



# *Pharmacogénétique, Pharmacogénomique*

## *Prescrire selon les gènes ?*

---

Dr Fleur Cohen-Aubart  
Services de Médecine Interne 2 et Pharmacologie  
UMRS - 956  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et UPMC

## *Prédire la réponse individuelle aux médicaments : un impact de santé publique*

- Effets indésirables médicamenteux aux Etats-Unis:
  - 2.2 Millions d'hospitalisations
  - 100.000 décès /an
  - Iatrogénie médicamenteuse : 6ème cause de décès
  - AVK et anti-agrégants plaquettaires dans le top 10 des médicaments les plus iatrogènes
- Données France :
  - 1.146.000 journées d'hospitalisations /an liés à des EI médicamenteux (étude EMIR 2007)
  - 33% E.I. Graves
- Affiner l'utilisation des médicaments existants  
Amélioration du rapport bénéfice / risque

# *Conséquences négatives de la variabilité interindividuelle*

## 1. Absence de réponse au traitement

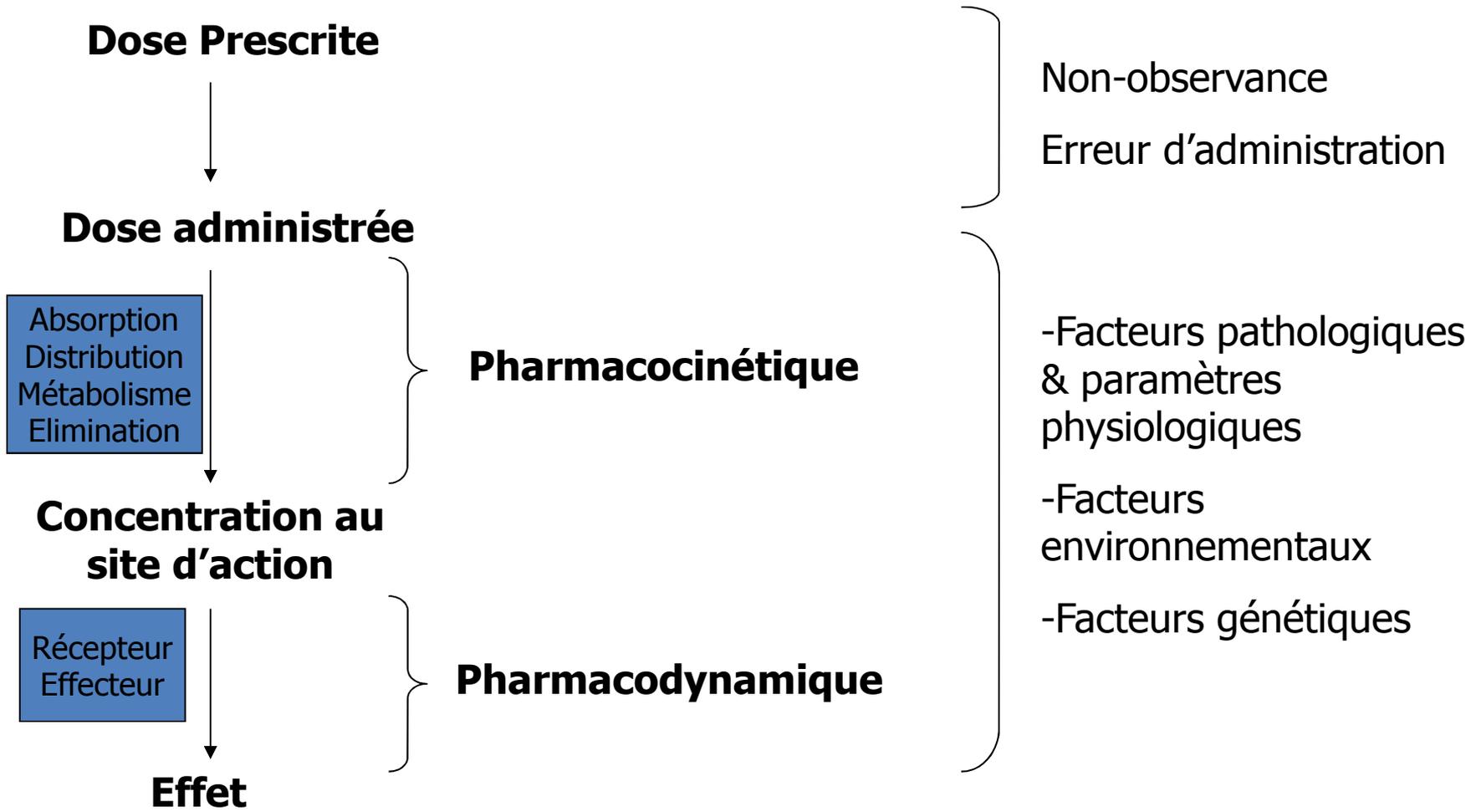
- Polymorphisme génétique => modification du métabolisme ou de la cible  
=> patient « non répondeur »

## 2. Apparition d'effets indésirables

Deux mécanismes principaux

- Conséquence directe, prévisible, des propriétés pharmacologiques du médicament, inhérent ou non à l'effet thérapeutique recherché
- « Sensibilité anormale » => non prévisible, polymorphisme génétique par ex.

# Sources de variabilité de la réponse aux médicaments



# *Pharmacogénétique, Pharmacogénomique*

- 2 approches complémentaires pour étudier l'influence des facteurs génétiques sur la variabilité de la réponse au médicament / exposition aux EI
- 1 approche gène candidat : CYP450, cibles des médicaments (récepteurs, enzymes), transporteurs
- 1 approche génome entier (1997) : GWAS ou séquençage
  - **Exemples de cibles/génotypages et implications pratiques**
  - **Ce qu'a apporté la pharmacogénomique et limites de cette approche**

# *Evolution de l'activité pharmacogénétique*

	2009	2010	2011
<b>Nombre de tests de pharmacogénétique différents</b>			
Disponibles	50	121	112
Réalisés	46	74	50
<b>Nombre d'analyses réalisées</b>	<b>6442</b>	<b>11564</b>	<b>21037</b>

- 3.2 % des tests de génétique moléculaire post-natale
- Proportion en augmentation

Chiffres au 27/03/2012  
Source : Agence Biomédecine

# *Analyses pharmacogénétiques les plus fréquentes*

<b>Numéro ORPHA</b>	<b>Maladie</b>	<b>Nombre de tests</b>	<b>Nombre de laboratoires total</b>
ORPHA240839	Toxicité du 5-fluorouracile	4628	4
	Prédiction de la réponse au traitement Interféron/Ribavirine	3339	14
ORPHA240885	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan	3336	9
ORPHA241005	Susceptibilité au syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir	3140	4
ORPHA240927	Choix du dosage d'azathioprine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	1182	11
ORPHA241043	Choix du dosage de tacrolimus dans la transplantation	1069	7
ORPHA240969	Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'efavirenz	486	1
ORPHA3315	Déficit en thiopurine S-méthyltransferase	402	2
ORPHA240925	Choix du dosage de mercaptopurine dans le traitement de la maladie de Crohn, de la leucémie et dans la transplantation	235	4
ORPHA240959	Susceptibilité aux effets indésirables graves des antipsychotiques	192	2

Chiffres au 27/03/2012  
Source : Agence Biomédecine

# *Polymorphismes génétiques affectant les paramètres pharmacocinétiques*

- **Polymorphismes des enzymes de métabolisation**

- Enzyme de phase I  
(modification de groupement fonctionnel)

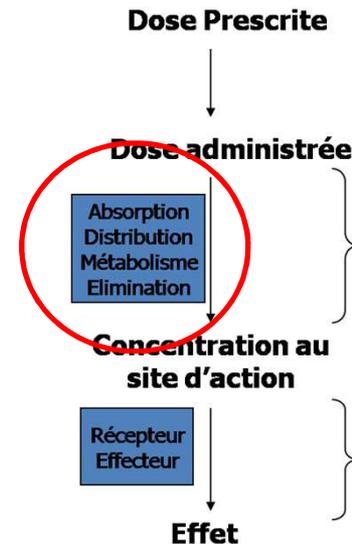
- Cytochromes P450
- Alcool et aldéhydes déhydrogénases

- Enzymes de phase II  
(conjugaison)

