

# **Généralités sur les variations de réponse médicamenteuse d'origine génétique**

2022-2023

# Définitions

**Pharmacogénétique** : l'*effet des gènes* (variabilité inter individuelle de la séquence de l'ADN génomique) *sur un médicament* (la réponse aux médicaments)

**Pharmacogénomique** : l'*effet des gènes* (variabilité inter individuelle de la séquence de l'ADN génomique) *ou de l'expression des gènes sur un médicament* (la réponse aux médicaments)

⇒ Effets sur les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du médicament

# Pharmacocinétique & Pharmacodynamie

## Pharmacocinétique

Transporteurs

Enzymes

Absorption

Distribution

Métabolisme

Elimination

## Pharmacodynamie

Cibles



Variabilité  
Efficacité/toxicité

# Objectifs

La **pharmacogénétique** vise à :

- Identifier les sujets répondeurs / non-répondeurs à un médicament
  - Métaboliseurs rapides => absence de réponse thérapeutique
  - Métaboliseurs lents  
Pas d'effet thérapeutique des pro-drogues
  - Présence/absence de la cible
- Identifier les sujets à risque de survenue d'un événement indésirable pour un médicament donné
  - Métaboliseurs lents  
Accumulation => effets indésirables +++
- Prévoir la dose la plus adaptée à chaque individu pour un médicament donné

# Polymorphisme génétique

- Génome humain : 3 milliards base, 30 000 gènes, 1% exons, 25% introns, 74% zones répétitives

Un gène est **polymorphe** lorsqu'il existe sous **plusieurs formes** chez au moins **1%** des individus de la population

- Macrolésions

- Remaniement concernant l'intégralité du gène
- fusion, duplication, délétion
- peu fréquent

Ex : duplication gène du cytochrome P 450 2D6

- Microlésions

Remaniement concernant une à quelques bases nucléotiques

- insertion ( ajout d'un à quelques nucléotides)
- délétion ( disparition d'un à quelques nucléotides)
- substitution *SNP (single nucleotide polymorphism)*:  
*très fréquent* : un SNP / 100 à 1000 paires de base (10 à 20 10<sup>6</sup> SNPs)

