

Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes

Influence of genetic polymorphisms on the response variability to opioids

N. Marsousi · V. Ancrenaz · Y. Daali · S. Rudaz · C. Samer · J. Desmeules

Reçu le 25 juin 2013 ; accepté le 25 août 2013
© Springer-Verlag France 2013

Résumé Malgré des progrès considérables dans la gestion de la douleur et dans la compréhension de ses mécanismes neurobiologiques, le choix du médicament et de la posologie d'antalgique associé à un rapport bénéfice/risque optimal reste un défi en raison de variabilités interindividuelles aux analgésiques liées à des facteurs génétiques et environnementaux. Le but de cette revue est de présenter brièvement les données disponibles les plus pertinentes sur la variabilité interindividuelle pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) causée par des polymorphismes nucléotidiques SNPs (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) et leur conséquence clinique sur l'efficacité analgésique des opioïdes.

Mots clés Opioïdes · Polymorphismes génétiques · Pharmacogénétique · Analgésie

Abstract Despite the remarkable progress in pain management and the understanding of its neurobiological mechanisms, the choice of appropriate analgesic drug and the dose associated to an optimal benefit/risk remains a challenge because of the variability due to genetic and environmental factors. The aim of this review is to present a summary of most relevant available data on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) inter-individual variability caused

by SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms) and their clinical consequences on the analgesic efficacy of opioids.

Keywords Opioids · Genetic polymorphisms · Pharmacogenetics · Analgesia

Introduction

Malgré des progrès considérables dans la gestion de la douleur et dans la compréhension de ses mécanismes neurobiologiques, le choix du médicament et de la posologie d'antalgique associé à un rapport bénéfice/risque optimal reste un défi en raison de variabilités interindividuelles génétiques et environnementales. Des polymorphismes nucléotidiques ou SNP (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) ont été identifiés pour plus de 20 gènes affectant la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) des opioïdes mais aussi la nociception pouvant conduire à une variabilité de la sensibilité à la douleur. La part génétique dans la variabilité de la réponse aux analgésiques n'est pas négligeable. Ainsi, dans une expérience de stimulation nociceptive sur des jumeaux, 22 à 55 % des variabilités interindividuelles observées ont pu être expliquées par des facteurs génétiques [30].

Cette revue a pour but de faire un point sur les différentes sources de variabilité de réponse aux opioïdes au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique et leur lien avec les aspects génétiques.

Variabilité de réponse pharmacocinétique

Transport

Glycoprotéine-P (P-gp)

La glycoprotéine-P est un transporteur d'efflux à large spectre, de la famille ABC (ATP-Binding Cassettes) transportant

N. Marsousi (✉) · V. Ancrenaz · Y. Daali · C. Samer ·

J. Desmeules

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques,
hôpitaux universitaires de Genève,
rue Gabriel-Perret-Gentil 4,
1211 Genève 14, Suisse
e-mail : niloufar.marsousi@hcuge.ch

S. Rudaz

Unité de chimie analytique pharmaceutique,
Université de Genève, pavillon des isotopes,
boulevard d'Yvoy 20,
1211 Genève 4, Suisse