- NAT
- UGT
- TPMT

- **Polymorphismes des transporteurs**

- Famille OAT
- Famille ABC (MDR1, MRP2)



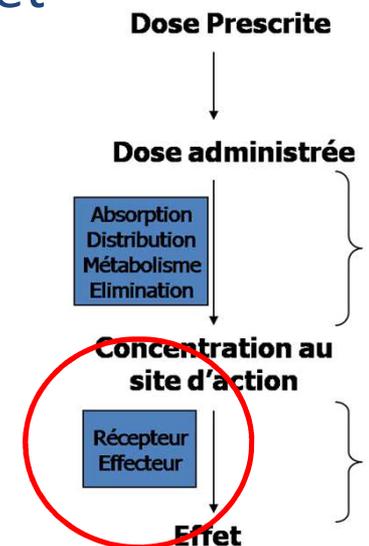
# *Polymorphismes génétiques affectant les paramètres pharmacodynamiques*

- **Cible enzyme**

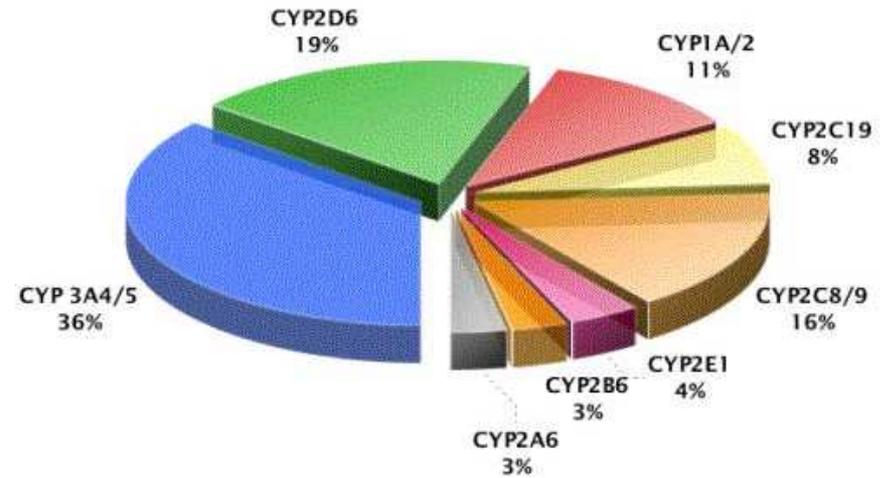
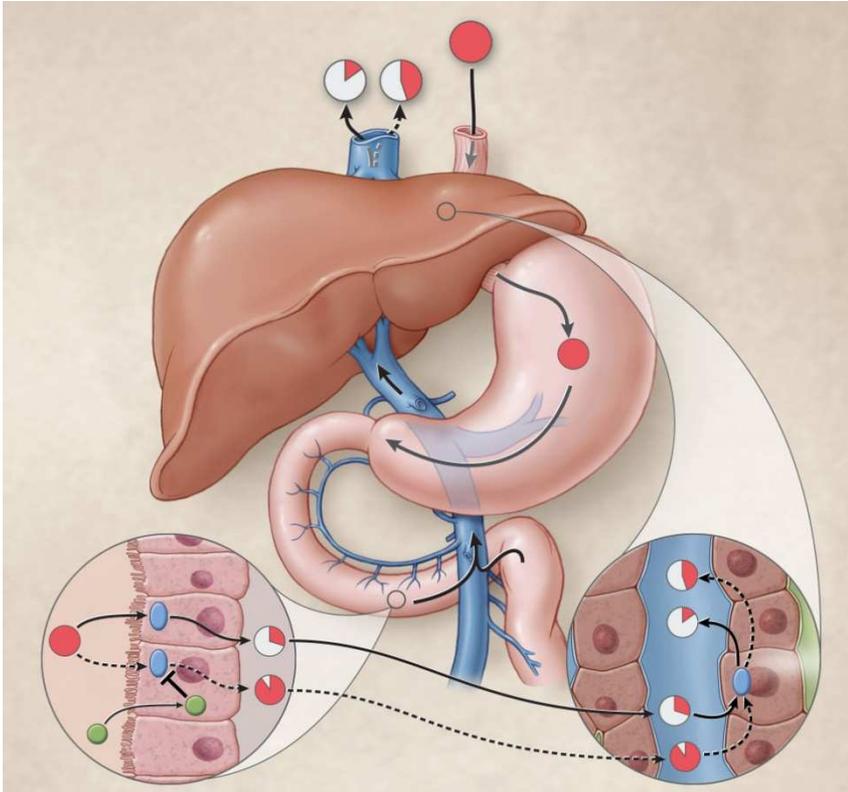
- G6PD (crise hémolytique)
- Déficit en pseudocholinestérase (prolonge l'effet des curarisants)
- Enzyme de conversion de l'angiotensine (efficacité des IEC)

- **Cible récepteur**

- Récepteur à la ryanodine
- Récepteur beta2 (effet des betabloquants)
- Transporteur de la sérotonine et effet des AD IRS