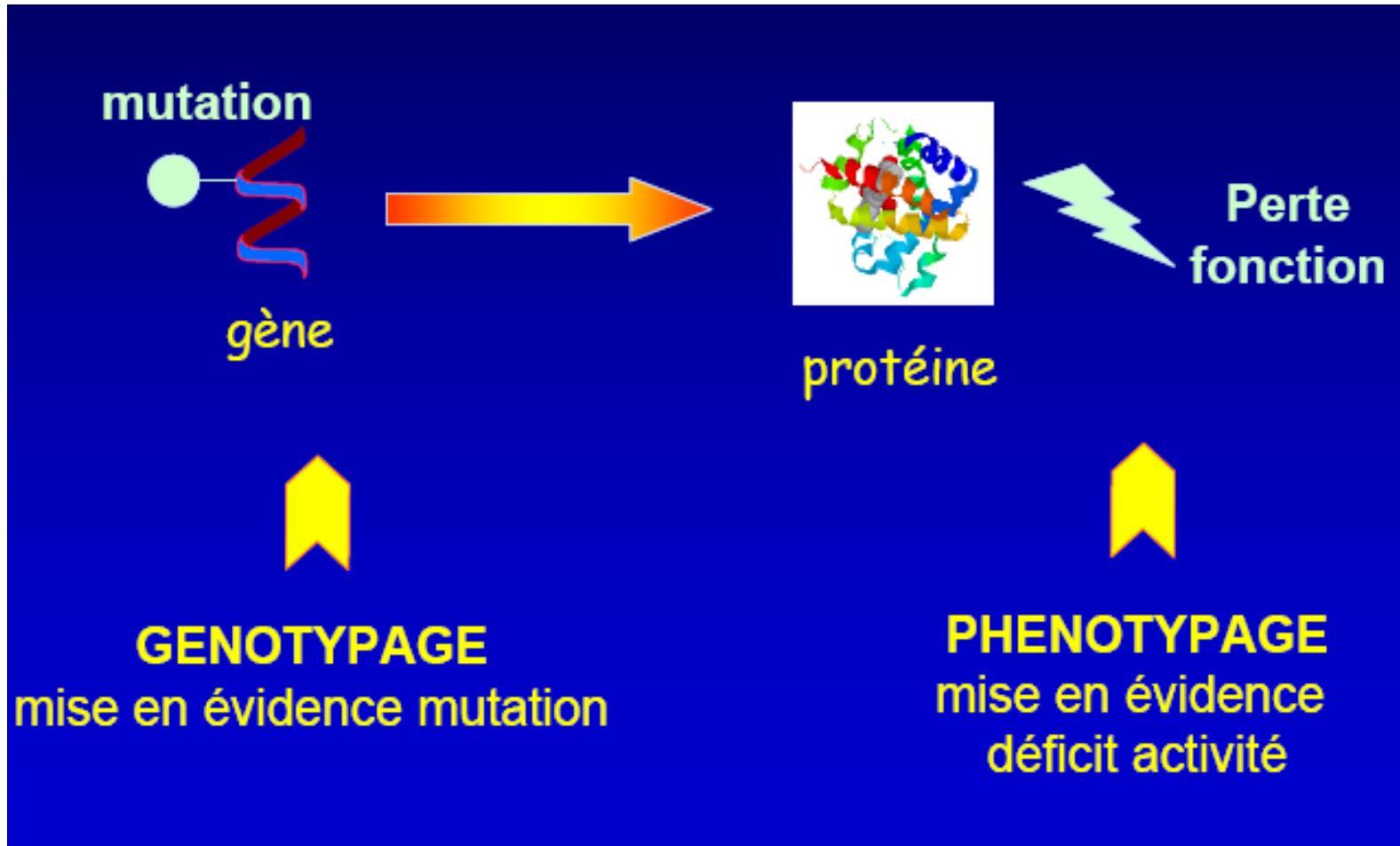
# SNP

- intron/exon

⇒ +/- conséquences :

- dans une région non codante : séquence de régulation sous ou sur production de protéines actives
- dans une région codante : substitution d'acides aminés

# Identification des polymorphismes



- **Génotypage**

recherche de insertion, délétion , substitution sur prélèvement sanguin par des techniques de biologie moléculaire

## **PCR allèle spécifique**

- 1) Amplification séquence d'ADN porteurs du polymorphisme par PCR (réaction de polymérisation en chaîne)
- 2) hybridation à des oligonucléotides spécifiques de chaque allèle mutés ou non (puces à ADN)  
⇒ cibler les variants les plus fréquents et les plus impactants

## **Séquençage de nouvelle génération (NGS)**

- **Phénotypage**

Métabolisme des médicaments : **mesure directe de l'activité enzymatique**

Plusieurs h après l'absorption du **substance-test**, un échantillon biologique (urine,sang) est recueilli et une quantification du substrat et de son (ou ses) métabolite(s) est réalisée

On détermine alors le **rapport métabolique** entre la quantité de substance inchangée et celle d'un (ou plusieurs) métabolite(s), ce rapport étant le reflet de l'activité enzymatique étudiée

