (SNP)	Fréquences (%)
Cavaco I et al.	Tanzanien	CYP 2C8	2C8*1(aucun)	83,4
		CYP 2C8	2C8*2(805A >T)	13,9
		CYP 2C8	2C8*3(c.416G >A et 1196A > G)	2,1
		CYP 2C8	2C8*4(c.792C > G)	0,6
Kudzi W et al.	Ghanéen	CYP 2C8	2C8*2(c.805A >T)	17
		CYP 2C8	2C8*3(c.416G >A)	0
		CYP 2C8	2C8*4(c.792C > G)	0
Paganotti et al.	Fulani	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	9,9
	Mossi	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	24,2
	Rimaibe	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	23
	Mossi+Rimaibe	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	23,7
Paganotti et al	Sénégalais	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	22,2
	Ougandais	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	10,5
	Malgache	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	15
Arnaldo P et al.	Mozambicain	CYP 2C8	2C8*2(c.805A > T)	15,9
		CYP 2C8	2C8*3(c.416G > A)	4,86
		CYP 2C8	2C8*3(c.1196A > G)	0
		CYP 2C8	2C8*4(c.792C > G)	

CYP: cytochromes P450, SNP: Single Nucleotide polymorphism, (>): substitution

Fréquences et influences du CYP 2C9

Les variantes alléliques du CYP 2C9 ont été décrites chez 204 volontaires Ghanéens [20]. Cette étude primaire réalisée chez les Ghanéens montrait une absence des CYP 2C9* 2, *3, *4 et *5 dans ladite population. Quant au CYP 2C9*11, il était présent à 2%. Les CYP 2C9*2,*3 et *5 absents chez les Ghanéens avaient été trouvés par Dreisbach en (2005) [22] chez les noirs américains respectivement à 3,3%, 2,3%, 1%.

La présence du CYP 2C9*11 chez les noirs américains et non chez les noirs africains pourrait s'expliquer par le phénomène de métissage. Les allèles CYP 2C9*2,*3 et *5 seraient associés à une activité enzymatique diminuée.

Les conséquences fonctionnelles sont surtout perceptibles avec le variant CYP 2C9*3. Chez les sujets de génotype CYP 2C9*3/*3 la clairance de plusieurs substrats du CYP 2C9 tels que le losartan, la phénytoïne [23] et la warfarine [24] peuvent être diminuée.

Selon la littérature, il existe une bonne corrélation génotype-phénotype pour le CYP 2C9, se traduisant par une différence marquée entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides en termes de pharmacocinétique des médicaments comme la warfarine. Cette association est possible chez les patients porteurs des allèles CYP 2C9*2 ou CYP 2C9*3, ces derniers nécessitant de faibles doses de warfarine (Sanderson et al., 2005) [24]. Cependant, chez les patients porteurs de l'allèle sauvage (CYP 2C9*1), le génotype ne paraît pas pouvoir prédire à lui seul le dosage. En effet, une variabilité dans le régime posologique persiste chez les patients avec une enzyme CYP 2C9 fonctionnelle.

Par conséquent, le phénotype métabolique pourrait représenter un outil plus approprié puisqu'il donne le reflet de l'activité enzymatique à un moment donné, et ce, indépendamment du génotype. De plus, des cas d'hypoglycémie par suite d'administration de

sulfonylurées peuvent être observés chez des patients *CYP 2C9*3/*3* [25] et les porteurs des allèles *CYP 2C9*2* et **3* pourrait avoir des concentrations plasmatiques des molécules substrats augmentées. La caractérisation des allèles *CYP 2C9*2* et **3* contribuerait à l'optimisation thérapeutique de ces médicaments substrats de l'isoenzyme *CYP 2C9*.