# Cytochromes P450



# Les cytochromes p450

- **Nomenclature**

Plusieurs centaines de protéines

▣ 4 familles

1 à 4

▣ 6 sous-familles

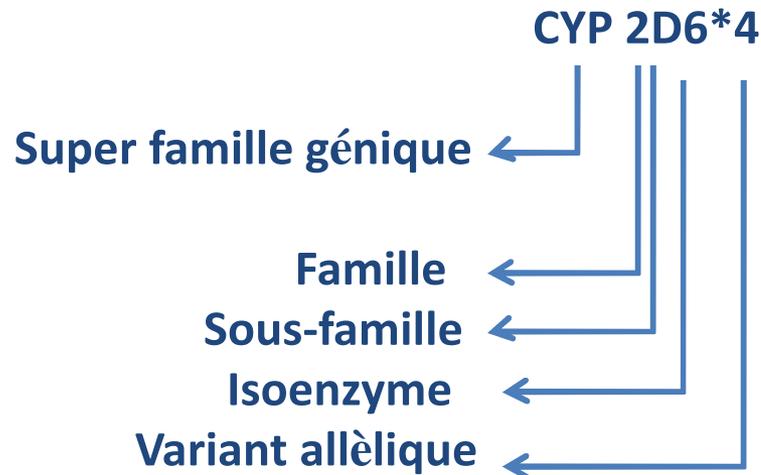
A à F

▣ 20 groupes

1 à 20

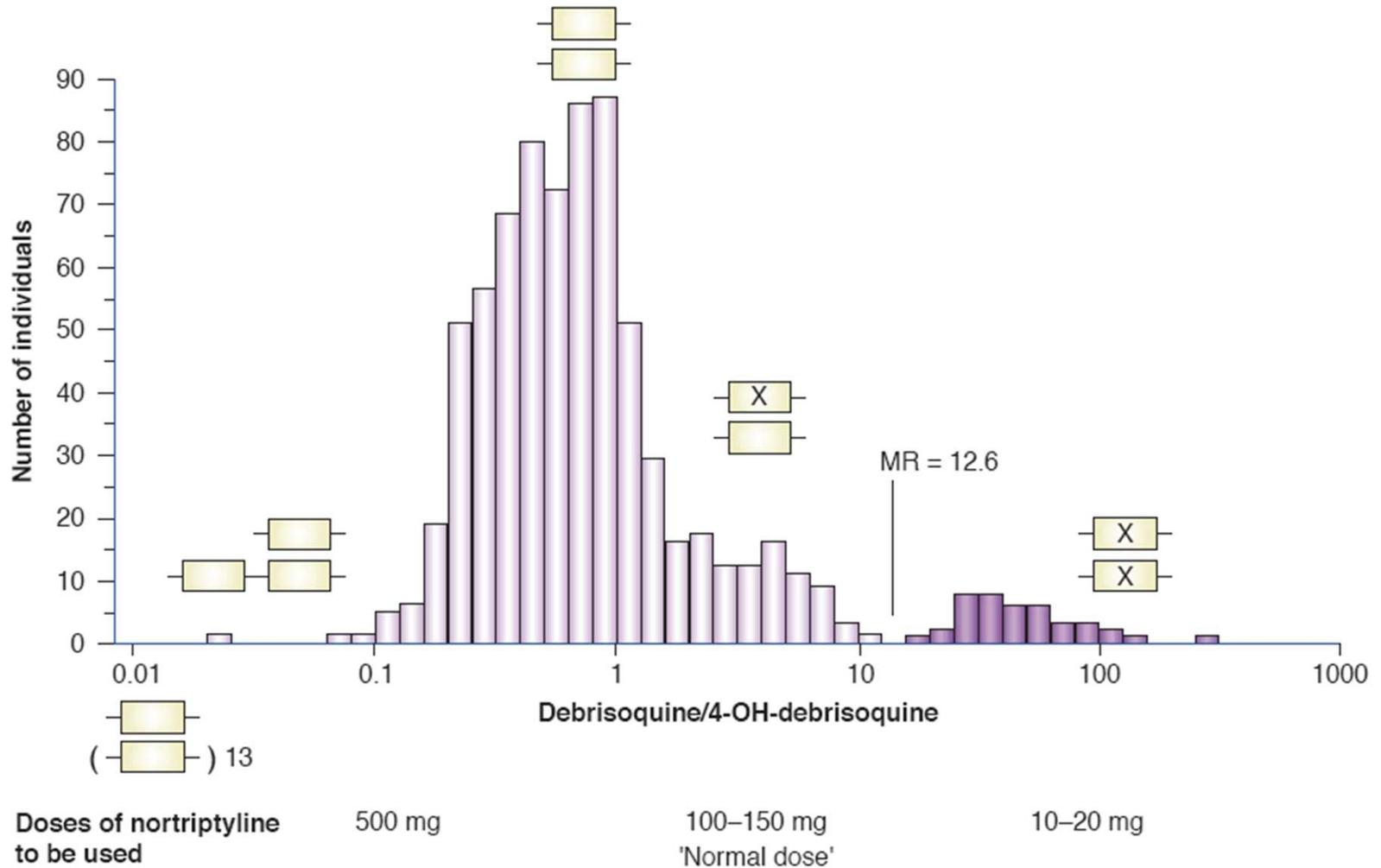
▣ allèle variant

\* un numéro (éventuellement une capitale)



CYP les + impliqués dans le métabolisme des médicaments : 2D6, 3A4, 1A2, 2C9, 2C19

# Variabilité d'activité du CYP2D6



A cross in the allele indicates a detrimental mutation in the allele.  
MR: Metabolic ratio.

# Les polymorphismes génétiques du métabolisme d'oxydation

- Simple nucléotide
  - dans une région codante : substitution d'acides aminés
  - dans une région non codante : séquence de régulation : sous ou sur production de protéines actives
  - dans un intron : ARNm inapproprié, erreurs post-traductionnelles, modification d'activité enzymatiques
- Délétion, duplication génique

Exemple de l'allèle \*4B du CYP 2D6



enzyme normale : 497 aa

enzyme mutée \*4B : 181 aa, inactive

# *Le polymorphisme génétique du métabolisme d'oxydation*

## Conséquences cliniques

### ➤ Métaboliseurs lents

- accumulation de la molécule, plus sujets aux effets indésirables
- pas d'effet thérapeutique des prodrogues

exemple : absence d'effet analgésique de la codéine

codéine → morphine

↑

CYP 2D6

### ➤ Métaboliseurs ultra rapides : absence de réponse thérapeutique

# *Des SNPs fréquents à effet forts ?*

## *La particularité pharmacogénétique*

- Généralement, dans les conditions de pression de sélection naturelle, les variants :
  - Effet fort → Fréquence faible
  - Effet faible → Fréquence forte
- Le médicament peut interagir :
  - avec des protéines « peu » sollicitées physiologiquement (= à faible pression)
  - Pouvant posséder des variations génétiques à effet fort sans conséquences « dramatiques »
  - Donc potentiellement « fréquentes »

# *Exemples de succès de la pharmacogénétique*

- CYP2B6 et efavirenz
- Rationnel: enzyme hépatique clé dans l'élimination de certains médicaments (bupropion, ecstasy, efavirenz)
- Large variabilité interindividuelle dans l'expression du CYP2B6
- SNP rs374574
- Fréquence de 0.21 chez les occidentaux et 0.45 chez les patients africains
- SNP non synonyme Q172H associé à une **augmentation des concentrations** de l'efavirenz et la survenue d'effets indésirables neurologiques
- A l'arrêt d'une trithérapie, la persistance de l'EFV dans le sang expose les patients à une monothérapie et à un risque accru de mutations
- Indication: avant introduction EFV

## Exemples de succès de la pharmacogénétique

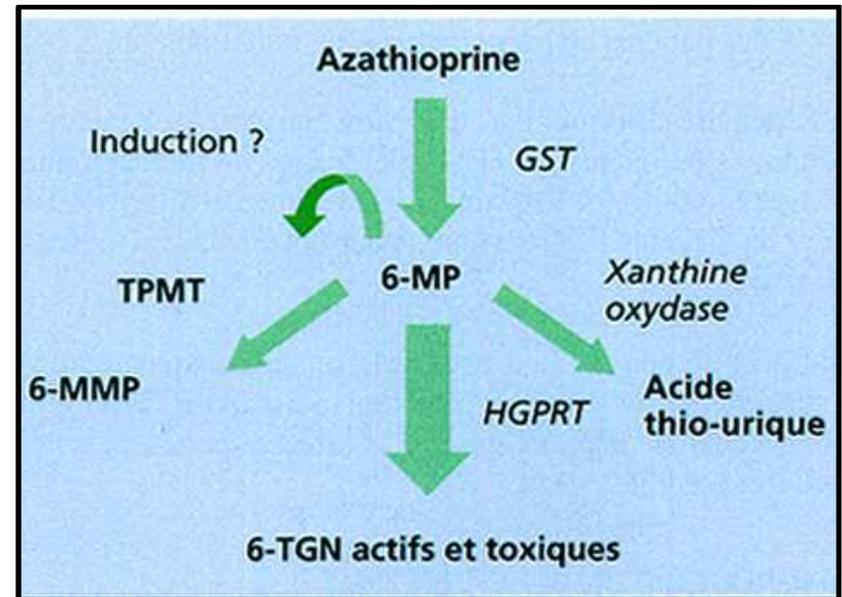
- TPMT et thiopurines (mercaptopurine/azathioprine)

Activité génétiquement déterminée

23 variants alléliques connus

Mais la recherche de 3 SNP permet de détecter 95 % des métaboliseurs lents

Alternative au phénotypage



Indication : avant l'initiation du traitement  
(recommandation FDA)

## *Exemples de succès de la pharmacogénétique*

- NAT2 et hépatotoxicité à l'INH
- Allèle sauvage NAT2\*4
- Plus de 30 SNP mais l'identification de 4 d'entre eux permet d'identifier 95% des métaboliseurs lents
- Bonne corrélation génotype-phénotype (acétyleurs lents, intermédiaires ou rapides) déterminée par un test à la caféine ou à l'INH

Fréquence	
caucasiens	50 %
asiatiques	10 %
africains	Jusqu'à 70 %

Recommandation : adapter la posologie d'introduction de l'INH en fonction du génotype à 3, 5 ou 6 mg/kg

## *Exemples de succès de la pharmacogénétique*

- UGT1A1\*28 et neutropénie sous irinotécan (recommandation FDA avant initiation du traitement)
- HLAB57\*01 et hypersensibilité à l'abacavir (recommandation FDA avant initiation du traitement)
- Plus controversé : métaboliseurs lents du CYP2D6 et effets indésirables des antidépresseurs et antipsychotiques

