

Pharmacogénétique de l'épilepsie

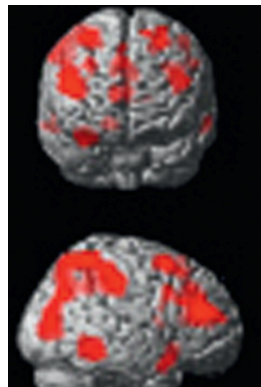
Science ou fiction ?

Chantal Depondt

► La pharmacogénétique étudie la manière dont les facteurs génétiques influent sur les réactions de l'organisme aux prises de médicaments. De nombreuses études de gènes candidats en pharmacogénétique de l'épilepsie ont été publiées mais, à l'heure actuelle, seulement deux associations ont été validées : l'association des allèles *2 et *3 du gène *CYP2C9* avec le métabolisme de la phénytoïne, et l'association entre *HLA-B*1502* et les effets secondaires cutanés graves liés au traitement par la carbamazépine. De nouvelles technologies, telles que le criblage du génome entier et le séquençage de nouvelle génération, devraient mener à l'identification d'autres biomarqueurs génétiques. Les bénéfices potentiels de la pharmacogénétique de l'épilepsie sont multiples : rationalisation du traitement de l'épilepsie, ciblage des essais cliniques et, à terme, contribution au développement de nouveaux antiépileptiques. Au final, la pharmacogénétique devrait améliorer la qualité de vie des millions de patients atteints d'épilepsie. ◀

Il est bien connu que les individus peuvent répondre de manière différente à l'administration d'un même médicament. L'efficacité, la dose optimale et les effets secondaires éventuels diffèrent d'un sujet à l'autre. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences : des facteurs environnementaux (comme l'alimentation), des facteurs propres au sujet (comme la comorbidité) et des facteurs propres à la maladie traitée (par exemple le sous-type de la maladie). Les facteurs génétiques jouent également un rôle dans la réponse individuelle aux médicaments, et la pharmacogénétique étudie comment ces facteurs génétiques influent sur les réactions de l'organisme aux prises de médicaments [1].

L'idée que des facteurs génétiques peuvent influencer la réponse aux médicaments a déjà été proposée dans



Hôpital Érasme,
Université libre de Bruxelles,
808 route de Lennik,
1070 Bruxelles, Belgique.
chantal.depontd@erasme.ulb.ac.be

les années 1950, suite à l'observation d'un rapport entre l'hérédité ou l'origine ethnique et des réponses aberrantes à certains médicaments [2]. Grâce aux développements récents dans les domaines de la génomique et de la bio-informatique, la pharmacogénétique a progressé de façon exponentielle au cours des dernières années. Des variantes génétiques ont été identifiées et validées dans de nombreux domaines, et plusieurs sont maintenant appliquées de façon routinière dans la pratique clinique¹. Des exemples classiques incluent le rôle de variantes dans le gène *TPMT* (thiopurine S-méthyltransférase) dans le métabolisme de l'immunosuppresseur azathioprine, et l'association entre des variantes dans le gène *HER2* (*human epidermal growth factor receptor 2*) et la réponse au trastuzumab (Herceptine®)² (→) dans le cancer du sein [3].

(→) Voir à ce sujet le numéro thématique de *m/s*, *Anticorps monoclonaux en thérapeutique*, n° 12, vol. 25, décembre 2009

L'épilepsie : une pathologie adaptée à l'analyse pharmacogénétique

L'épilepsie se prête particulièrement bien à l'étude pharmacogénétique : (1) elle représente la plus fréquente des maladies neurologiques chroniques graves, avec une prévalence entre 3 et 16/1000 et une incidence de 50/100 000 par an [4] ; (2) il existe une grande variabilité inter-individuelle dans la réponse aux antiépileptiques ; (3) l'efficacité du traitement est quantifiable (fréquence des crises épileptiques) ; et (4) on dispose d'échelles validées pour la classification des crises épileptiques [5] et des effets secondaires [6]. Cependant, ce n'est que depuis quelques années que des études systématisées en pharmacogénétique de l'épilepsie ont été débutées, et ce n'est que récemment que la première

Vignette (Photo © Inserm - Caroline Ciumas).