Fréquences et influences du *CYP 2C19*

Trois (03) études primaires, [17, 26, 20] effectuées sur des populations africaines ont rapporté l'existence des variants alléliques des *CYP 2C19*1*, **2*, **3* et **4*. De ces études, il ressort que le *CYP 2C19*2* était présent à des fréquences légèrement faibles, soit 6 % chez les Ghanéens [21] et 17 % chez les Nigériens [17]. Ces études ne faisaient que confirmer l'existence d'une différence ethnique du *CYP 2C19*2*. Aussi, le *CYP 2C19*2* connaît une différence raciale établie par Allabi chez les Béninois et les Belges [27]. Cet allèle a été également observé chez les Japonais en 1994 [28]. Ces études révélaient par la même occasion que le *CYP 2C19*3* serait absent chez les Ghanéens, Nigériens et Sud-Africains. L'intérêt porté sur les *CYP 2C19*2* et **3* serait dû à leurs capacités réduites à métaboliser les médicaments substrats (clopidogrel, proguanil, diazepam, voriconazole...). Ainsi, pour ne parler que du clopidogrel, le *CYP 2C19*2* serait responsable de la variabilité de réponse de cet antiagrégant plaquettaire [29]. Il serait donc intéressant d'identifier les allèles *CYP 2C19*2* et *3* dans les populations africaines.

Fréquences et influences du *CYP 2D6*

Ce cytochrome se trouve être impliqué dans le métabolisme de plusieurs drogues d'usage courant et surtout à indexe thérapeutique étroit

[10]. L'implication de ce cytochrome a été citée dans plusieurs études relatives à des sujets africains (Tableau III) notamment en Afrique du sud et de l'est [30,9] ainsi que sa variabilité métabolique entre les africains et les caucasiens [31]. Le génotypage du *CYP 2D6* chez les Tanzaniens a montré que la fréquence du *CYP 2D6*17* était légèrement élevée chez les malades psychiatriques (30%) que chez les individus sains (20%) (43/212) [26]. Le *CYP 2D6*17* est associé à une activité diminuée et prédit le phénotype métaboliseur lent pour les médicaments substrats. Le tamoxifène est métabolisé par le *CYP 2D6* en 4-hydroxy tamoxifène (métabolites actifs) puis en endoxifène par le *CYP 3A4*.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la fluoxétine, et la paroxétine agissent comme des inhibiteurs du *CYP 2D6*. Par conséquent, le dépistage du *CYP 2D6*4* avant toute administration d'un ISRS pourrait avoir un intérêt thérapeutique. Outre les *CYP 2D6*4* et **17*, les *CYP 2D6*3*, **5* et **6* (qui prédisent le phénotype métaboliseur lent), le *CYP 2D6*10* (qui prédit le phénotype métaboliseur intermédiaire) les *CYP2D6*1x2* et *2x2* sont des allèles pertinents à rechercher chez les Africains. Ces derniers sont dus à la duplication du gène *CYP 2D6* (Copie surnuméraire du gène *CYP 2D6xN* dont le N caractérisant le nombre de copie du gène dupliqué. Ces allèles caractérisent le phénotype métaboliseur ultrarapide [32]. Plusieurs autres allèles ont été identifiés dans la population africaine [33].

Les conséquences cliniques du polymorphisme génétique du *CYP 2D6* justifient l'intérêt de les étudier dans la population africaine.

Tableau III : Fréquence des allèles du *CYP2D6* dans la population africaine

Etude	Peuple	Gène	Allèles(SNP)	Fréquences (%)
Dandara C et Coll.	Bantou	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*17</i> (1023C > T, 2850C > T)	30
	Contrôle	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*17</i> (1023C > T, 2850C > T)	20
Alessandrini et al.	Sud Africains	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*5</i> (suppression de gène entier)	17,2
	Caucasiens	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*4</i> (c.1934G > A et 1846G > A)	24
Matimba et al.	Noirs	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*4</i> (c.1934G > A et 1846G > A)	3
	Control	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*4</i> (c.1934G > A et 1846G > A)	17

CYP: cytochromes P450, *SNP*: Single Nucleotide polymorphism, (>): substitution contrôle: sujets sains, bantous: tanzaniens

Fréquences et influences du CYP 3A4 et 3A5

A partir des deux études primaires réalisées au Burkina Faso [34] et en Afrique du Sud [35], nous avons noté une fréquence élevée du CYP 3A4*1B (392 A > G) dans les populations de ces pays soit 76,79% chez les khoisan, 73,2% chez les Xhosa, 85,7% chez les Mossi et 72,1% chez les Fulani. L'allèle CYP 3A4*1B est utile en pharmacogénétique. En attendant des études de confirmation, il semble que ce dernier influence le métabolisme de la quinine et peut augmenter le risque de survenue de nombreuses maladies comme le cancer de la prostate et les leucémies [36]. Nous n'avons pas enregistré des études menées sur le CYP 3A5 qui concernaient les populations africaines.