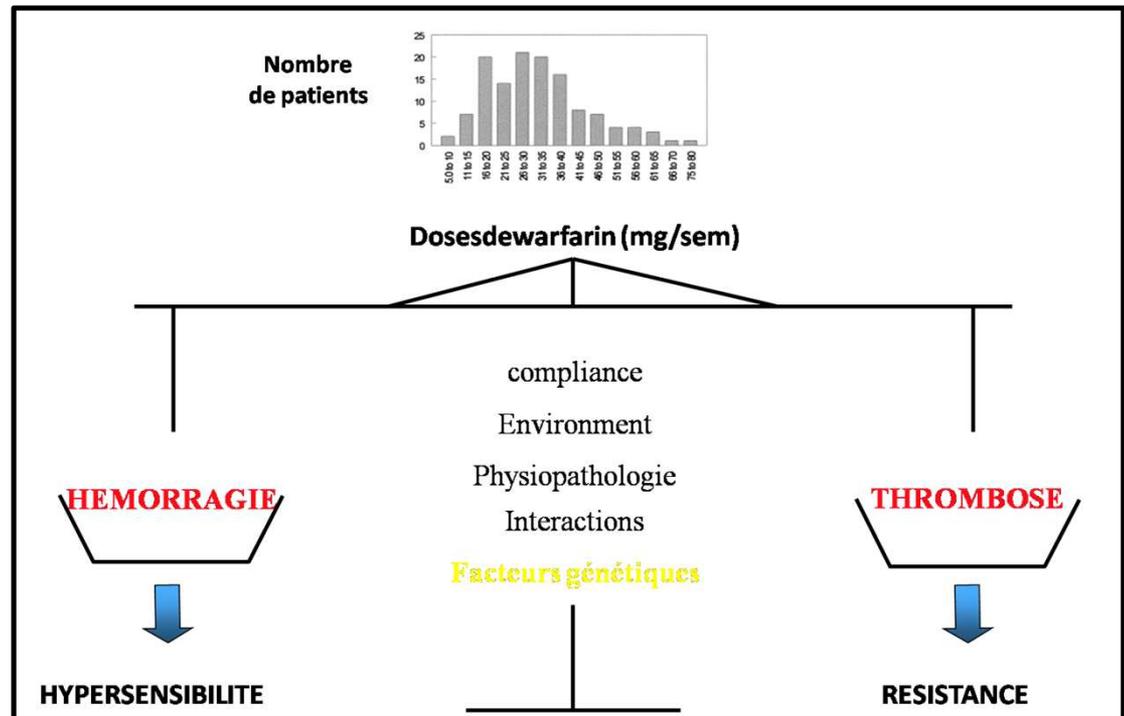
Succès essentiellement dans la prédiction d'effets indésirables

# Exemples de succès de la pharmacogénétique

- CYP2C9 et VKORC1 pour l'efficacité de la warfarine

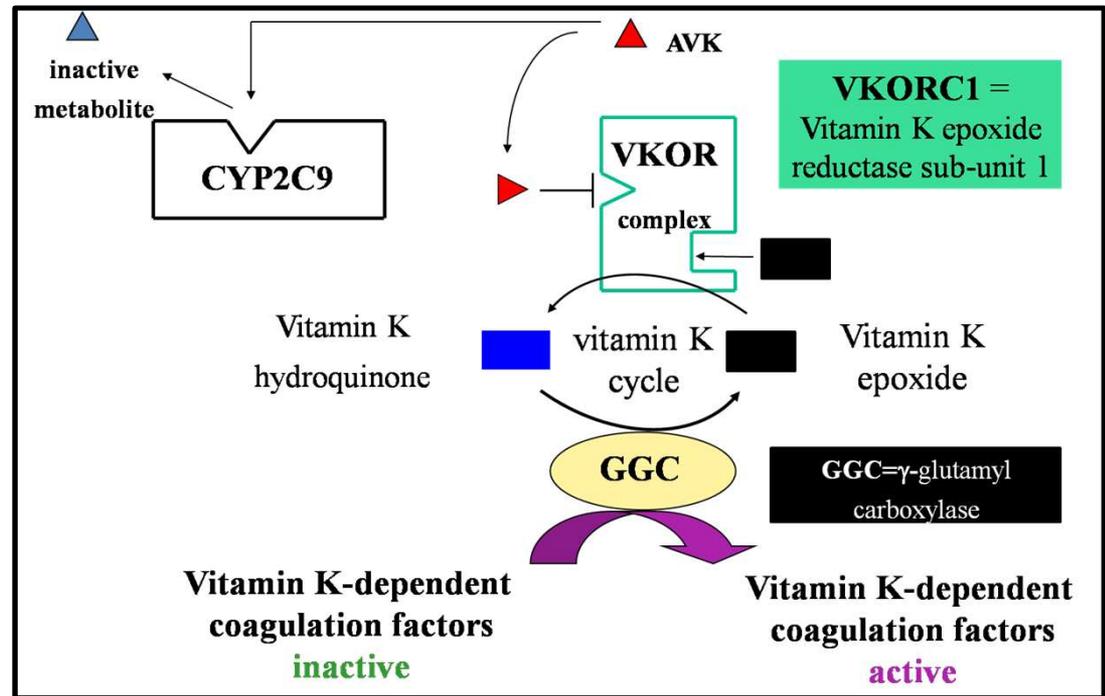
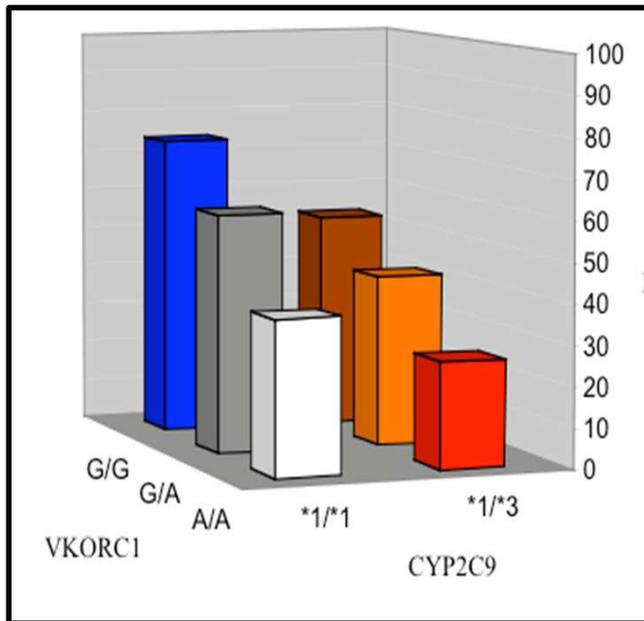
Intérêt de chercher des facteurs prédictifs de réponse car :

1. Large variabilité interindividuelle
2. Index thérapeutique étroit



# Exemples de succès de la pharmacogénétique

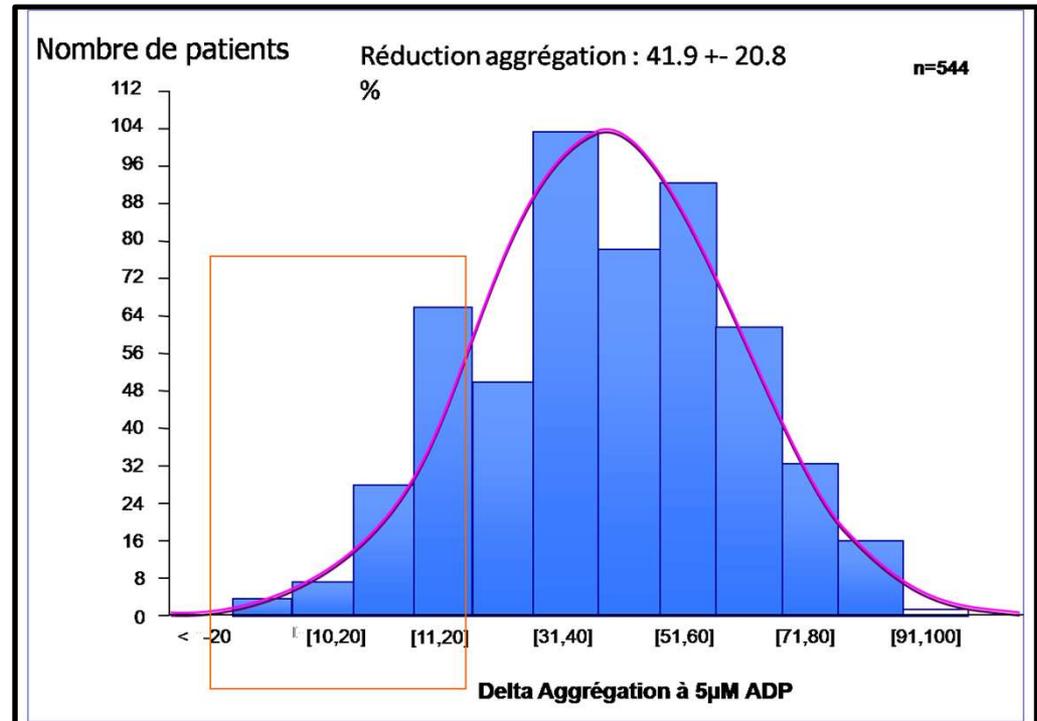
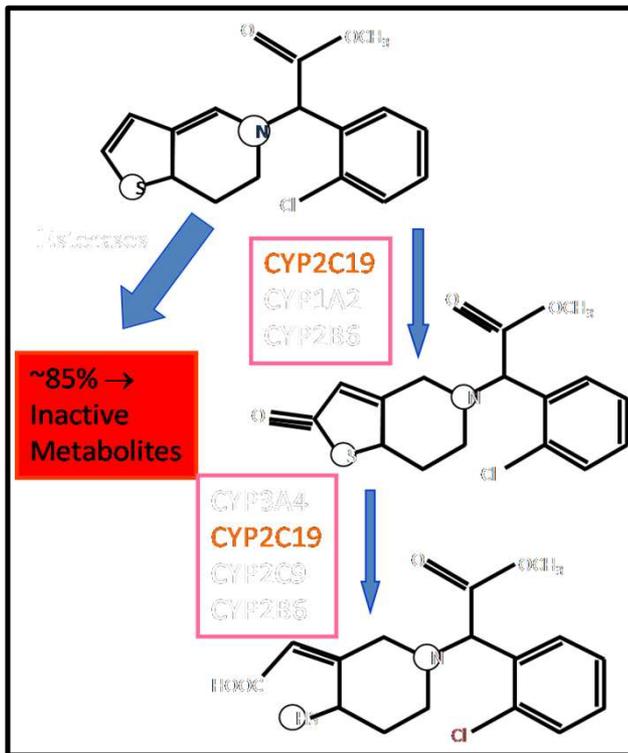
- CYP2C9 et VKORC1 pour l'efficacité de la warfarine