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.

² Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre ce récepteur et utilisé dans le traitement des cancers du sein.

association génétique validée avec des implications cliniques directes a été identifiée [7, 8]. D'un point de vue clinique, les phénotypes les plus intéressants à étudier sont l'efficacité des antiépileptiques, l'épilepsie réfractaire, les effets secondaires aux antiépileptiques, et la dose optimale des antiépileptiques. À l'heure actuelle, on dispose d'une vingtaine d'antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie. Néanmoins, 1/3 des patients épileptiques développent une épilepsie réfractaire, avec des crises persistantes malgré l'essai de traitements différents et souvent multiples [9]. Parmi les 2/3 des patients répondant aux antiépileptiques, seuls 50 % répondent au premier antiépileptique et environ 15 % au deuxième. Actuellement, il est impossible de prédire de façon précise quels patients répondront à un antiépileptique particulier ou aux antiépileptiques en général. De même, la dose optimale pour une molécule donnée est très variable d'un patient à l'autre, et il est difficile de la prédire sur les seuls critères cliniques. Même si les crises sont bien contrôlées, de nombreux patients souffrent d'effets secondaires qui peuvent être graves et parfois fatals. De façon générale, les effets secondaires liés au traitement par antiépileptiques représentent une indication importante d'hospitalisation. L'identification de facteurs génétiques qui influencent la réponse à ces médicaments permettrait donc de prédire la réponse individuelle à un stade précoce du traitement. Ceci permettrait un meilleur contrôle des crises, une diminution des effets secondaires et, donc, une meilleure qualité de vie pour les patients épileptiques. De plus, une meilleure compréhension de l'architecture génétique de la réponse aux antiépileptiques pourrait mener à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux mécanismes d'action, et donc stimuler le développement d'antiépileptiques innovants et plus efficaces.

Le passé : études de gènes candidats

La plupart des études pharmacogénétiques récentes sont des études d'association génétique, qui cherchent à identifier des corrélations entre des variantes génétiques et des phénotypes particuliers dans des populations de patients. Jusqu'à récemment, la plupart de ces études ont considéré un ou plusieurs polymorphismes génétiques (SNP, *single nucleotide polymorphism*) localisés dans un ou plusieurs gènes candidats, sélectionnés parce qu'ils codent pour des protéines connues qui jouent un rôle confirmé ou suspecté dans les phénotypes d'intérêt.

Difficulté des analyses d'association génétique

Dans le domaine de l'épilepsie, les principaux gènes candidats sont ceux qui codent pour les protéines suivantes : (1) les transporteurs d'antiépileptiques ; (2) les enzymes impliqués dans le métabolisme de ces drogues ; (3) les cibles thérapeutiques des antiépileptiques et les voies pathogéniques qui leur sont liées ; (4) les protéines impliquées dans la pathogenèse de l'épilepsie ; (5) les facteurs immunologiques suspectés de jouer un rôle dans les effets secondaires idiosyncratiques. À l'heure actuelle, plus de 55 études d'association de gènes candidats ont été publiées³ [10]. Néanmoins, seule une association génétique est appliquée en clinique à présent (voir plus loin) et les résultats d'études