Cependant, selon la littérature le CYP 3A5 connaît un polymorphisme qui influence la posologie quotidienne nécessaire à une concentration à l'état d'équilibre dans la zone cible de certains immunosuppresseurs (ex : tacrolimus, sirolimus). Il a été démontré que la présence d'au moins un allèle CYP3A5*1 était nécessaire afin d'exprimer des quantités importantes de l'isoenzyme CYP 3A5 [37]. Les sujets hétérozygotes (GA, CYP 3A5*1/*3), porteurs d'au moins un variant allélique ont une activité enzymatique CYP 3A5 identique à celle des homozygotes CYP 3A5*1/*1 (AA), et la présence de l'allèle CYP 3A5*3 à l'état homozygote (CYP 3A5*3/*3, GG) est associée à une absence d'expression de la protéine CYP 3A5 [38]. Au regard de toutes les menaces qu'expose le CYP 3A4*1B et de la pertinence des allèles du CYP 3A5, il serait donc important de caractériser les CYP 3A4/5 chez les Africains.

CONCLUSION

Notre étude a porté sur une revue systématique des résultats des études primaires du polymorphisme génétique des cytochromes P450, effectuées sur les populations africaines entre janvier 2000 et février 2015. Selon la littérature, les noirs américains présentent de rares variants polymorphiques que les populations caucasiennes [39]. La grande variabilité génétique mise en exergue, il est tout à fait possible que des allèles spécifiques à l'Afrique existent et leur détermination pourrait aider à comprendre d'avantage certains effets secondaires enregistrés en Afrique [4]. A titre d'exemple les allèles CYP2A6*17 et le CYP2B6*33-37 (Radloff et al., 2013) [40] ont seulement été identifiés en Afrique et nulle part ailleurs et le variant *33-37 du CYP2B6 a seulement été identifié au Rwanda.

Il ressort de notre étude qu'il existe très peu d'études primaires sur les fréquences des variants alléliques des CYP 450 en Afrique notamment en Afrique de l'Ouest. La mise en œuvre de certains projets pourrait contribuer à une meilleure compréhension de l'influence des CYP 450 sur le métabolisme des xénobiotiques [39]. S'il est vrai que des mégas projets tels que The Africa Genome Variation Project (AGVP) et The Human Heredity and Health in Africa (H3 Africa) initiative ont été initiés, il reste que des initiatives locales qui prendraient en compte la spécificité des régions et l'usage des médicaments autres que ceux produits par l'industrie pharmaceutique serait à encourager.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt AM, Paquet F, Voisin P, Aigepense JG, Souidi M. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. Ann Biol Clin. 2006; 64 (6): 535-548.
2. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes : human P450 metabolism data. Drug Metab Rev. 2002; 34: 83-448.
3. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. Circulation. 2000; 102: 1883-85.
4. Ampadu H.H., Hoekman J., De Bruin M.L., Pal S.N., Olsson S., Sartori D., Leufkens H.G., Dadoo A.N. Adverse drug reaction reporting in Africa and a comparison of individual case safety report characteristics between Africa and the rest of the world: analyses of spontaneous reports in Vigibase® Drug Saf. 2016;39:335-345.
5. Cavaco I, Pieddade R, Msellem MI, Bjorkman A, Gil JP. Cytochrome 1A1 and 1B1 gene diversity in the Zanzibar islands. Trop Med Int Health. 2012 July; 17(7): 854-7.
6. Samar I. Hamdy, Masahiro Hiratsuka, Kaori Narahara, Naomi Endo, Mervat El-Enany, Nadia Moursi, Mohammed S.-E. Ahmed & Michinao Mizugak. Genotyping of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in the Egyptian population. J Clin Pharmacol. 2003 ; (55) :321-4.
7. Dandara C, Basvi PT, Bapiro TE, Savi J, Hasler JA. Frequency of -163 C > A and 63 C > G single nucleotide polymorphism of cytochrome P450 1A2 in two African populations. Clin Chem Lab Med. 2004; 42(8): 939-41p.

