

Ethnicité et effets indésirables des médicaments

par Lise Bouchard, Ph.D.

Des facteurs tels que le sexe, l'âge, la génétique ou le régime alimentaire peuvent rendre un individu vulnérable à l'apparition d'effets indésirables. Mais qu'en est-il de l'ethnicité ? Pour tenter de répondre à cette question, des chercheurs britanniques ont réalisé une méta-analyse dont les résultats ont été publiés dernièrement dans le *British Medical Journal*¹.

Les effets indésirables associés à la prise de médicaments constituent une importante cause de morbidité, voire de mortalité chez certains patients. Ils ont deux causes principales. Dans certains cas, ils sont provoqués par une concentration excessive de médicament qui atteint un niveau toxique parce que l'individu est incapable de le métaboliser adéquatement pour des raisons génétiques. Dans d'autres cas, le médicament déclenche une réponse du système immunitaire, ce qui produit les symptômes.

L'étude britannique

L'objectif de McDowell et de ses collaborateurs était de déterminer si la susceptibilité aux effets indésirables de médicaments utilisés pour traiter des maladies cardiovasculaires pouvait être associée à des différences ethniques. Pour ce faire, les chercheurs ont effectué une recherche dans *Medline* à partir de 1951 jusqu'en 2005 pour trouver des articles comportant une description de l'ethnicité des sujets ainsi que d'effets indésirables chez des adultes. Ils ont ainsi repéré 564 études qu'ils ont ensuite triées en ne sélectionnant que celles qui présentaient la description d'une expérience visant spécifiquement à examiner les effets indésirables résultant d'un traitement avec médicaments et qui comparaient au moins deux groupes ethniques. Après avoir éliminé les études présentant un biais, les chercheurs ont retenu 24 études qu'ils ont analysées. Signalons ici les résultats les plus importants de la méta-analyse :

- Dans les cinq études portant sur les effets indésirables associés à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) pour traiter l'hypertension artérielle, on a observé que les patients noirs présentaient un plus grand risque que les autres de souffrir d'angio-œdème (risque relatif de 3).
- Dans deux autres études comparant l'incidence de toux induite par les IECA chez les patients sud-asiatiques (Chinois, Coréens ou Japonais) et les patients caucasiens, le risque relatif des patients sud-asiatiques était de 2,7.
- Par ailleurs, deux études faisant état d'hémorragies cérébrales chez des patients traités par une thérapie thrombotique ont révélé que le risque d'hémorragie cérébrale était plus élevé chez les patients noirs (risque relatif de 1,5). De plus, une autre étude a révélé que les patients noirs avaient un risque accru de présenter des saignements modérés à graves après un tel traitement. En effet, le pourcentage de saignements modérés ou graves était de 17 % chez les noirs, alors qu'il n'était que de 11 % chez les autres.
- Les chercheurs ont aussi examiné les résultats de quatre études concernant les effets indésirables associés à l'utilisation de médicaments antihypertenseurs. La première étude faisait état d'un nombre significativement plus élevé de cas de dépression associés à la prise d'hydrochlorothiazide chez les patients noirs que chez les patients caucasiens. Une

étude de cohorte, bien que plus modeste, concluait également dans ce sens.

- Par ailleurs, dans une étude comparative avec échantillon réparti au hasard, on a observé que 17 % des patients noirs disaient souffrir de maux de tête, comparativement à 2 % des autres patients.

- De plus, dans une analyse rétrospective de dossiers médicaux, des chercheurs ont trouvé que 26 % des patients d'origine est-asiatique (Chinois, Japonais, Philippins, Coréens et autres) ont rapporté avoir ressenti des effets indésirables après avoir pris des médicaments antihypertenseurs, alors que pour les patients caucasiens le pourcentage n'était que de 13 %. Les auteurs n'ont toutefois pas décrit les effets indésirables en question.

- Enfin, une étude de cohorte a révélé qu'appartenir à un groupe non caucasien, tels que les Noirs, les Latino-américains ou autres constitue un facteur de risque pour l'admission à l'hôpital pour cause de saignement après avoir reçu un traitement oral anticoagulant pour traiter une thrombose veineuse. On a aussi trouvé que les patients noirs avaient un risque plus élevé d'admission en raison d'effets indésirables associés à un traitement avec digitale que les patients caucasiens.

À la lumière de ces résultats, McDowell et ses collaborateurs concluent que cette méta-analyse appuie l'idée selon laquelle l'ethnicité peut prédire les différences dans la susceptibilité aux effets indésirables associés aux IECA. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études qui rapportent une haute incidence d'angio-œdème chez les patients noirs ainsi que ceux qui font état d'une haute incidence de toux chez des patients est-asiatiques et des patients noirs. L'appartenance ethnique peut donc constituer un marqueur de différences génétiques ou environnementales sous-jacentes à la susceptibilité aux effets indésirables. Les études suivantes aident à mieux différencier le rôle de la génétique et de l'ethnicité.