de réplication sont souvent contradictoires. Ceci peut s'expliquer par de nombreux facteurs, la plupart d'ordre méthodologique : (1) la taille de la population étudiée, qui est souvent inférieure à 200 sujets ; (2) la présence d'une stratification génétique non identifiée dans la population étudiée [11] ; (3) l'absence de correction statistique lorsque des tests multiples sont utilisés ; (4) l'inclusion de phénotypes différents ou encore de groupes ethniques différents dans les études de réplication par rapport à l'étude originale ; et (5) le biais de publication pour les résultats positifs. Un exemple qui illustre bien ce problème d'absence de reproductibilité est le gène *ABCB1/MDR1* (*ATP-binding cassette, sub-family B, member 1/multidrug resistance 1*), qui représente le gène le plus étudié en pharmacogénétique de l'épilepsie. *ABCB1* code pour la P-glycoprotéine (PGP), appartenant à la famille des transporteurs protéiques MDR. La PGP est exprimée au niveau de la barrière hémato-méningée, et son expression est accrue dans des échantillons tissulaires prélevés lors de résection cérébrale chez des patients présentant une épilepsie réfractaire [12, 13]. Certaines études ont suggéré que plusieurs antiépileptiques sont des substrats de la PGP [14]. Une première étude pharmacogénétique publiée en 2003 rapportait une association significative entre le polymorphisme C3435T de l'exon 26 du gène *ABCB1* et l'épilepsie réfractaire [15]. Au moins 20 groupes ont tenté de dupliquer ces résultats, dont la plupart n'ont pas réussi à confirmer l'association initiale. Trois méta-analyses étaient négatives [16-18]. Plusieurs facteurs contribuent à ces résultats contradictoires : l'affinité variable de différents antiépileptiques pour la PGP, et le fait que certaines de ces molécules, comme l'acide valproïque, ne sont pas un substrat de la PGP [19] (bien que cet antiépileptique n'ait pas été exclu dans les études d'association génétique). De plus, différents groupes ont utilisé différentes définitions de l'épilepsie réfractaire, compliquant l'interprétation des études de réplication et méta-analyses. Le rôle du gène *ABCB1* dans la réponse aux antiépileptiques reste donc controversé.

Exemples d'associations génétiques significatives : *CYP2C9*, *SCN1A* et *HLA-B*1502*

• Dans la catégorie des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des antiépileptiques, on trouve surtout ceux qui codent pour les protéines de la famille du cytochrome P450. Plusieurs études ont établi un rapport entre des allèles du gène *CYP2C9* codant pour des enzymes à activité métabolique lente et la dose, le taux plasmatique et les effets secondaires de la phénytoïne [20-22]. Ainsi, les porteurs de l'allèle *CYP2C9*3* et, à un moindre degré, *CYP2C9*2*, sont en

³ <http://www.epigad.org>



général traités avec une dose de phénytoïne plus faible, car ils ont des taux plasmatiques plus élevés et sont plus susceptibles de développer des symptômes de toxicité. Cependant, cette association a peu de répercussions cliniques car le suivi thérapeutique des concentrations de phénytoïne peut être facilement réalisé. De plus, la phénytoïne n'est actuellement plus un traitement de premier choix dans l'épilepsie, au moins en Europe occidentale.

- Dans la catégorie des gènes codant pour les cibles thérapeutiques des antiépileptiques, celui qui est le plus étudié est *SCN1A* qui code pour la sous-unité alpha-1 du canal sodique dépendant du voltage neuronal. Plusieurs antiépileptiques comme la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine, exercent leur effet en se liant à cette sous-unité alpha-1. De plus, des mutations dans le gène *SCN1A* ont été identifiées dans plusieurs formes rares d'épilepsie monogénique, comme le syndrome de GEFS+ (*genetic epilepsy with febrile seizures plus*) et le syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique infantile sévère [23]. Un polymorphisme fonctionnel dans *SCN1A* (IVS5N+5G>A) a été associé aux doses de phénytoïne et de carbamazépine dans une étude [22], et à la non-réponse à la carbamazépine dans une autre étude [24].