Prédiction de 50 % de la variabilité par génotypage de 2 SNP  
Site d'aide au choix du dosage [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)

# Exemples de succès de la pharmacogénétique

- CYP2C19 et résistance au clopidogrel



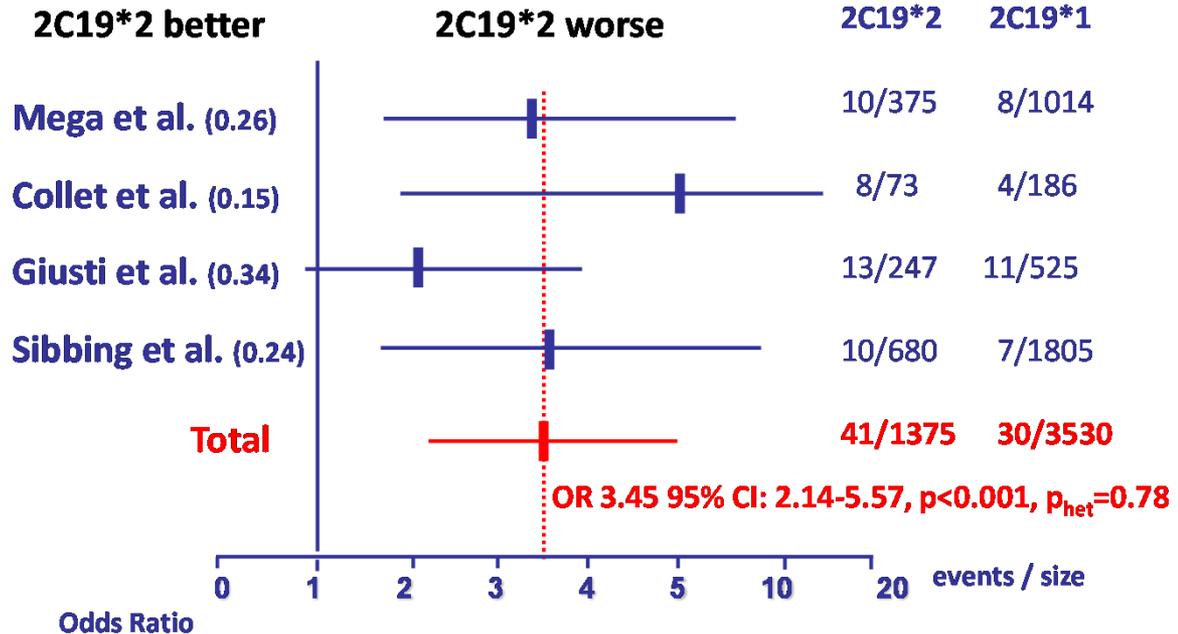
# Exemples de succès de la pharmacogénétique

- CYP2C19 et résistance au clopidogrel

Variants	Effet	
*2	Perte de fonction / co-dominant	15 %
*3	Perte de fonction	<1 %
*4	Perte de fonction / récessif	1%
*5	Perte de fonction	<1 %
*6	Perte de fonction	<1 %
*17	Augmentation	20 %

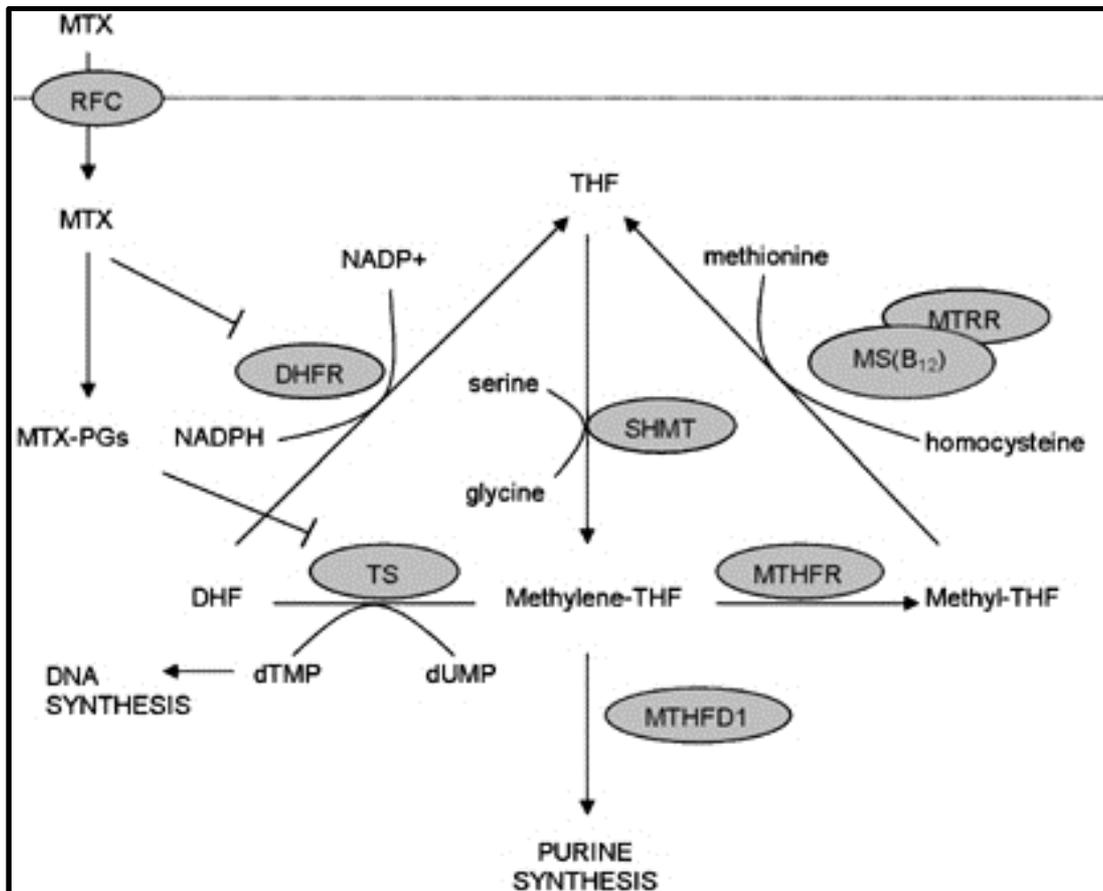
## STENT THROMBOSIS (n=4905)

Odds Ratio, fixed model  
Bilateral CI, 95% for trials, 95% for MA



# Exemples de difficultés de la pharmacogénétique

- Méthotrexate et MTHFR



SLCO1B1 et toxicité digestive (OR à 16)  
Mais pas d'association forte entre plusieurs SNP testés et efficacité dans la PR

- Multiples gènes impliqués ?
- Gènes non testés ?
- Déterminants autres que génétiques ?