L'étude américano-taiwanaise

Pour la première fois, en 2004, une étude menée chez des patients chinois Han par le Dr Yuan-Tsong Chen, généticien au Duke University Medical Center en collaboration avec une équipe de médecins de Taiwan, dont les

résultats sont parus dans la revue *Nature*, a établi un lien direct entre un gène du système immunitaire et l'apparition d'effets indésirables graves appelés le syndrome de Stevens-Johnson². Les Chinois Han constituent le groupe ethnique qui forme la majorité de la population chinoise avec plus de 1,3 milliard de personnes (92 % de la population de la Chine continentale). L'incidence du syndrome de Stevens-Johnson est rare et se caractérise par une éruption cutanée avec cloques qui peut entraîner un détachement de la peau et l'inflammation des parois gastro-intestinales et respiratoires. On estime qu'il est fatal dans 10 % des cas. Plus de 100 médicaments, y compris les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anticonvulsivants et l'allopurinol peuvent causer le syndrome de Stevens-Johnson. L'incidence du syndrome varie d'un groupe ethnique à l'autre. Ainsi, elle est de huit cas par million de personne-années chez les Chinois Han, alors que chez les Caucasiens, on ne compte que deux à trois cas. La carbamazépine est le médicament le plus fréquemment associé à ce syndrome chez les patients d'origine asiatique. En effet, 25 % à 33 % des cas sont imputables à ce médicament tandis que chez les Caucasiens seulement 5 % à 6 % des cas y sont associés.

Afin de mieux comprendre la raison de cette différence, les chercheurs ont étudié 44 patients souffrant du syndrome de Stevens-Johnson, un groupe témoin formé de 101 patients qui avaient été soumis à un traitement par la carbamazépine pendant au moins 3 mois sans présenter d'effets indésirables et 93 individus normaux. Tous les participants étaient des Chinois Han résidant à Taiwan. Partant du fait que des facteurs génétiques, incluant le génotype HLA peuvent influencer sur le métabolisme des médicaments et la réponse immunitaire à ces derniers et qu'ils peuvent jouer un rôle dans l'hypersensibilité aux médicaments, les chercheurs ont établi le génotype des sujets. Les résultats ont révélé que 100 % des individus souffrant du syndrome Stevens-Johnson avaient l'allèle HLA-B*1502 dans leur génotype, alors qu'il n'était présent que chez 3 % des sujets tolérants à la carbamazépine et 8,6 % du groupe des individus normaux.

L'étude européenne

S'inspirant des résultats de la recherche

précédente, des chercheurs français et allemands ont examiné le génotype de 12 patients (9 Français et 3 Allemands) souffrant du syndrome Stevens-Johnson après avoir reçu un traitement par la carbamazépine³. Seulement quatre sujets présentaient l'allèle HLA-B* 1502 et ces quatre patients avaient des ancêtres asiatiques.

Il ressort que bien que la région HLA puisse contenir des gènes importants pour l'expression du syndrome Stevens-Johnson, l'allèle HLA-B*1502 ne constitue cependant pas un marqueur universel de ce syndrome. En fait, selon les auteurs, l'association rapportée précédemment entre cet allèle et le syndrome Stevens-Johnson chez les Chinois Han pourrait peut-être s'expliquer par un déséquilibre de liaison, en d'autres termes, par une situation dans laquelle deux gènes sont trouvés ensemble dans une population à une fréquence supérieure à celle prédite par le produit de leurs fréquences individuelles. Dans le cas des Chinois Han, une variante causale serait en forte association avec l'allèle HLA-B*1502, ce qui ne serait toutefois pas le cas chez les Européens. Donc, d'autres gènes situés à proximité de HLA-B pourraient être la cause de l'association observée.

En conclusion

À la lumière de ces résultats, on peut donc conclure que tout comme le sexe, l'âge, la génétique ou le régime alimentaire, l'ethnicité joue un rôle important dans la susceptibilité aux effets indésirables causés par les médicaments. Il serait donc utile au pharmacien de prendre en considération l'ethnicité de ses clients afin d'être en mesure de mieux prévoir certains effets indésirables qui pourraient les affecter.

Références

1. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic Review and Meta-Analysis of Ethnic Differences in Risks of Adverse Reactions to Drugs Used in Cardiovascular Medicine. *British Medical Journal* 2006; 332 : 1177-1181.
2. Chung W-H et coll. Medical Genetics : A Marker for Stevens-Johnson Syndrome. *Nature* 2004; 428 : 486.
3. Lonjou C et coll. A Marker for Stevens-Johnson Syndrome... : Ethnicity matters. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6 : 265-268.