La valeur du rapport métabolique → **indice de métabolisation**

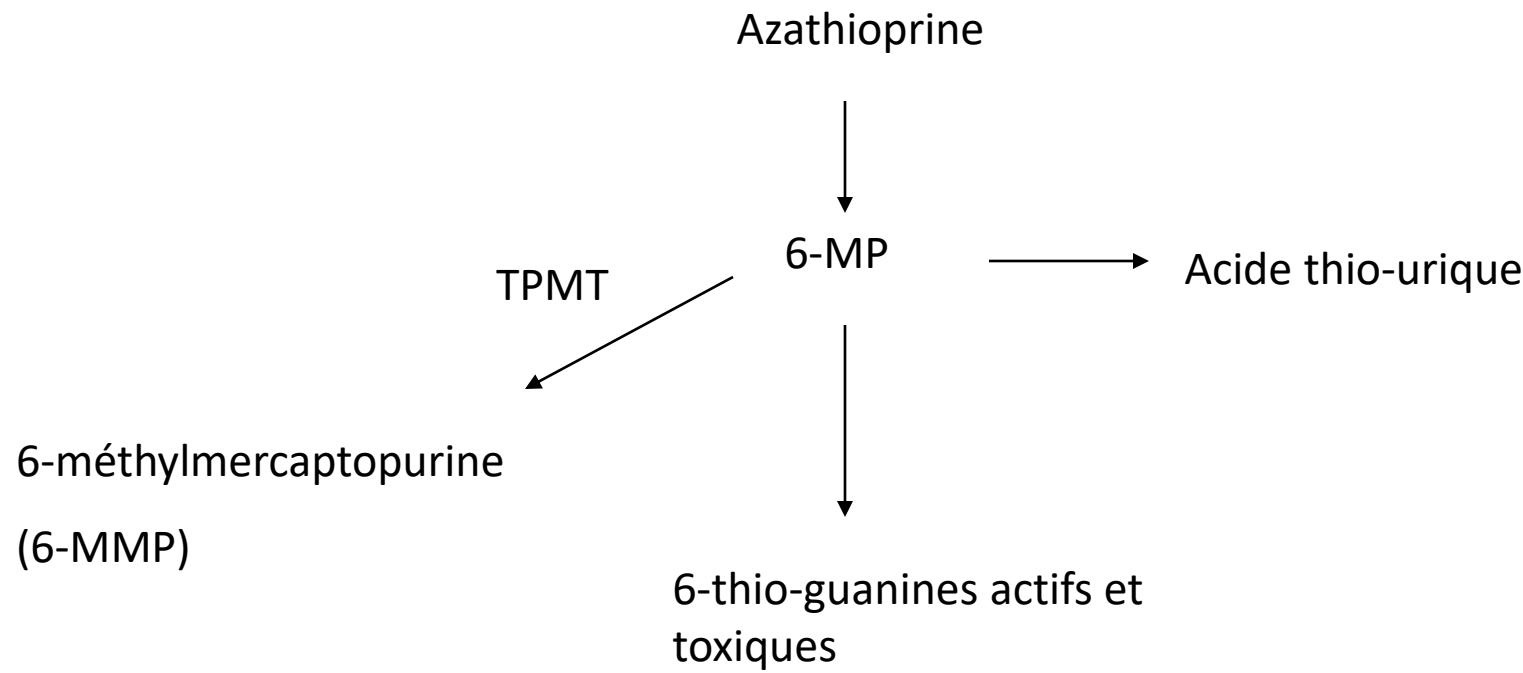
⇒ **Etude de la corrélation phénotypage/génotypage**

# Azathioprine

- TPMT  $\Rightarrow$  métabolisme de l'azathioprine (Aza = Imurel\*) / 6-mercaptopurine (6-MP = purinethol\*)
- Aza /6-MP :
  - pathologies auto-immunes
  - LAL
- Activité cytotoxique par incorporation des 6-thioguanines (6-TGN = métabolite actif de l'Aza / 6-MP) dans l'ARN et l'ADN

# Métabolisme de l'Aza

- Métabolisme hépatique + + +
- Voies métaboliques:



- TPMT : polymorphisme génétique
- 89% de la population caucasienne a une activité catalytique normale
- 11% de la population caucasienne a une activité catalytique diminuée
- 0.3% de la population caucasienne a une activité catalytique déficiente

Patients leucémiques:

⇒ patients avec une activité TPMT déficiente (homozygotes):  $\downarrow$  dosage 6-MP à 6-10% du dosage habituel

⇒ Patients avec une activité TPMT diminuée (hétérozygotes):  $\downarrow$  dosage 6-MP à 60 % du dosage habituel