C. Samer

Centre suisse de toxicologie humaine appliquée (SCAHT),
Université de Genève

les médicaments de l'intérieur de la cellule vers l'espace extracellulaire diminuant ainsi la quantité du substrat présent dans l'organisme. Elle est présente dans les organes participant à l'élimination tels que l'intestin, le foie, les reins et le placenta. L'expression et l'activité de ce transporteur sont par conséquent déterminantes pour la biodisponibilité des médicaments qui sont les substrats de ce dernier. Parmi eux se trouvent certains opioïdes importants tels que la morphine, la méthadone et le fentanyl. La P-gp est également une composante importante de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle limite l'entrée des médicaments dans le système nerveux central et réduit ainsi l'efficacité de certains analgésiques. Cette protéine membranaire est codée par le gène ABCB1 ou MDR1. Le polymorphisme C3435T codant la substitution d'une cytosine par une thymine est le polymorphisme de ce gène le plus étudié, avec une fréquence de 50-60 % chez les Caucasiens [15]. L'homozygotie de l'allèle T a été corrélée à une expression duodénale réduite de deux fois en comparaison à l'homozygotie C/C, conduisant à une diminution de l'efflux des substrats et une augmentation de la biodisponibilité de ces derniers. Des résultats contradictoires ont été obtenus dans différentes études. Lotsch et al. ont constaté dans une étude multicentrique transversale qu'à efficacité et tolérance égales les doses journalières d'opioïdes nécessaires chez des porteurs homozygotes de la mutation C3435T pour le traitement de différents types de douleurs étaient nettement inférieures comparées à la population non mutée ($p=0,004$) [27]. Campa et al. ont également observé une meilleure réponse analgésique à la morphine chez des patients homozygotes TT comparés aux hétérozygotes ou homozygotes sauvages [1]. En tenant compte de plusieurs SNPs simultanés de ce gène, une étude japonaise a pu constater une diminution de la fatigue ressentie par des patients cancéreux traités par la morphine orale qui avaient les génotypes TT en 2677 ou le diplo-type TT/TT en 2677 et 3435 conjointement, avec une clairance plus grande de la morphine [16]. D'autre part, Park et al. ont observé une tendance plus importante pour la survenue des effets indésirables respiratoires chez des porteurs de trois mutations 1236TT, 2677TT et 3435TT conjointement chez des patients coréens traités par le fentanyl intraveineux [32]. Mais Coubault et al. n'ont observé aucune association entre les génotypes C3435T ou G2677T/A et la dose nécessaire de morphine après une chirurgie colorectale. Il est à noter que la puissance de l'étude était peut-être insuffisante : le nombre des sujets était environ la moitié du nombre des sujets inclus dans l'étude de Campa et al. Pourtant les patients homozygotes diplo-types GG-CC ont présenté moins d'effets indésirables ($p=0,03$) [5].

Kharasch et al. ont montré par des études randomisées en double aveugle et en contrôle croisé que l'inhibition de la P-gp par un prétraitement de quinidine orale ne changeait ni la PK ni l'efficacité de la morphine, de la méthadone et du

fentanyl administrés par voie intraveineuse alors qu'un tel effet était observé lorsqu'ils étaient administrés par voie orale. Sachant que la quinidine bloque la P-gp dans la BHE ainsi que dans l'intestin, il est vraisemblable que l'implication de ce transporteur intervienne uniquement dans l'absorption intestinale de ces trois opioïdes et pas dans leur pénétration dans le système nerveux central [20,21]. De même, l'inhibition de la P-gp par le valsopodar, un analogue de la cyclosporine et un inhibiteur puissant et spécifique de la P-gp, n'a eu aucune influence sur les PK/PD de la morphine intraveineuse dans une étude clinique contrôlée et croisée en double-aveugle chez 18 volontaires sains. [12] D'autres études in vitro mesurant la distribution à travers la BHE d'un autre substrat de la P-gp, le vérapamil, suggèrent également un rôle minime pour ce transporteur dans le contrôle du passage des xénobiotiques dans le système nerveux central. [35].

Concernant la dose requise de méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution à l'héroïne, une étude sur 98 toxicomanes a observé une corrélation entre les variations génétiques d'ABCB1. Les porteurs du génotype 1236C>T en trois locus (TT-TT-TT) réclamaient des doses plus élevées de méthadone par rapport aux autres patients [22]. Mais aucune influence du génotype de la P-gp sur la dose de méthadone n'a été constatée suite à une étude rétrospective parallèle par Coller et al. [4]. De même, Lotsch et al. n'ont constaté aucun effet du polymorphisme de la P-gp sur l'effet de la lévométhadone orale chez des volontaires sains [26].