8. Swart M, Skelton M, Wonkam A, Kanne-meyer L, Chin'ombe N, Dandara C. CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms in Two Bantu-Speaking Populations from Cameroon and South Africa: implications for Global Pharmacogenetics. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 2012;10:43-53.
9. Matimba A, Oluka MN, Ebeshi BU, Sayi J, Bolaji OO, Guantai AN, Masimirembwa CM.. Establishment of a biobank and pharmacogenetics database of African populations. *Eur J Hum Genet* 2008;16:780-3.
10. Dandara Collet †, Swart Marelize, Mpeti Bafokeng, Wonkam Ambroise & Masimirembwa Collen. Cytochrome P450 pharmacogenetics in African populations: implications for public health. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2014); 10(6):769-785.
11. Gyamfi MA, Fujieda M, Kiyotani K, Yamazaki H, Kamataki T. High prevalence of cytochrome P450 2A6*1A alleles in a black African population of Ghana. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 February; 60(12): 855-57.
12. Aklillu E, Djordjevic N, Camillo JA, Makonnen E, Bertilson L, Ingelman-Sundberg M. High CYP 2A6 enzyme activity as measured by a caffeine test and unique distribution of CYP 2A6 variant alleles in Ethiopian population. *OMICS.* 2014 Jul;18(7):446-53.
13. Čolić A¹, Alessandrini M, Pepper MS. Drug Metab Rev. Pharmacogenetics of CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 in HIV treatment in African populations: focus on efavirenz and nevirapine. 2015 May;47(2):111-23.
14. Nyakutira C, Roshamar D, Chigustsa E, Chonzi P, Ashton M, Nhachi C, Masimirembwa C. High prevalence of the CYP 2B6 516 G > T (*6) variant and effect on the population pharmacokinetics of efavirenz in HIV/AIDS outpatients in Zimbabwe. *Eur J clin pharmacol.* 2008 April; 64(4): 357-65.
15. Karen C, Grant A, Dandara C, McIlhleron H, Pemba L, Fielding K, Charalombous S, Churchyard G, Smith P, Maartens G.. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther.* 2009;14(5):687-95.
16. Jamshidi Y, Moreton M, Mckeown DA, Andrews S, Nithyananthan T, Tinworth L, Holt DW, Sadiq ST. Tribal ethnicity and CYP 2B6 genetics in Ugandan and Zimbabwean populations in the UK: implications for efavirenz dosing in HIV infection. *Antimicrob Chemother* 2010; (65) : 2614-19.
17. Uzochukwu Benjamin, Ebeshi Oluseye O, Bolaji Collen M, Masimirembwa. Allele and genotype frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C19 genetic polymorphisms in the Nigerian populations: Possible implication on anti-retroviral and anti-malarial therapy. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* June 2011; 3(6): 193-200.
18. Arnaldo P, Thompson RE, Lopes MQ, Sufys PN, Santos AR. Frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C8 allelic variants in the Mozambican population. *Malays J Med Sci.* July-October 2013; 20(4): 13-23.
19. Cavaco I, Stromberg-Norklit J, Kaneko A, Msellem MI, Dahoma M, Ribeiro VL, Bjorkman A, Gil JP. CYP 2C8 polymorphism frequencies among malaria patients in Zanzibar. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Mars; 61(1): 15-8.
20. Kudzi W; Dodoo A. NO; Mills J.J. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. *BMC Medical Genetics.* 2009; 10 (1): 124.
21. Paganotti GM, Gramolelli S, Tabacchi F, Russo G, Modiano D, Coluzzi M, Romano R. Distribution of human CYP2C8*2 allele in three different African populations. *Malaria Journal* 2012, 11(1): 125.
22. Dreisbach AW¹, Japa S, Sigel A, Parenti MB, Hess AE, Srinouanprachanh SL, Rettie AE, Kim H, Farin FM, Hamm LL, Lertora JJ.. The Prevalence of CYP 2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. *Am J Hypertens.* 2005; 18(10): 1276-81.
23. Weide J van der, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics.* 2001, 11(4): 287-291.
24. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2005; 7(2):97-104.
25. Scordo MG¹, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M.. Genetic polymorphism of cytochromes P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 447-450.
26. Dandara C, Masimirembwa CM, Magimba A, Savi J, Kaava S, Sommers DK, Snyman JR, Hasler JA. Genetic polymorphism of CYP2D6 and CYP2C19 in east- and southern African populations including psychiatric

- patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 April; 57(1): 11-7.
27. Allabi AC, Gala JL, Desager JP, Heusterspreute M, Horsmans Y. Genetic polymorphism of *CYP 2C9* and *CYP 2C19* in the Beninese and Belgian populations. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56(6): 653-657.
28. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol.* 1994; 46(4): 594-8.
29. Wei YQ, Wang DG, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 *CYP 2C19*2* Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10 (7): e0132561.
30. Alessandrini M¹, Asfaha S, Dodgen TM, Warnich L, Pepper MS. Cytochrome P450 pharmacogenetics in African populations. *Drug Metab Rev* 2013; 45:253-75.
31. Aklillu E¹, Herrlin K, Gustafsson LL, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. Evidence for environmental influence on *CYP2D6*-catalysed debrisoquine hydroxylation as demonstrated by phenotyping and genotyping of Ethiopians living in Ethiopia or in Sweden. *Pharmacogenetics* 2002;12: 375-83.
32. Gasche Y¹, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid *CYP2D6* metabolism. *N Engl J Med.* 2004; 351 (27):2827-31.
33. Wright GE, Niehaus DJ, Drögemöller BI, Koen L, Gaedigk A, Warnich L. Elucidation of *CYP2D6* genetic diversity in a unique African population: implications for the future application of pharmacogenetics in the Xhosa population. *Ann Hum Genet* 2010;74:340-50.
34. Paganotti GM, Gallo BC, Verra F, Sirima BS, Nebié I, Diarra A, Coluzzi M, Modiano D. Human genetic variation is associated with *Plasmodium falciparum* drug resistance. *J Infect Dis.* 2011 December 01; 204(11): 1772-8.
35. Drögemöller B, Plummer M, Korkie L, Agenbag G, Dunaiski A, Niehaus D, Koen L, Gebhardt S, Schneider N, Olckers A, Wright G, Warnich L. Characterization of the genetic variation present in *CYP 3A4* in three South African populations. *Frontiers in genetics.* February 2013; 13: 17.
36. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human *CYP3A*-mediated metabolism. *Rev. Adv. Drug Deliv.* 2002; 54: 1271-1294.
37. Lin YS, Dowling AL, Quigley SD, Farin FM, Zhang J, Lamba J, Schuetz EG, Thummel KE. Co-regulation of *CYP 3A4* and *CYP3A5* and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol.* 2002, 62: 162-172.
38. Fukuen S, Fukuda T, Maune H, Ikenaga Y, Yamamoto I, Inaba T, Azuma J. Novel detection assay by PCR-RFLP and frequency of the *CYP 3A5* SNP, *CYP3A5*3* and **6*, in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 2002; (12): 331-334.
39. Kozyra M., Ingelman-Sundberg M., Lauschke V.M. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet. Med.* 2016; 19(1): 20-29
40. Radloff R., Gras A., Zanger U.M., Masquelier C., Arumugam K., Karasi J.C., Arendt V., Seguin-Devaux C., Klein K. Novel *CYP2B6* enzyme variants in a Rwandese population: functional characterization and assessment of in silico prediction tools. *Hum. Mutat.* 2013;34: 725-734.