- En 2004 une association particulièrement significative (valeur *p* corrigée de $3,13 \times 10^{-27}$) a été rapportée entre l'allèle *HLA-B*1502*, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique associés à la prise de carbamazépine dans la population chinoise Han [8, 31] (→). Il s'agit d'effets secondaires cutanés rares (2 à 3 cas pour 10^6 patients traités par an dans la population européenne et $8/10^6$ dans la population chinoise Han), mais graves parce que potentiellement fatals. Cette association semble être spécifique pour le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique, et non pour les réactions cutanées plus légères comme l'éruption maculopapulaire et le syndrome d'hypersensibilité [25]. Des études ultérieures ont confirmé cette association dans d'autres populations de l'Asie du Sud. Cependant, l'allèle *HLA-B*1502* est rare dans les populations d'origine caucasienne (1-2 %) mais plus importante dans la population chinoise Han (8 %). Aucune association significative n'a été retrouvée avec les effets secondaires cutanés dans des populations d'origine européenne [26, 27]. La FDA (*Food and drug administration*) américaine et l'Agence européenne des médicaments recommandent de réaliser un test génétique à la recherche de l'allèle *HLA-B*1502* avant de débuter un traitement par carbamazépine chez des patients de l'Asie du Sud, et de ne pas utiliser la carbamazépine chez les porteurs de l'allèle. Récemment, une étude prospective a démontré de façon élégante l'intérêt clinique du test de l'allèle *HLA-B*1502* dans la population chinoise Han : aucun cas de réaction cutanée grave n'a été rapporté dans une cohorte de 4 483 patients testés négatifs pour l'allèle, tandis que le nombre de cas estimés dans une cohorte de cette taille qui n'aurait pas subi de test est de 10 ($p < 0,001$) [7].

Le présent : criblages du génome entier

En raison des progrès importants dans les domaines de la génétique et de la bio-informatique, les études de gènes candidats sont

actuellement remplacées par les criblages du génome entier (GWAS, *genome-wide association studies*). Dans ces études, un grand nombre – typiquement entre 300 000 et 10^6 – de SNP sont génotypés dans de grandes cohortes de malades et de contrôles. Des différences dans la fréquence allélique ou génotypique entre les deux groupes orientent les chercheurs vers des variantes causales. L'avantage principal par rapport aux études de gènes candidats est qu'en principe tous les gènes du génome humain sont analysés ce qui dispenserait, *a priori*, du recours à une hypothèse biologique. Ces études ont déjà mené à la découverte d'un nombre important de gènes et de variantes – souvent inconnus précédemment – impliqués dans la pathogenèse d'une variété de maladies communes. Ce n'est que très récemment que les premières études GWAS dans le domaine de la pharmacogénétique de l'épilepsie sont apparues. En général, ces études portent sur un groupe de patients présentant des effets secondaires à un traitement particulier, dont l'analyse génomique est comparée à celle d'un groupe de patients qui tolèrent bien le même traitement ; il peut aussi s'agir d'un groupe de patients chez qui un traitement s'avère efficace comparé à un groupe de patients réfractaires au même traitement. Deux études publiées en 2011 rapportent une association entre l'allèle *HLA-A*3101* et un large spectre de réactions cutanées, allant de l'éruption maculopapulaire jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson, chez les patients traités par carbamazépine [28, 29]. La première étude portait sur une population européenne, la deuxième sur une population japonaise. Dans la population européenne, le fait d'être porteur de l'allèle *HLA-A*3101* augmente le risque de développer un effet secondaire cutané à la carbamazépine de 5 à 26 %. Des études prospectives de cet allèle n'ont pas encore été rapportées, et l'intérêt clinique d'un éventuel test reste encore indéterminé.

Le futur : séquençage de nouvelle génération

Grâce au développement de la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS), il est actuellement possible de séquencer l'exome entier (toutes les régions codantes du génome humain), voire l'ensemble d'un génome humain [30]. Cette technologie permet en théorie de détecter toute variante génétique du génome entier, y compris les variantes rares (fréquence allélique $< 5\%$) qui ne sont en général pas identifiées par les GWAS. Cette technologie NGS se prête particulièrement bien à l'étude des « phénotypes extrêmes », par exemple les patients atteints d'épilepsie ultra-réfractaire ou encore les effets secondaires graves rares.

Au vu de l'effort et du coût considérables engendrés par ces projets, plusieurs consortium internationaux sont actuellement mis en place, dans le but d'accélérer la découverte de biomarqueurs génétiques de la réponse aux antiépileptiques⁴. Les participants à de tels projets disposent en général déjà d'importantes collections d'ADN de patients épileptiques, de sorte qu'un nombre suffisamment large de patients peut être étudié, même porteurs de phénotypes rares. Ces collaborations devraient permettre également d'harmoniser les phénotypes étudiés et de proposer de nouvelles définitions phénotypiques. Jusqu'à présent, différents groupes de chercheurs ont souvent utilisé des définitions phénotypiques différentes, compliquant ainsi les répliques d'études et les méta-analyses.