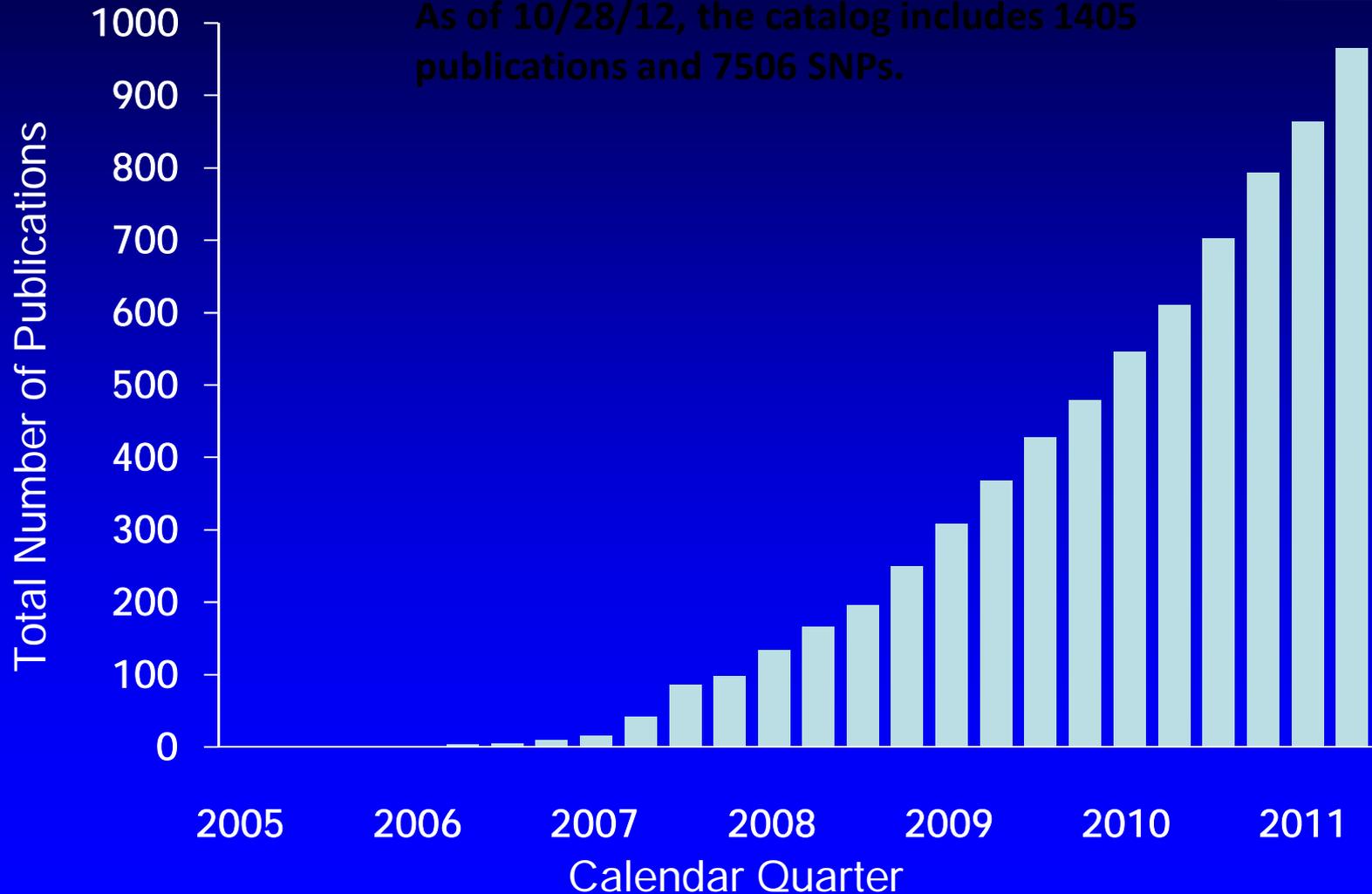
## *Limites de la pharmacogénétique et intérêt d'une approche plus large*

- Effets indésirables : il n'y a pas que les protéines de la voie PK/PD qui peuvent être intéressantes (protéines du système immunitaire, des fonctions mitochondriales...)
- Approche sans a priori
- Nombre exponentiellement croissant d'études pangénomiques en pharmacogénétiques dont
  - 70 % concernent la réponse thérapeutique (IFN, clopidogrel et warfarine)
  - 30 % concernent les effets indésirables (statines et flucloxacilline)
  - Avec déjà un impact en pratique clinique

# Published GWA Reports, 2005 – 9/2011

1068

As of 10/28/12, the catalog includes 1405 publications and 7506 SNPs.



## *Particularités des études de pharmacogénomiques*

- Nombre de sujets : études négatives par manque de puissance
  - Non répondeurs plus rares que les répondeurs
  - EI graves entre 1/10 000 et 1/100 000
- Caractérisation phénotypique difficile : l'idéal est un facteur quantitatif précis (INR, TA, HbA1c), ce qui n'est pas toujours possible
- Réplication peut être difficile à obtenir (second essai clinique pas toujours éthique)
- Cependant l'effectif peut parfois être plus faible en pharmacogénomique si l'effet est fort

## *Pharmacogénomique et réponse au traitement*

- Anticoagulants
- Interféron et hépatite C
- Anti TNF alpha et PR
  
- Parfois dans le cadre d'essais de phase III
- Moins de la moitié ont trouvé des associations significatives (certaines des études négatives ayant montré des associations proches de la significativité cependant)
- Certaines ont permis l'identification de SNP dans de nouveaux gènes

## *GWAS – AntiTNF- $\alpha$*

- 3 études dans la PR
- 566/720, 89 et 196 patients
- SNP significatifs répliqués
  - EYA4 (cofacteur de transcription de l'IFN beta)
  - PDPZ22
  - 5 SNP dans des régions intergéniques
- OR aux alentours de 3

**Table 2.** Genotype and response to treatment association data in the initial and stage 2 cohort for 10 associated SNPs\*

