



Genindexe

La génétique à votre service

HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE ou TEST MDR1 (Multi Drug Resistance)

Description :

La réponse clinique à un médicament est caractérisée par des variations interindividuelles (*multiples réactions chimiques*). Cette variabilité d'ordre pharmacocinétique (*variation de concentration du médicament*) et/ou pharmacodynamique peut être constitutive mais peut également être ajoutée à des facteurs physiologiques (co-morbidités, âge, sexe), à l'environnement (médicaments associés, alimentation), et à des facteurs génétiques. **La variabilité pharmacocinétique d'origine génétique est la conséquence de la variation d'expression de gènes codants pour des protéines impliquées dans le devenir d'un médicament.** Récemment, des études ont suggéré que des variations génétiques impliquant des transporteurs médicamenteux, et plus particulièrement la **P-glycoprotéine (P-gp)**, pourraient être associées à des modifications cinétiques significatives.



La P-glycoprotéine ou P-gp :

La P-glycoprotéine est une protéine transmembranaire (*traverse la membrane, barrière de protection de la cellule*) impliquée dans le devenir physique du médicament. Le gène MDR1 ou ABCB1 codant pour la P-glycoprotéine présente un polymorphisme génétique.

La P-gp constitue le transporteur médicamenteux (*aide au passage du médicament dans l'organisme*) le plus étudié actuellement. La P-gp semble agir comme une pompe qui fixe et expulse le médicament vers l'extérieur de la cellule.

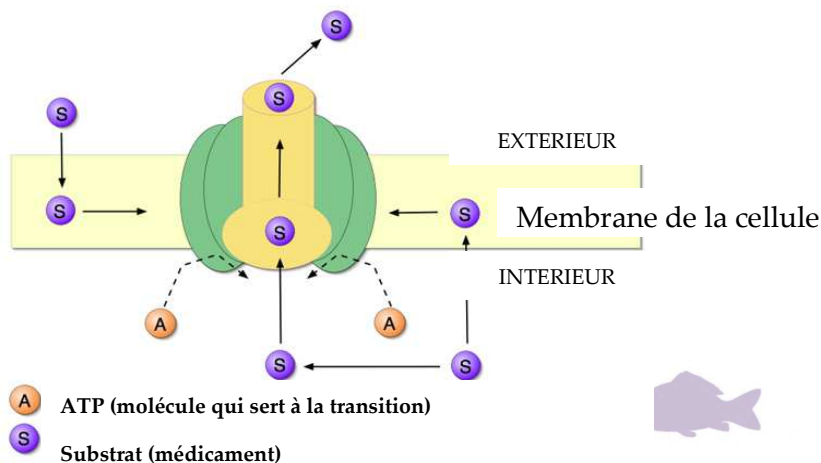


Schéma de fonctionnement de la P-glycoprotéine

La P-gp concerne le transport membranaire d'une cinquantaine de médicaments et est également à l'origine d'interactions pharmacocinétiques (variation de concentration du médicament) par modification du transport.

Symptômes et Traitements :

On connaît aujourd'hui le mécanisme de cette sensibilité raciale : une mutation du gène MDR1 qui code pour la glycoprotéine P, protéine de transport qui permet le rejet des médicaments hors des cellules nerveuses. **La déficience de cette protéine d'efflux entraîne l'accumulation des avermectines (molécule paralysante) dans le système nerveux central.** Chez les Colleys, la mutation homozygote du gène MDR1 peut atteindre 35 à 48% de l'effectif testé (avec 32 à 42% de "porteurs sains", hétérozygotes pour ce gène).

Il est d'ailleurs plausible que les chiens d'autres races réagissant à des doses usuelles soient porteurs "ponctuellement" de cette mutation.

Les **symptômes observés sont à dominante nerveuse** : ataxie (*incoordination des mouvements*), parésie (*perte partielle des capacités motrices*) ou paralysie, prostration voire coma, mydriase (*augmentation du diamètre de la pupille*), cécité/amaurose, tremblements, hyperesthésie voire convulsions.

On notera que chez les Colleys (et autres races sensibles), le tableau habituellement décrit est une parésie (*paralysie temporaire*) puis une paralysie ascendante progressive, puis une stupeur ou un coma, d'évolution lente.

Il n'existe pas d'antidote efficace aux ivermectines. Différents protocoles ont été proposés, mais n'ont pas permis d'améliorer l'évolution clinique. Le **traitement repose sur l'administration répétée de charbon végétal activé, la nutrition assistée, une réhydratation adaptée, parfois une ventilation mécanique (en cas de coma)**.

Dépistage :

La mutation du gène MDR1 responsable de l'hypersensibilité médicamenteuse est une absence de 4 paires de base au niveau de ce gène. Un codon STOP est la marque de fin lors de la traduction du gène MDR1 en **P-glycoprotéine**. La délétion de ces 4 paires de base entraîne l'apparition de plusieurs codons STOP et conduit à la production de P-glycoprotéine incomplète et donc inactive.

Le test amplifie le fragment de l'exon 4 porteurs de la mutation, la taille du fragment amplifié est alors mesurée pour déterminer s'il y a ou non délétion (déficience). On réalise en parallèle plusieurs contrôles avec 3 types de fragments (témoins +/+, +/- et -/-).

Un simple prélèvement buccal ou sanguin nous permet de dépister cette maladie.

Expression des résultats et signification :

En génétique le code pour désigner la copie (allèle) sauvage d'un gène est « + » et à l'inverse le code pour désigner la copie (allèle) mutée d'un gène est « - ».

Ainsi, après un test de dépistage MDR1, le statut d'un chien pourra être soit :

- + / +** *Homozygote sauvage - Non porteur du gène MDR1, ne transmettra jamais la mutation*
- / +** *Hétérozygote - Porteur sain du gène MDR1, transmet la mutation, statistiquement, dans 50% des cas*
- / -** *Homozygote muté - Atteint de MDR1, transmet la mutation dans 100% des cas*

Pour éviter la propagation de cette pathologie, nous recommandons de tester les reproducteurs.

Pour optimiser l'organisation de votre reproduction, veuillez consulter l'échiquier de croisement ci-dessous :

		Père						
		Non porteur		Porteur sain		Atteint		
		+	+	+	-	-	-	
Mère	Non porteuse	+	+/+	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-
		-	Non porteur	Non porteur	Non porteur	Porteur sain	Porteur sain	Porteur sain
	Porteuse saine	+	+/+	+/+	+/+	+/-	+/-	+/-
		-	+/+	+/+	+/+	Porteur sain	Porteur sain	Porteur sain
	Atteinte	+	+/+	+/+	+/+	Porteur sain	Porteur sain	Porteur sain
		-	+/+	+/+	+/+	Atteint	Atteint	Atteint

Pour tout renseignement complémentaire, n'hésitez pas à nous contacter !

Ce test est protégé par un brevet. Pour respecter ce brevet, GENINDEXE a donc signé un partenariat avec le détenteur de la licence européenne pour pouvoir proposer ce test.