Conclusions et perspectives médicales

La pharmacogénétique de l'épilepsie était jusqu'à présent un domaine relativement méconnu, qui n'a commencé que récemment à révéler ses premiers secrets. Les études d'association génétique initiales permettaient rarement de conclure et restaient contradictoires. Elles ont souvent suscité du scepticisme, surtout dans la communauté scientifique médicale. À l'heure actuelle, il existe deux associations validées en pharmacogénétique de l'épilepsie : l'association d'allèles *2 et *3 du gène *CYP2C9* avec le métabolisme de la phénytoïne, et l'association entre l'allèle *HLA-B*1502* et les effets secondaires cutanés graves liés au traitement par carbamazépine. Cependant, la première association n'est pas utilisée dans la pratique clinique, et la deuxième est valable uniquement dans les populations de l'Asie du Sud.

Entre temps, les méthodologies bio-informatiques et la technologie génétique ont beaucoup progressé. Tout comme dans le domaine des maladies communes, on constate donc une évolution vers le criblage du génome entier et le séquençage de nouvelle génération. Il est donc probable que d'autres marqueurs pharmacogénétiques en épilepsie soient identifiés dans un futur proche.

Le but ultime de la pharmacogénétique de l'épilepsie est de découvrir des biomarqueurs génétiques qui permettent d'individualiser la prescription, afin d'obtenir la meilleure réponse à un traitement antiépileptique en termes d'efficacité (baisse de la fréquence des crises) et de sécurité (absence d'effets secondaires). Ce traitement personnalisé offrirait une meilleure qualité de vie aux patients atteints d'épilepsie et pourrait diminuer de façon significative les coûts liés au traitement. L'expérience nous montre, cependant, que l'application de la pharmacogénétique à la clinique est souvent difficile et longue. Pour qu'une découverte puisse être appliquée en clinique, il faut que le phénotype soit suffisamment fréquent ou grave, que le test soit facilement accessible, rapide et économique, et que les cliniciens impliqués soient formés pour poser les indications et interpréter les résultats. En raison des mécanismes d'action complexes des antiépileptiques et de l'hétérogénéité de la réponse à leur administration, il est probable qu'un test pharmacogénétique dans l'épilepsie inclurait la recherche de plusieurs variantes dans plusieurs gènes différents.

La découverte de biomarqueurs génétiques permettrait aussi de classer les patients sur la base de leur profil génétique dans les études cliniques avec de nouveaux antiépileptiques, dans le but d'identifier des sous-groupes de patients, par exemple ceux qui répondent particulièrement bien à un traitement ou ceux qui sont particulièrement à risque d'effets secondaires. Ceci contribuerait à accélérer les études cliniques et en assurer la spécificité en fonction d'un génotype.

Enfin, l'identification de variantes et de gènes impliqués dans la réponse aux antiépileptiques peut mener à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents contrôlant la réponse aux antiépileptiques. Ceci pourrait contribuer au développement de nouveaux médicaments, avec de nouveaux mécanismes d'action, une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires. L'objectif de la pharmacogénétique est d'améliorer la qualité de vie des millions de patients atteints d'épilepsie, et en particulier du tiers de patients atteints d'épilepsie réfractaire. ♦

SUMMARY

Epilepsy pharmacogenetics : science or fiction?

Pharmacogenetics (PGX) is the study of how genetic variants influence individual responses to drugs. Although numerous candidate gene studies in epilepsy PGX have been published, to date only two validated associations exist: the association of the *2 and *3 alleles of *CYP2C9* with phenytoin metabolism and the association of *HLA-B*1502* with serious hypersensitivity reactions to carbamazepine. The advent of novel technologies such as genomewide association studies and next generation sequencing will likely lead to the identification of additional genetic biomarkers. The potential benefits of epilepsy PGX are multiple: epilepsy treatment in individual patients would become more rationalized, clinical trials could be stratified according to patients' genetic profiles and novel therapeutic pathways may be uncovered. Ultimately, it is hoped that PGX will improve the quality of life for people suffering from epilepsy worldwide. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare participer à des interventions ponctuelles pour l'entreprise UCB (fonds pour la recherche, financement de congrès et formation).