SNP	Chr.	Position, bp	Initial cohort (n = 566)						Stage 2 cohort (n = 379)						Meta-analysis, fixed effects	
			Genotype	Count	Baseline DAS28, mean ± SD	Change in DAS28, mean ± SD	Additive model		Count	Baseline DAS28, mean ± SD	Change in DAS28, mean ± SD	Additive model		P	Coefficient	
							P	Coefficient (95% CI)				P	Coefficient (95% CI)			
rs12081765	1	162,073,507	11	182	6.6 ± 0.9	-2.7 ± 1.6	7.52 <sup>-04</sup>	0.29 (0.12, 0.46)	109	6.8 ± 1.0	-2.7 ± 1.3	6.17 <sup>-02</sup>	0.19 (-0.01, 0.39)	1.47 <sup>-04</sup>	0.25	
			12	283	6.8 ± 1.0	-2.5 ± 1.5			191	6.7 ± 1.0	-2.4 ± 1.5					
			22	101	6.7 ± 0.9	-2.1 ± 1.5			77	6.8 ± 1.0	-2.4 ± 1.6					
rs1532269	5	32,054,598	11	217	6.7 ± 0.9	-2.7 ± 1.5	7.11 <sup>-04</sup>	0.30 (0.13, 0.48)	158	6.7 ± 1.1	-2.6 ± 1.5	7.86 <sup>-02</sup>	0.19 (-0.02, 0.39)	1.85 <sup>-04</sup>	0.26	
			12	278	6.7 ± 0.9	-2.5 ± 1.4			178	6.8 ± 0.9	-2.5 ± 1.5					
			22	70	6.5 ± 0.9	-2.0 ± 1.7			42	6.7 ± 1.0	-2.14 ± 1.4					
rs17301249	6	133,654,607	11	364	6.7 ± 0.9	-2.3 ± 1.5	3.37 <sup>-04</sup>	-0.38 (-0.58, -0.17)	249	6.7 ± 1.0	-2.4 ± 1.5	4.51 <sup>-02</sup>	-0.24 (-0.48, -0.01)	5.17 <sup>-05</sup>	-0.32	
			12	179	6.7 ± 0.9	-2.8 ± 1.5			112	6.7 ± 0.9	-2.6 ± 1.6					
			22	23	6.7 ± 1.0	-3.0 ± 1.3			17	7.0 ± 1.0	-3.0 ± 1.0					
rs7305646†	12	17,155,604	11	159	6.7 ± 0.9	-2.3 ± 1.6	9.16 <sup>-04</sup>	-0.28 (-0.44, -0.11)	90	6.9 ± 1.1	-2.3 ± 1.6	4.91 <sup>-02</sup>	-0.21 (-0.41, -0.001)	1.25 <sup>-04</sup>	-0.25	
			12	275	6.8 ± 0.9	-2.5 ± 1.5			201	6.7 ± 0.9	-2.5 ± 1.5					
			22	128	6.6 ± 1.0	-2.8 ± 1.5			83	6.6 ± 1.1	-2.5 ± 1.5					
rs4694890	4	48,067,195	11	150	6.6 ± 0.9	-2.2 ± 1.5	7.09 <sup>-04</sup>	-0.30 (-0.47, -0.13)	103	6.7 ± 1.0	-2.3 ± 1.4	4.36 <sup>-02</sup>	-0.20 (-0.39, -0.01)	9.95 <sup>-05</sup>	-0.25	
			12	301	6.7 ± 0.9	-2.5 ± 1.5			187	6.7 ± 1.0	-2.4 ± 1.5					
			22	115	6.9 ± 1.0	-2.9 ± 1.4			89	6.7 ± 1.0	-2.8 ± 1.5					
rs1350948	11	23,474,981	11	400	6.7 ± 1.0	-2.6 ± 1.5	8.65 <sup>-04</sup>	0.37 (0.15, 0.59)	277	6.7 ± 1.0	-2.5 ± 1.5	4.08 <sup>-02</sup>	0.27 (0.01, 0.53)	1.01 <sup>-04</sup>	0.33	
			12	128	6.8 ± 0.9	-2.2 ± 1.6			89	6.9 ± 0.9	-2.3 ± 1.4					
			22	22	6.6 ± 1.0	-1.7 ± 1.6			13	6.5 ± 1.1	-2.1 ± 0.9					
rs7962316	12	90,922,423	11	230	6.7 ± 0.9	-2.7 ± 1.6	5.09 <sup>-04</sup>	0.30 (0.13, 0.47)	178	6.6 ± 1.1	-2.5 ± 1.5	8.60 <sup>-02</sup>	0.17 (-0.02, 0.37)	1.64 <sup>-04</sup>	0.25	
			12	257	6.7 ± 0.9	-2.4 ± 1.5			145	6.9 ± 0.9	-2.5 ± 1.4					
			22	77	6.6 ± 1.0	-2.2 ± 1.5			53	6.7 ± 1.0	-2.2 ± 1.6					
rs7070180	10	117,842,460	11	319	6.6 ± 0.9	-2.7 ± 1.4	2.24 <sup>-04</sup>	0.35 (0.17, 0.54)	199	6.8 ± 1.0	-2.6 ± 1.4	8.24 <sup>-02</sup>	0.21 (-0.03, 0.45)	6.42 <sup>-05</sup>	0.30	
			12	209	6.7 ± 1.0	-2.3 ± 1.7			161	6.6 ± 1.0	-2.4 ± 1.6					
			22	38	7.1 ± 1.1	-2.3 ± 1.3			16	7.1 ± 1.0	-2.2 ± 1.4					
rs1024125	2	174,533,706	11	271	6.7 ± 1.0	-2.3 ± 1.5	8.54 <sup>-04</sup>	-30 (-0.47, -0.12)	187	6.8 ± 1.0	-2.4 ± 1.5	1.60 <sup>-01</sup>	-0.15 (0.11, -0.37)	4.81 <sup>-04</sup>	-0.24	
			12	228	6.7 ± 0.9	-2.6 ± 1.5			160	6.7 ± 1.0	-2.5 ± 1.5					
			22	61	6.8 ± 1.0	-2.8 ± 1.7			32	6.6 ± 1.1	-2.7 ± 1.4					
rs10739625	9	123,153,234	11	413	6.7 ± 0.9	-2.6 ± 1.5	9.92 <sup>-04</sup>	0.38 (0.15, 0.60)	269	6.7 ± 1.0	-2.6 ± 1.5	9.23 <sup>-02</sup>	0.23 (0.13, -0.04)	2.96 <sup>-04</sup>	0.31	
			12	135	6.7 ± 0.9	-2.3 ± 1.6			99	6.7 ± 1.0	-2.2 ± 1.5					
			22	18	7.1 ± 0.9	-2.1 ± 1.6			10	7.0 ± 1.2	-2.7 ± 1.4					

\* Chr. = chromosome; DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; 95% CI = 95% confidence interval. 1 = major allele, 2 = minor allele.

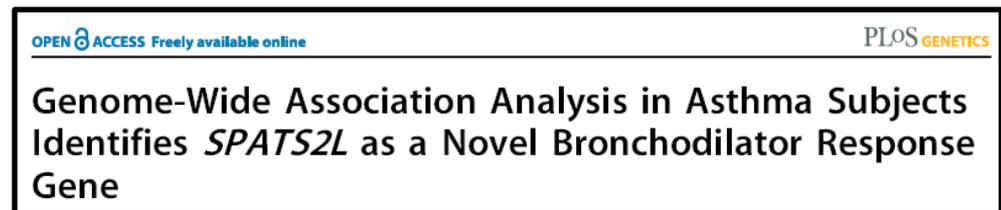
† The genotyping assay for this single-nucleotide polymorphism (SNP) failed in the first replication cohort; therefore, a perfect proxy (rs4522221; r<sup>2</sup> = 1) was genotyped.

## *GWAS – AntiTNF- $\alpha$ - Limites*

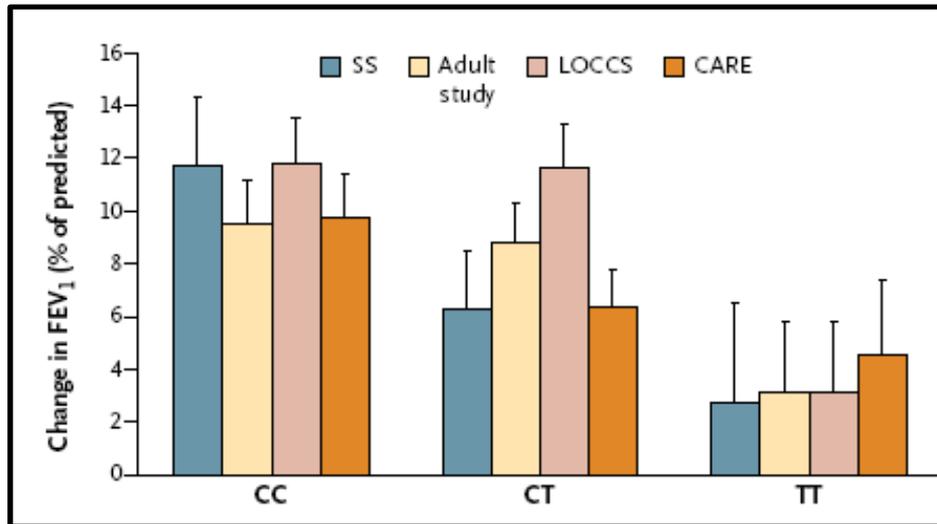
- 3 études dans la PR
- 566/720, 89 et 196 patients
- SNP significatifs répliqués
  - EYA4 (cofacteur de transcription de l'IFN beta)
  - PDPZ22
  - 5 SNP dans des régions intergéniques
- OR aux alentours de 3
- Identification des SNP et traduction fonctionnelle
- Utilité clinique d'un faible OR ?
- Manque de puissance des études ou facteurs extragénétiques expliquant la variabilité de réponse ?