En résumé, l'association entre un polymorphisme de la P-gp et sa fonctionnalité reste controversée. Des études ont montré des résultats contradictoires soulignant ainsi qu'une variation génétique n'est probablement pas l'unique facteur expliquant la variation de l'activité de ce transporteur [29]. Des études randomisées contrôlées avec un nombre suffisant de sujets sont nécessaires pour évaluer l'impact de ce polymorphisme sur la réponse au traitement par des opioïdes.

Métabolisme

Superfamille des cytochromes P450 :

Les cytochromes P450 (CYP) sont désormais bien connus pour être un système enzymatique très impliqué dans le métabolisme des médicaments. De toutes les isoformes, les CYP2D6 et CYP3A sont impliqués de manière plus importante dans le métabolisme des opioïdes. Le CYP2D6 joue un rôle significatif dans le métabolisme de 25 % des médicaments actuellement sur le marché, même s'il ne représente que 2 à 5 % des CYPs hépatiques chez l'homme [23]. Le gène codant pour le CYP2D6 est très polymorphique avec plus de 100 allèles identifiés à ce jour. Le cytochrome CYP2D6 est un des meilleurs exemples de corrélation entre le génotype et le phénotype. En effet, suivant la présence du polymorphisme du CYP2D6, quatre groupes de patients ont été déterminés :

les métaboliseurs lents (PM) qui ont deux allèles CYP2D6 non fonctionnels, les métaboliseurs intermédiaires (IM) qui ont un allèle non fonctionnel et un allèle déficient, les métaboliseurs normaux (EM) qui ont au moins un allèle fonctionnel et les métaboliseurs ultrarapides (UM) qui ont plusieurs copies du gène CYP2D6 fonctionnel [10]. Le phénotype PM se retrouve chez 7 à 10 % des Caucasiens [40].

Parmi les opioïdes faibles, la codéine peut s'avérer inefficace chez 10 % de la population caucasienne à cause d'un polymorphisme génétique du CYP2D6, enzyme nécessaire à l'activation de la codéine en morphine [13]. Ainsi, chez les PM, la codéine, qui ne se fixe pas sur les récepteurs μ , n'est pas activée en morphine et l'analgésie est par conséquent inefficace. Ceci a été bien démontré dans des études randomisées contrôlées [9,11]. D'autre part, de nombreux cas d'intoxications par des doses habituelles de codéine ont été rapportés chez des patients UM, notamment en pédiatrie, soulignant l'utilité du phénotypage et du génotypage pour élucider les causes des effets indésirables sévères [17,19,28].

Dans le cas du tramadol, une étude prospective randomisée contrôlée a évalué la réponse en fonction du génotype pour le CYP2D6 lors de douleurs abdominales post-chirurgicales. Les métaboliseurs lents résistaient au traitement avec le tramadol contrairement aux métaboliseurs normaux (46,7 % non-répondeurs versus 21,6 %) [39].

Des recommandations d'experts sont maintenant disponibles quant à la prescription de codéine et de tramadol en fonction des génotypes pour le CYP2D6 [7,31].

Samer et al. ont mis en évidence la relation entre la présence des polymorphismes de CYP 3A et 2D6 et le métabolisme de l'oxycodone orale par une étude PK/PD randomisée en double aveugle et en contrôle croisé sur dix volontaires sains. Les volontaires avec le phénotype UM ont eu l'effet PD le plus marqué, alors que les sujets PM et IM ont eu des effets PD réduits. Les sujets UM ont développé plus d'effets indésirables [36]. Stamer et al. en 2013 ont conforté ces observations par une étude prospective observationnelle chez 131 patients en mettant en évidence le rapport entre la présence du polymorphisme de CYP2D6 et la consommation de l'oxycodone jusqu'à 48 heures postopératoires. La consommation d'oxycodone était plus élevée chez les patients PM ($p=0,005$) sans différence entre les scores de la douleur entre les groupes. Le rapport métabolique oxymorphone/oxycodone a été en moyenne de 0,10, 0,18 et 0,28 chez des PM, EM et des UM respectivement [41].