## ⇒ Phénotypage

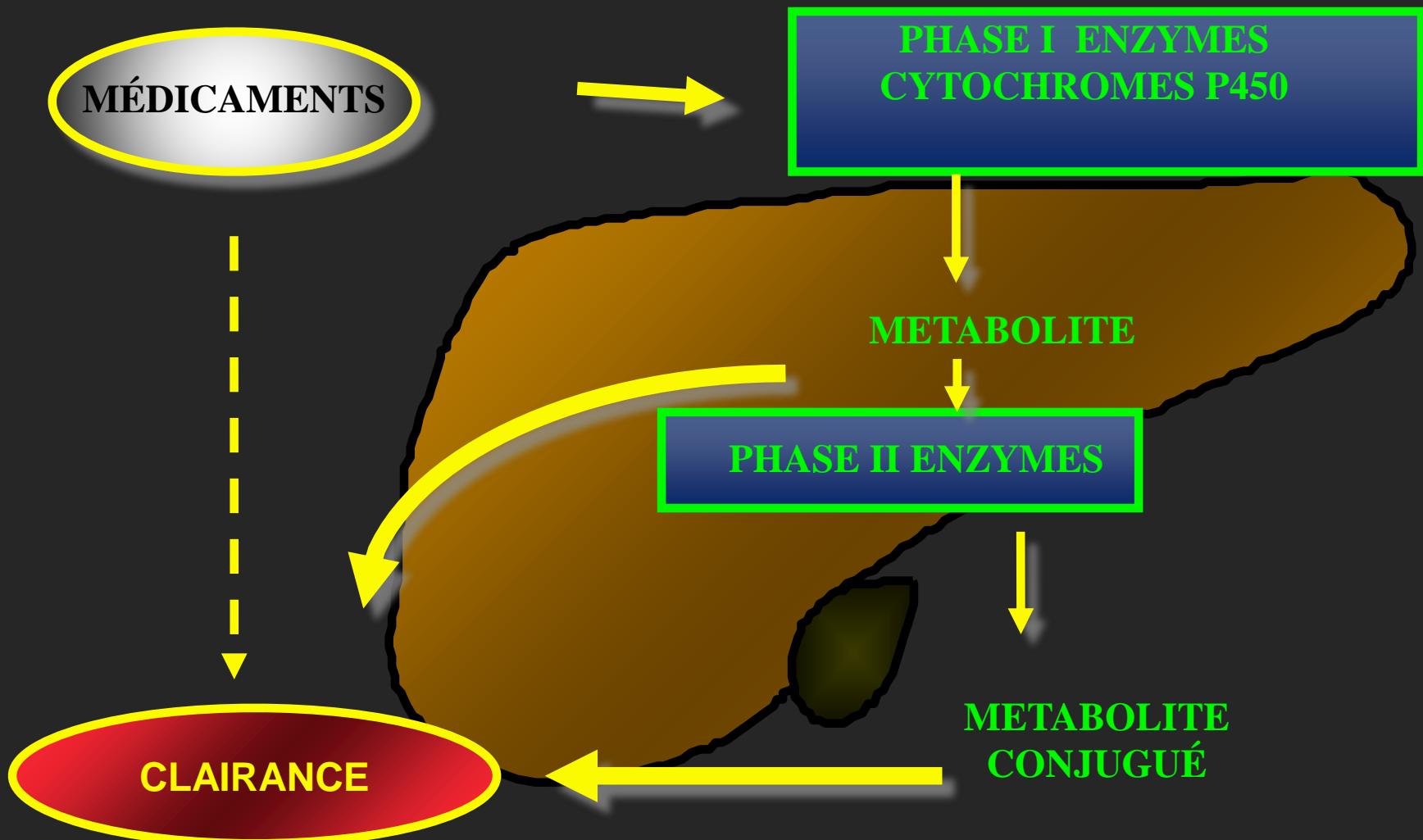
- GR : corrélation entre activité TPMT érythrocytaire et hépatique
- Isoler le cytosol des GR du patient
- Incubation de 6-MP + donneur de méthyl + TPMT GR du patient
- Mesure de la concentration en 6-MMP

## ⇒ Génotypage du gène de la TPMT

- Chromosome 6
- 34Kb, 10 exons et 9 introns
- Mutations ponctuelles ou en combinaison sur les introns, les exons, la séquence promotrice du gène
- Certaines mutations associées avec un phénotype normale, diminuée ou déficiente pour l'activité TPMT
- Corrélation phénotype-génotype = 98%

# **métabolisme**

# MÉTABOLISME ET CLAIRANCE HÉPATIQUE DES MÉDICAMENTS



# GENETIC VARIATIONS IN THE ACETYLATION OF ISONIAZID AND OTHER DRUGS

## ISONIAZIDE

Au tout début...  
...l'observation

...1968

David A. Price Evans

Department of Medicine, University of Liverpool  
Liverpool, U. K.