# GWAS - Asthme

- 21 études sur les déterminants génétiques
- 2 études pharmacogénomiques:
- Réponse aux CT
- Réponse aux bronchodilatateurs

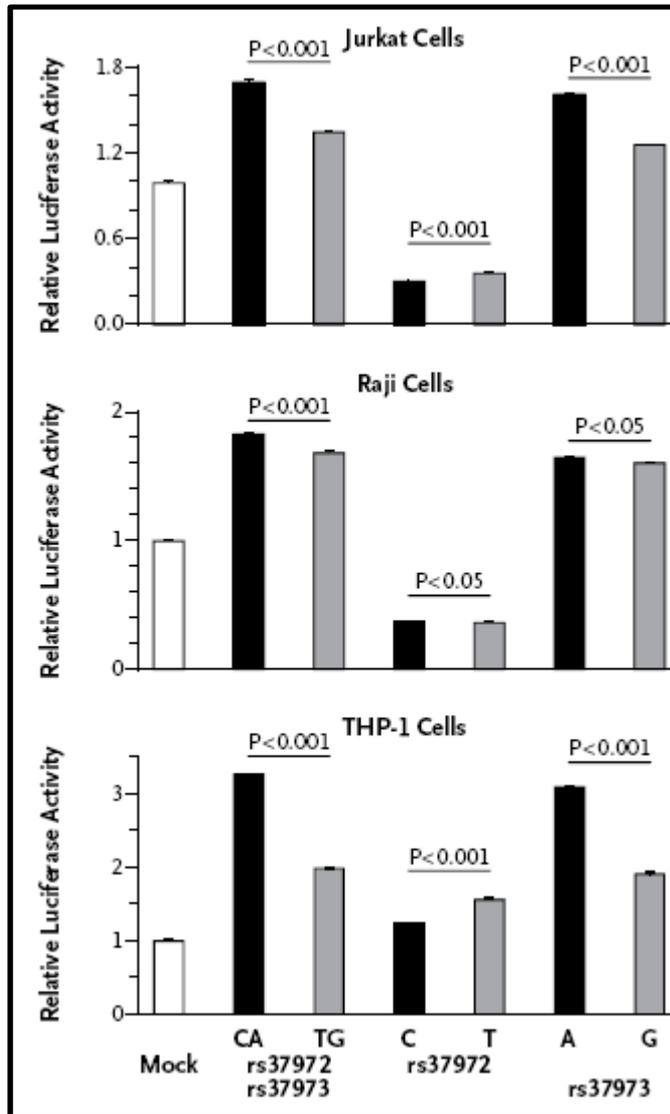


# GWAS - Asthme



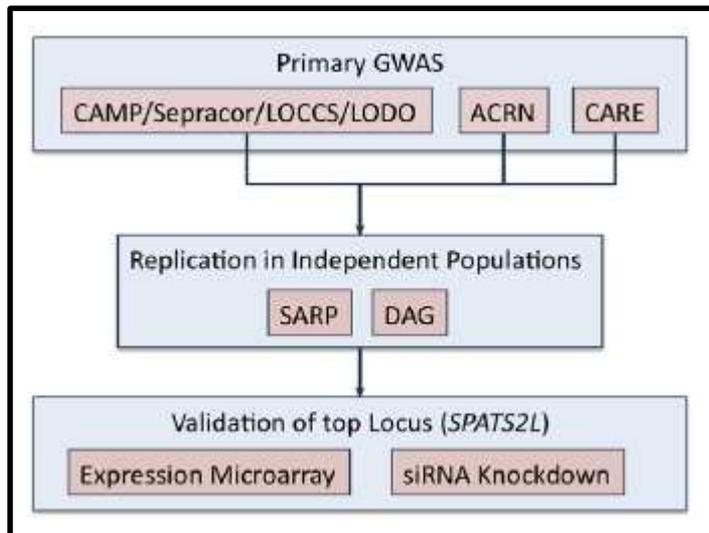
- 530 000 SNP
- 4 populations indépendantes (935 patients)
- 13 SNP très significatifs
- GLCC1 rs37972 diminue la réponse aux GC inhalés
- En déséquilibre de liaison avec le rs37973 connu pour diminuer l'expression de GLCC1
- HOZ sauvages augmentent 3 fois plus leur VEMS après traitement

# GWAS - Asthme



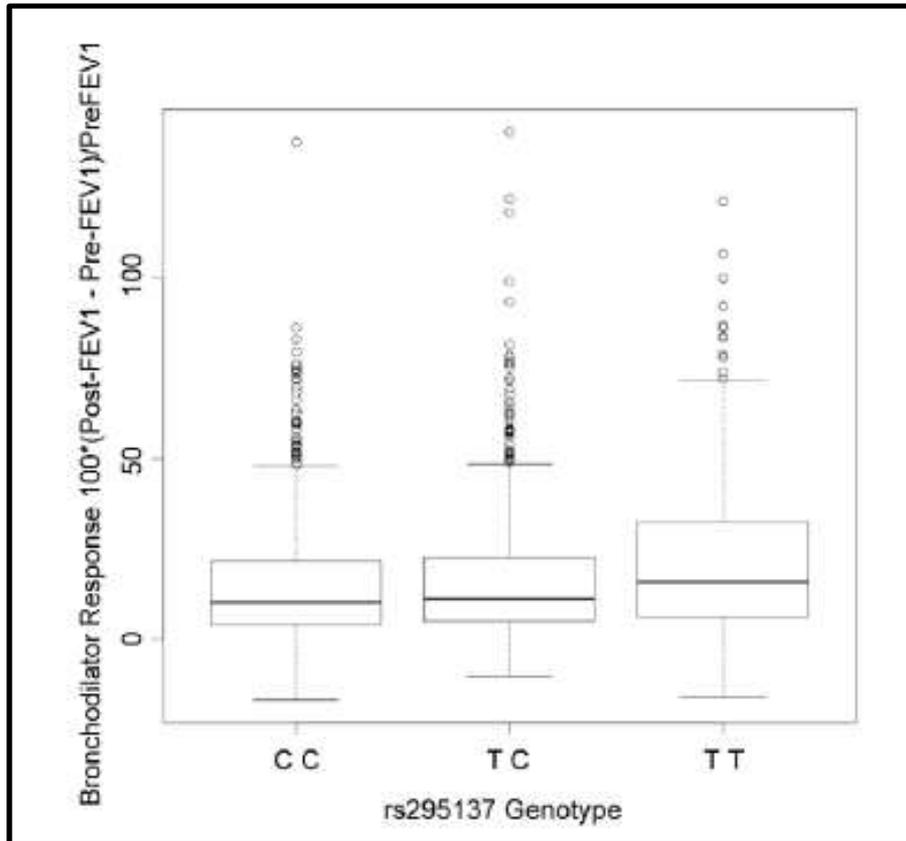
- La présence de l'allèle sauvage est associée à une expression plus forte de GLCC1

# GWAS - Asthme



- Réponse aux bronchodilatateurs (beta2mimétiques)
- Réponse évaluée sur le VEMS post/pré beta2+
- 1644 patients à partir de 6 essais thérapeutiques
- 469 884 SNPs
- Réplication 1051 patients

# GWAS - Asthme



- Le SNP le plus significatif est le rs295137
- Dans le gène SPATS2L
- Génotype sauvage (TT) associé à une meilleure réponse
- Fonctionnalité du SNP : l'inhibition de l'expression de la protéine par ARN interférence entraîne une augmentation du taux de récepteur beta-adrénergique

## *GWAS – toxicité*

<b>Drug</b>	<b>Response</b>	<b>Number of cases/controls</b>	<b>Genome-wide significance/replication</b>
Simvastatin	Myopathy assessed by symptoms and elevated creatine kinase	85/90	Yes/Yes
Flucloxacillin	Liver injury assessed by elevated liver enzymes and/or bilirubin	51/282	Yes/Yes
Etoposide	Secondary leukaemia diagnosed cytogenetically	13/169	No
Antipsychotics	Tardive dyskinesia assessed by clinical scoring	50/50	No
Ximelagatran	Transaminitis* diagnosed by elevated alanine transaminase activity	74/169	No
Bisphosphonates	Osteonecrosis of the jaw diagnosed by clinical examination	25/65	No
Iloperidone	QT <sup>z</sup> prolongation diagnosed by electrocardiography	183/0	No

# *Conclusions*

- Il existe des applications en routine de pharmacogénétique
- Etudes sur la réponse au traitement plus difficiles que celles sur les effets indésirables graves
- La génétique ne peut expliquer qu'une partie de la variabilité interindividuelle de réponse au médicament.
- Perspectives
  - Etudes pangénomiques : difficultés et limites exposés mais d'autres success stories à attendre
  - Carte génétique individuelle et aide à la prescription
- Contact : [fleur.cohen@psl.aphp.fr](mailto:fleur.cohen@psl.aphp.fr)