La méthadone est un substrat des CYP3A4/5 et 2B6. Bien que des polymorphismes du CYP3A4 aient été décrits, un lien est difficile à établir entre le génotype et le phénotype du CYP3A4. Le CYP3A5 est plus polymorphique que le CYP3A4 et il a été montré que les CYP3A5*3 et CYP3A5*6 résultaient en une perte d'activité enzymatique. En ce qui concerne le CYP2B6, plusieurs SNP ont été identifiés. Les allèles CYP2B6*5, *6 et *7 entraînent des niveaux de pro-

téines plus bas chez les porteurs homozygotes et hétérozygotes comparés à l'allèle sauvage CYP2B6*1. Dans une étude observationnelle multicentrique sur 209 patients sous traitement de substitution, la concentration plasmatique de (S)-méthadone a été plus élevée chez les sujets porteurs du génotype CYP2B6*6/*6 (phénotype PM) ($p=0,004$) [6].

UDP-glucuronosyl transférase (UGT)

La conjugaison à l'acide glucuronique par les enzymes microsomiales UGT est responsable de l'élimination d'un nombre important de médicaments. La plupart des UGT connues appartiennent aux trois sous-familles 1A, 2A et 2B. Même si les gènes de la famille des UGT sont connus pour être très polymorphiques, le rôle de ces polymorphismes dans l'exposition aux opioïdes n'est pas encore très clair.

Chez l'homme, l'isoforme UGT2B7 est exprimée dans le cerveau, le foie, l'intestin, les poumons, la peau, les testicules et les reins. Elle est impliquée dans le métabolisme du paracétamol, de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens et de la quasi-totalité des opioïdes [38]. L'effet de la mutation UGT2B7*2 (C802T ; His268Tyr) sur la glucuronidation de la morphine a été élucidé par plusieurs équipes de recherche, menant à des résultats contradictoires. Sawyer et al. ont observé en 2003 que le rapport métabolique morphine-6-glucuronide/morphine ainsi que les concentrations plasmatiques de morphine 3-glucuronide et de morphine 6-glucuronide étaient plus bas chez des patients ayant le génotype C/C associé à une faible activité de l'enzyme [37]. Dans une autre étude pharmacocinétique, Darbari et al. ont pu démontrer une diminution significative de la glucuroconjugaison et par conséquent du rapport métabolique de la morphine chez des patients atteints d'anémie falciforme porteurs de l'allèle UGT2B7-840G (1,8±0,3 contre 3,0±0,8 pour morphine-6-glucuronide/morphine et 10,1±2,7 contre 15,7±9,6 pour morphine-3-glucuronide/morphine) [8]. Mais d'autres études n'ont pas pu démontrer le même effet sur la PK de la morphine [18].

L'isoenzyme UGT1A1 est une autre enzyme importante dans le métabolisme de phase II des composés tels que la buprénorphine. La mutation UGT1A1*28 conduit à une diminution de l'expression enzymatique. L'unique étude menée par Holthe et al. sur l'effet de ce polymorphisme sur la PK de la morphine n'a pas pu mettre en évidence une telle association [18].

Variabilité de réponse pharmacodynamique

Récepteurs μ -opioïdes

La cible essentielle des principaux opioïdes est le récepteur μ . Ce récepteur est codé par le gène OPRM1 très

polymorphique. Le polymorphisme identifié le plus connu est 118 A>G qui est une substitution d'asparagine en aspartate. Les patients possédant cette mutation nécessitent des doses plus fortes de morphine, de fentanyl ou de méthadone car l'affinité du récepteur μ augmente pour la β -endorphine et leur réponse aux opioïdes est diminuée à cause de la compétition entre les petites molécules comme la morphine et les endorphines par rapport à des patients homozygotes non mutés.