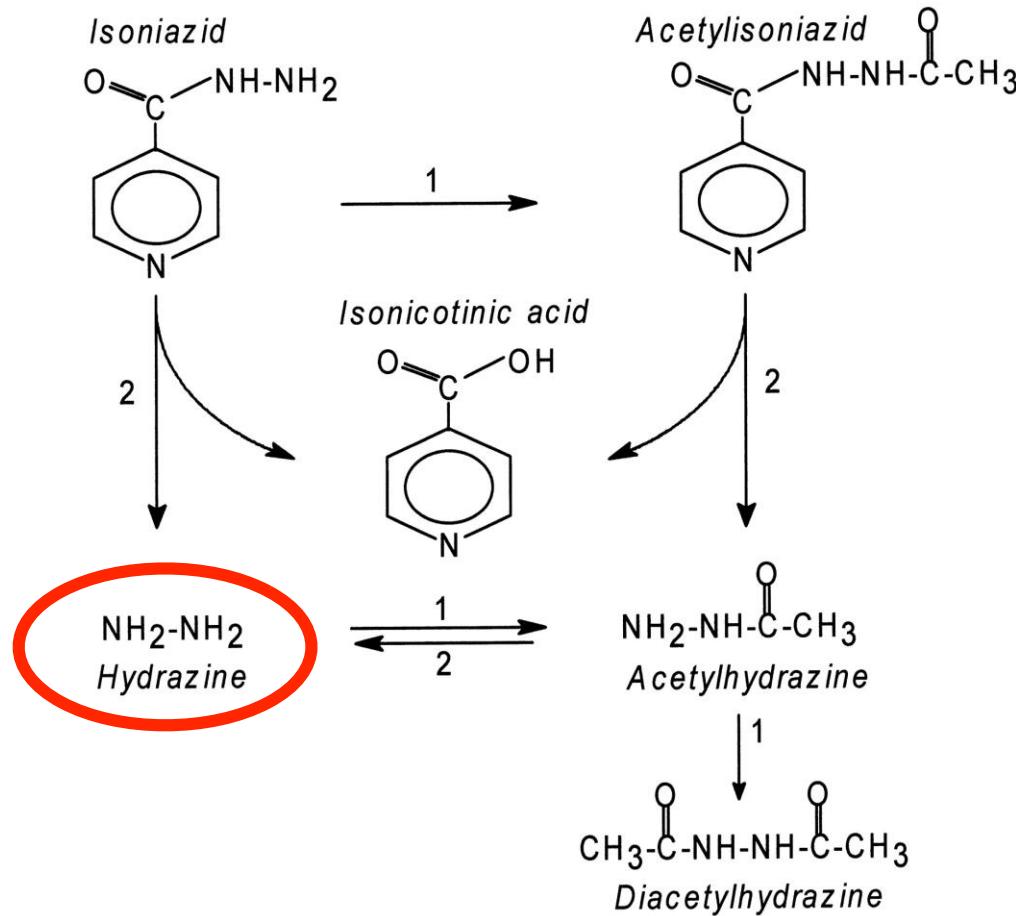
### Preliminary Observations

Isoniazid (1-isonicotinyl hydrazine) was first synthesized by Meyer and Mally in 1912 but its chemotherapeutic value was not discovered until forty years later. Grunberg and Schnitzer (1952) and Grunberg, Leiwant, D'Ascension and Schnitzer (1952) showed that the compound had bacteriostatic action against *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv *in vitro* and that it protected mice from developing tuberculosis when they were given i.v. injections of tubercle bacilli. Robitzek, Selikoff and Ornstein (1952) and Selikoff and Robitzek (1952) then showed that the compound was effective in the treatment of tuberculosis in man.

A considerable amount of work has been carried out on the metabolism of isoniazid both in animals and in man. These studies have shown that there is rapid and complete absorption of the drug giving an initial high blood level. As this falls the greater part of the isoniazid appears in the urine either unchanged or enzymatically biotransformed into metabolites, within 24 hours of oral administration (Elmendorf *et al.*, 1952; Barclay *et al.*, 1953).

A large variation in the metabolism of isoniazid was found to exist among human beings by Bönicke and Reif (1953); Hughes (1953); Hughes, Biehl, Jones and Schmidt (1954) and Hughes, Schmidt and Biehl (1955). The latter workers studied the products excreted in the urine after isoniazid was given to human beings and found that: (1) all the drug given could be accounted for; (2) isoniazid was found in the urine as free unchanged drug, as acetyl isoniazid, as isonicotinic acid and in small quantities in the form of other metabolic products; (3) there was an inverse relationship between the percentage of the given dose which is recovered as free drug and that recovered as acetylated derivative. The percentage recovered as acetyl isoniazid varied from 14 to 70 percent of the dose given, and (4) the pattern of excretion for a given subject remained constant even when the drug was given daily for months.

Distribution histograms of the percentage of the administered isoniazid excreted in the free unchanged form in the urine were given by Biehl (1956, 1957). These were bimodal suggesting that subjects might belong to one of two classes—either rapid or slow inactivators.