RÉFÉRENCES

1. Lorient MA, Beaune P. La pharmacogénétique : le lien entre gènes et réponse aux médicaments. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 634-6.
2. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn Inn Med Kinderheilkd* 1959 ; 12 : 52-125.
3. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and H2R2 as case studies. *Pharmacogenomics J* 2006 ; 6 : 3-7.

⁴ <http://www.epgp.org/epi4k/>, <http://www.epigx.eu/>

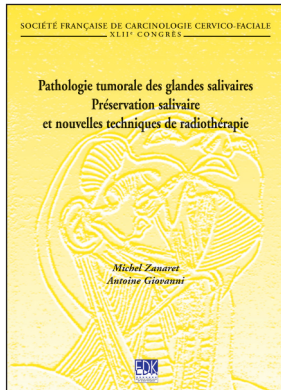
RÉFÉRENCES

4. Begley CE, Baker GA, Beghi E, *et al.* Cross-country measures for monitoring epilepsy care. *Epilepsia* 2007 ; 48 : 990-1001.
5. Reutens DC, Howell RA, Gebert KE, Berkovic SF. Validation of a questionnaire for clinical seizure diagnosis. *Epilepsia* 1992 ; 33 : 1065-71.
6. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009 ; 72 : 1223-9.
7. Chen P, Lin JJ, Lu CS, *et al.* Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1126-33.
8. Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al.* Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004 ; 428 : 86.
9. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1565-70.
10. Tan NC, Berkovic SF. The Epilepsy Genetic Association Database (epiGAD): analysis of 165 genetic association studies, 1996-2008. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 686-9.
11. Pritchard JK, Stephens M, Rosenberg NA, Donnelly P. Association mapping in structured populations. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 170-81.
12. LoscherW, Sills G J. Drug resistance in epilepsy: why is a simple explanation not enough? *Epilepsia* 2007 ; 48 : 2370-2.
13. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, *et al.* Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002 ; 125 : 22-31.
14. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 301 : 7-14.
15. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, *et al.* Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1442-8.
16. Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, *et al.* Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 898-903.
17. Haerian BS, Roslan H, Raymond AA, *et al.* ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2010 ; 19 : 339-46.
18. Nurmohamed L, Garcia-Bournissen F, Buono RJ, *et al.* Predisposition to epilepsy – does the ABCB1 gene play a role? *Epilepsia* 2010 ; 51 : 1882-5.
19. Baltes S, Fedrowitz M, Tortos CL, *et al.* Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of *in vitro* and *in vivo* transport assays. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 ; 320 : 331-43.
20. Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, *et al.* Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 409-15.
21. Depondt C, Godard P, Sens Espel R, *et al.* A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 1153-64.
22. Tate S K, Depondt C, Sisodiya SM, *et al.* Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 5507-12.
23. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 20-3.
24. Abe T, Seo T, Ishitsu T, *et al.* Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 : 304-7.
25. Hung SI, Chung WH, Jee SH, *et al.* Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006 ; 16 : 297-306.
26. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, *et al.* HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006 ; 7 : 813-8.
27. Lonjou C, Thomas L, Borot N, *et al.* A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006 ; 6 : 265-8.
28. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, *et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1134-43.
29. Ozeki T, Mushiroma T, Yowang A, *et al.* Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 1034-41.
30. Cirulli ET, Goldstein DB. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* 2010 ; 11 : 415-25.
31. Roujeau JC, Gélard K, Bensussan A. Nécrose épidermique : Mécanisme de l'apoptose des kératinocytes. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 188-91.

TIRÉS À PART

C. Depondt

Bon de commande



À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |



Tarifs d'abonnement m/s - 2013

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 226 dans ce numéro de m/s