Dans une étude prospective réalisée sur 147 patients souffrant de douleurs postopératoires, les homozygotes pour le variant G nécessitaient plus de morphine ($40,4 \pm 22$ mg contre $25,3 \pm 15,5$ mg) pour calmer la douleur que les patients non porteurs de la mutation. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'âge, de sexe, de douleurs rapportées et d'effets indésirables. La pharmacocinétique de la morphine n'a pas été étudiée [3]. La dose de morphine intraveineuse pour le soulagement de douleurs suite à une hystérectomie totale chez 80 femmes a également été plus élevée chez des homozygotes mutées comparées aux homozygotes non mutées (33 ± 10 mg contre 27 ± 10 mg) [2]. Ces études ont été confortées par Campa et al. qui ont étudié la réponse aux opioïdes chez des patients atteints de cancer de différents stades et qui ont montré que les porteurs d'au moins un allèle G présentaient une probabilité plus faible de réponse aux analgésiques opioïdes que les individus homozygotes non mutés. Aucune différence n'a pu être observée entre des patients avec ou sans métastases [1]. Cependant, selon une méta-analyse de 2009 prenant en compte 23 études cliniques, l'association entre un polymorphisme 118A>G et la réponse aux opioïdes n'a pas pu être démontrée. Seule une discrète augmentation des doses d'opioïdes était nécessaire pour un même niveau d'analgésie et une légère protection contre les nausées a été observée chez les homozygotes mutés [43].

L'importance clinique de ce polymorphisme dans la variabilité de réponse aux opioïdes n'est donc pas encore complètement élucidée.

Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT)

L'enzyme COMT est l'enzyme responsable de l'inactivation des catécholamines. Ces catécholamines sont des composants essentiels des trajets ascendant et descendant de la douleur et peuvent influencer la perception de la douleur. La COMT est codée par le gène COMT1 localisé sur le chromosome 22. Un SNP connu de ce gène résulte en un remplacement de l'acide aminé valine par la méthionine en position 158 causant une diminution de la thermostabilité et une baisse jusqu'à quatre fois de l'activité de cette enzyme. Selon Zubieta et al., les génotypes Val/Val, Met/Val ou Met/Met pourraient respectivement prédire une activité enzymatique élevée, intermédiaire ou faible. Dans plusieurs études,

les porteurs du génotype Met/Met ont montré un seuil de douleur plus bas que les non-porteurs [14]. Par exemple, un seuil de tolérance à la douleur plus bas a été mis en évidence chez les patients avec le génotype Met/Met, mais ils ont eu besoin de doses de morphine significativement plus petites comparées aux patients homozygotes sauvages. Une explication à cette incohérence est le fait que la diminution de l'activité de l'enzyme COMT augmente la sensibilité à la douleur mais conduit à une amplification de la densité des récepteurs μ présents dans le cerveau, et la morphine serait dès lors plus efficace [44]. Zubieta et al. l'ont expliquée en supposant que la diminution de la COMT endogène, et par conséquent l'augmentation de la dopamine, mène à une augmentation compensatoire des récepteurs opioïdes μ et à une hausse de sensibilité à la douleur. [14] Des observations concordantes ont été faites par plusieurs autres études sur différentes douleurs (cancéreuses, postopératoires et brûlures) [33]. De même, dans une étude menée par Rakvag et al., une différence statistiquement significative dans les doses de morphine nécessaires pour différents génotypes a été observée. Les patients avec le génotype Val/Val avaient besoin de plus de morphine (155 ± 160 mg/24 h) que des patients ayant le génotype Met/Met (95 ± 99 mg/24 h). Cette conclusion n'a pas été biaisée par le développement d'une éventuelle tolérance à la morphine durant cette étude car la durée du traitement n'a pas été significativement différente entre les groupes [33]. La même observation a été faite par Reyes-Gibby et al. où les porteurs de génotype Val/Val avaient besoin de doses plus grandes (63 %) de morphine que les porteurs de génotype Met/Met [34].