1 - N-acetyltransferase

2 - Amidohydrolase/Amidase

Toxicité hépatique et neurologique

Acétyleurs lents (60% caucasiens) et rapides

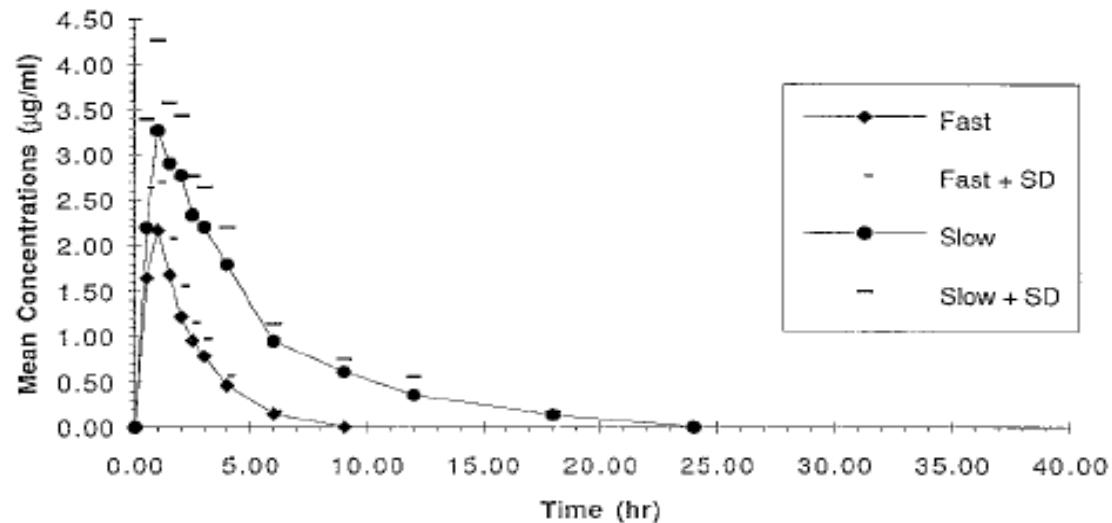
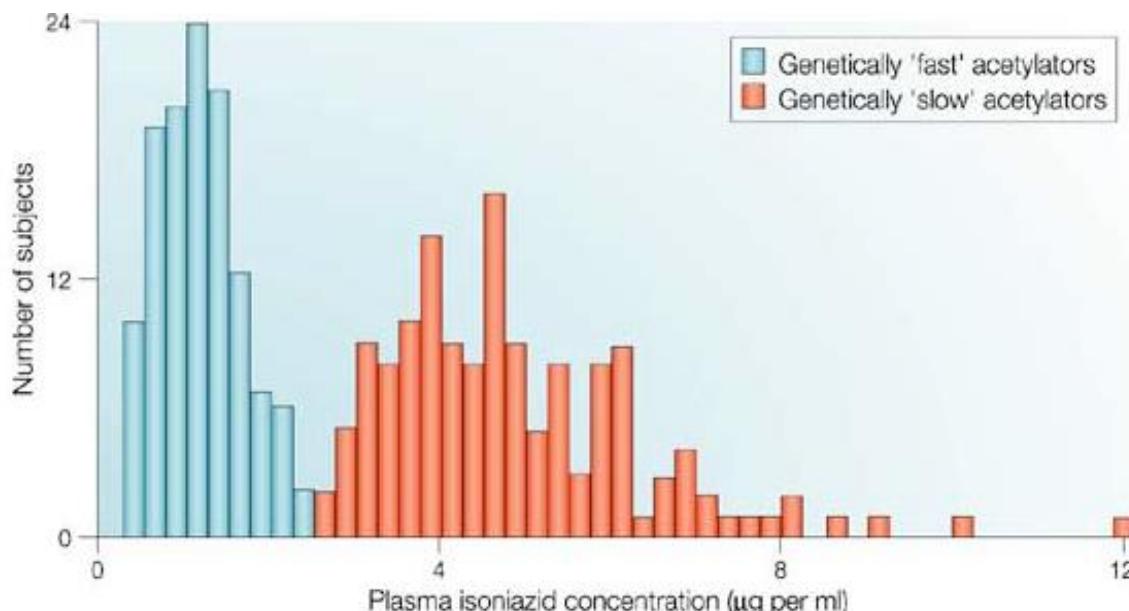
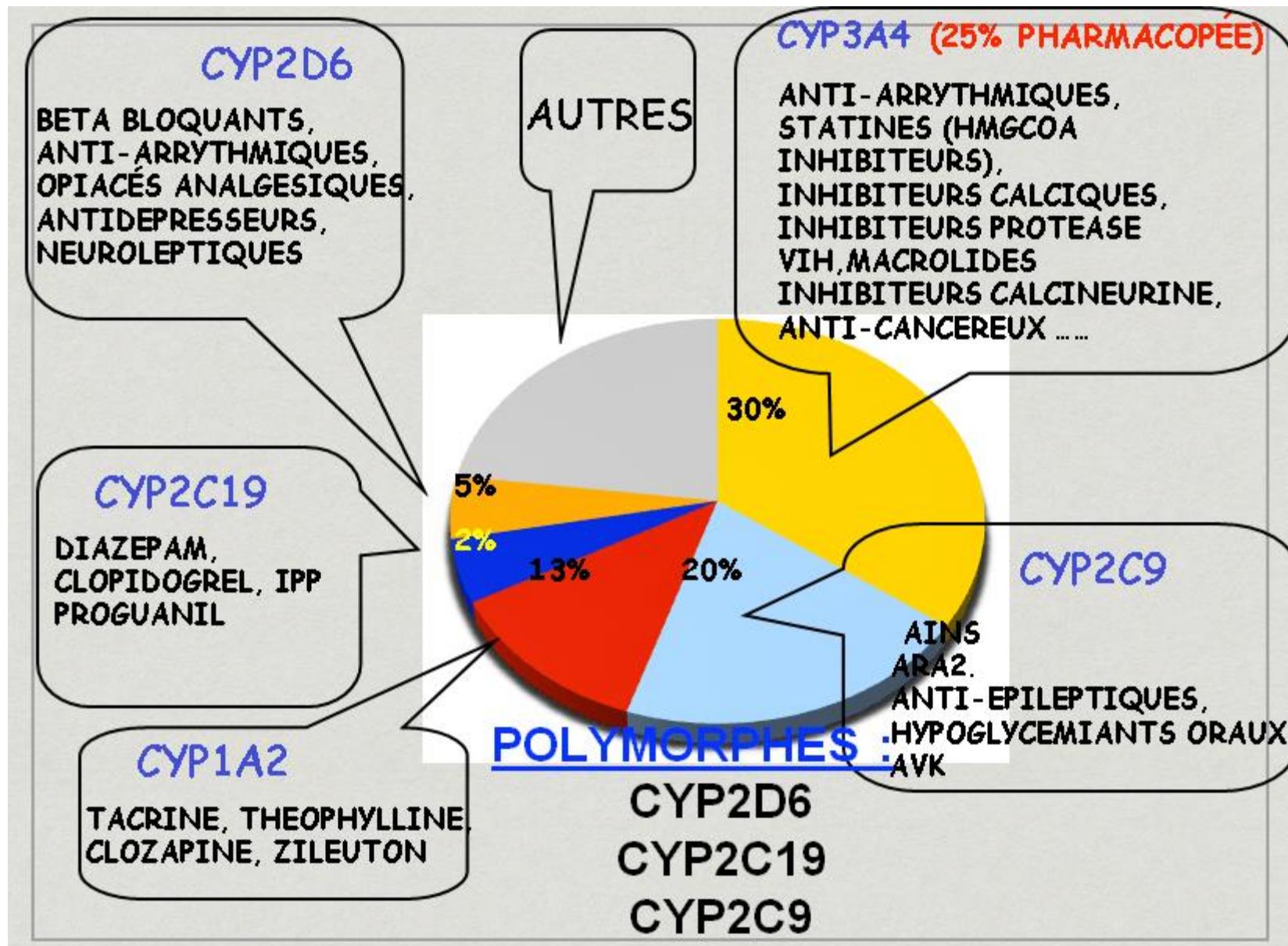