La détermination d'un lien entre ce polymorphisme et les doses nécessaires d'analgésiques reste à confirmer. De plus, dans le système nerveux périphérique, la diminution de l'activité de la COMT est nociceptive. Mais, dans la moelle épinière et le cerveau, la situation est inverse. Par conséquent, l'impact de la modulation d'activité de la COMT sur l'effet analgésique des opioïdes dépend de l'emplacement et de la cause de la douleur [42].

Approche multigénique

En raison des phénotypes complexes dans les phénomènes de douleur, un modèle multigénique devrait être envisagé pour évaluer l'effet cumulatif des différents SNPs. Par exemple, dans l'étude prospective parallèle menée par Campa et al. sur 145 patients cancéreux, une plus grande atténuation de la douleur suite au traitement à la morphine a été observée chez des patients homozygotes pour ABCB1 et OPRM1 (TT et AA), avec Δ NRS (*Numerical Rating Scale*) = $4,8 \pm 1,62$, comparés aux hétérozygotes ou homozygotes sauvages (CC ou CT avec AG ou GG) avec Δ NRS = $1,3 \pm 1,47$. Dans cette étude, l'impact pharmacocinétique n'a pas été

mesuré et seul l'effet analgésique final a été étudié [1]. Une autre étude a évalué la dose nécessaire de morphine pour soulager la douleur chez plus de 200 patients souffrant de douleurs cancéreuses, selon leurs génotypes pour les gènes COMT et OPRM1. Les résultats montrent que la dose de morphine est plus faible chez les porteurs d'une double mutation OPRM1 AA et COMT1 Met/Met (87 mg/j) comparés aux autres génotypes (126, 140, 147 mg/j) [34].

En tenant compte des informations quantitatives disponibles, Lotsch et al. ont suggéré des adaptations de la dose de morphine en considérant les SNPs des gènes codants à la fois pour le récepteur μ , la COMT et le récepteur de la mélanocortine (MC1R) [24]. La mélanocortine, hormone stimulant la synthèse de mélanine, est impliquée dans le processus d'analgésie liée à la sollicitation des récepteurs opioïdes κ dans le cerveau.

Par conséquent le phénotype du patient peut être le résultat des effets synergiques ou antagonistes de plusieurs SNPs concomitants affectant le développement des symptômes douloureux, la perception de la douleur ou la réponse aux analgésiques [25]. Dans ce but, l'approche multigénique nous permet d'évaluer la combinaison d'effet des SNPs affectant la PK et la PD des opioïdes.

Conclusion et perspectives

La croissance exponentielle des connaissances sur la modulation de la douleur et de l'analgésie par des facteurs génétiques pourrait laisser penser qu'un traitement individualisé de la douleur est à portée de main. Mais ces informations restent insuffisantes et controversées et la contribution individuelle de chacun de ces facteurs ne permet pas encore de prédire la réponse individuelle aux analgésiques. Cependant, les avantages que laissent entrevoir le génotypage sont considérables. La pharmacogénétique permet déjà d'expliquer de manière rétrospective une partie des variabilités de réponse aux traitements (l'inefficacité ou la toxicité) et de mieux dépister les individus potentiellement sujets à des effets secondaires graves ou rares des opioïdes. Elle offre également la possibilité d'identifier des individus susceptibles de bénéficier, ou non, du traitement analgésique et de choisir ainsi le traitement optimal. Par exemple, les opioïdes qui nécessitent une bioactivation par un CYP sujet à des polymorphismes génétiques, tels que le 2D6, ne sont pas les traitements analgésiques de choix chez des métaboliseurs lents pour cet enzyme.

Le chemin vers un traitement antalgique personnalisé assisté par les tests génétiques mérite certainement des validations par des études prospectives stratifiées sur des populations ayant un phénotype bien défini. L'analyse de la totalité du génome permettrait sans doute de surmonter les

limitations des études tenant compte uniquement des mutations d'un ou plusieurs gènes prédéfinis.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Campa D, Gioia A, Tomei A, et al (2008) Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 83:559–66
2. Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al (2006) Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 105:334–7
3. Chou WY, Yang LC, Lu HF, et al (2006) Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:787–92
4. Collier JK, Barratt DT, Dahlen K, et al (2006) ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clin Pharmacol Ther* 80:682–90
5. Coulbault L, Beaussier M, Verstuylt C, et al (2006) Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 79:316–24
6. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, et al (2005) Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 78:593–604
7. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al (2012) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 91:321–6
8. Darbari DS, van Schaik RH, Capparelli EV, et al (2008) UGT2B7 promoter variant -840G>A contributes to the variability in hepatic clearance of morphine in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 83:200–2
9. Dayer P, Desmeules J, Leemann T, et al (1988) Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/bufl). *Biochem Biophys Res Commun* 152:411–6
10. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL (2006) Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 47:75–85
11. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, et al (1991) Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 41:23–6
12. Drewe J, Ball HA, Beglinger C, et al (2000) Effect of P-glycoprotein modulation on the clinical pharmacokinetics and adverse effects of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 50:237–46
13. Eichelbaum M, Evert B (1996) Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23:983–5
14. Fernandez Robles CR, Degnan M, Candiotti KA (2012) Pain and genetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 25:444–9
15. Finco G, Pintor M, Sanna D, et al (2012) Is target opioid therapy within sight? *Minerva Anesthesiol* 78:462–72
16. Fujita K, Ando Y, Yamamoto W, et al (2010) Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:251–8

17. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al (2004) Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 351:2827–31
18. Kadiev E, Patel V, Rad P, et al (2008) Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:77–91
19. Kelly LE, Madadi P (2012) Is there a role for therapeutic drug monitoring with codeine? *Ther Drug Monit* 34:249–56
20. Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, et al (2004) Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol* 44:224–33
21. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D (2004) The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol* 57:600–10
22. Levran O, O'Hara K, Peles E, et al (2008) ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet* 17:2219–27
23. Lewis AJ, Kelly MM, Walle UK, et al (1996) Improved bacterial expression of the human P form phenolsulfotransferase. Applications to drug metabolism. *Drug Metab Dispos* 24:1180–5
24. Lotsch J, Geisslinger G (2006) Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 121:1–5
25. Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I (2009) Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 124:168–84
26. Lotsch J, Skarke C, Wieting J, et al (2006) Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clin Pharmacol Ther* 79:72–89
27. Lotsch J, von Hentig N, Freynhagen R, et al (2009) Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenet Genomics* 19:429–36
28. Madadi P, Koren G, Cairns J, et al (2007) Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 53:33–5
29. Muralidharan A, Smith MT (2011) Pain, analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol* 63:1387–400
30. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, et al (2007) Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 130:3041–9
31. Overholser BR, Foster DR (2011) Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care* 17 Suppl 11:S276–87
32. Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, et al (2007) Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin Pharmacol Ther* 81:539–46
33. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, et al (2005) The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 116:73–8
34. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al (2007) Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 130:25–30
35. Sakurai A, Tamura A, Onishi Y, et al (2005) Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCG2: therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother* 6:2455–73
36. Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al (2010) Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 160:919–30
37. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, et al (2003) A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther* 73:566–74
38. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK (2007) Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 81:429–44
39. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, et al (2003) Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 105:231–8
40. Stamer UM, Stuber F (2007) Codeine and tramadol analgesic efficacy and respiratory effects are influenced by CYP2D6 genotype. *Anaesthesia* 62:1294–5; author reply 1295–6
41. Stamer UM, Zhang L, Book M, et al (2013) CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients. *PLoS One* 8:e60239
42. Turabi A, Plunkett AR (2012) The application of genomic and molecular data in the treatment of chronic cancer pain. *J Surg Oncol* 105:494–501
43. Walter C, Lotsch J (2009) Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 146:270–5
44. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al (2003) COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299:1240–3