FIG. 1. Mean plasma INH concentrations across the 24 subjects following administration of a 250-mg dose of INH.

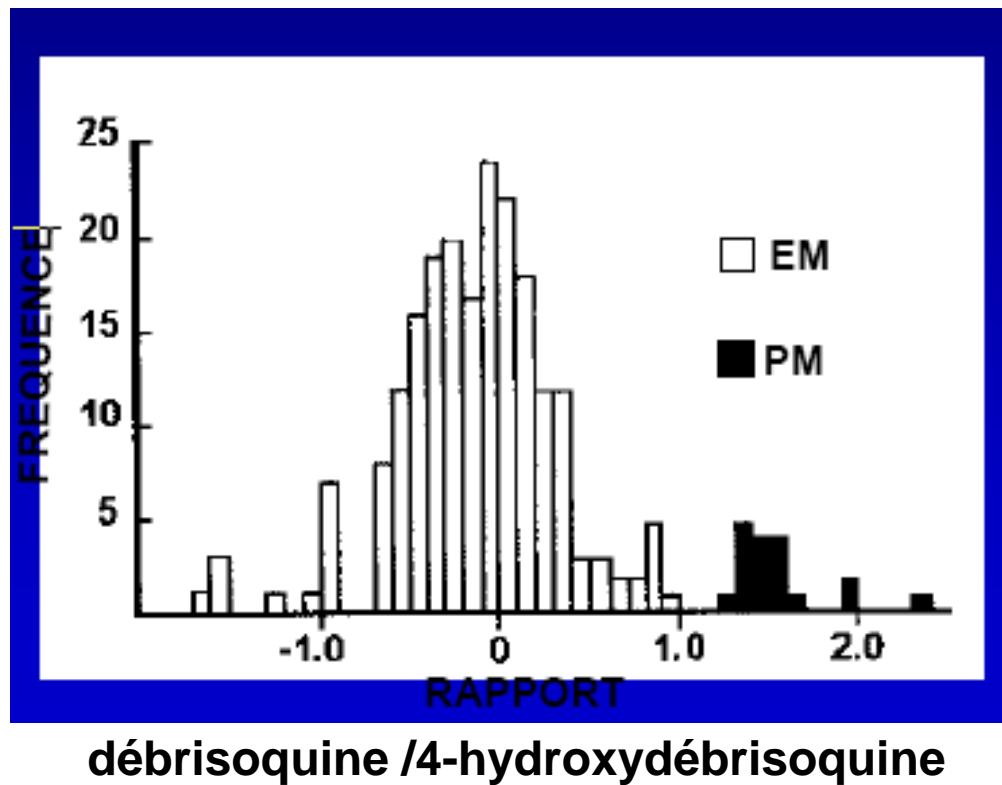
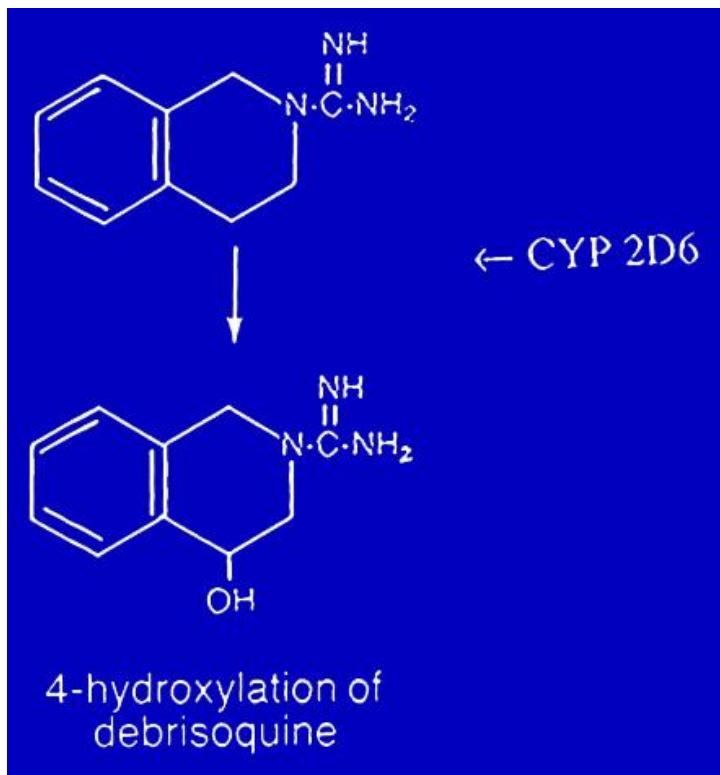


⇒ Adaptation de la posologie



**CYP 3A4**

# CYP 2D6 (débrisoquine)



Répartition bimodale du statut PM/EM

- 9%PM = métaboliseurs lents
- 90% EM = métaboliseurs rapides

# Génotypage

Allèles	Modification des nucléotides	protéine	Effet biologique
CYP2D6*1A	Aucune (Sauvage )	CYP2D6.1	normale
CYP2D6*1B	3828G>A	CYP2D6.1	normale
CYP2D6*1XN	aucune	CYP2D6.1	Augmentation (N gènes actifs)
CYP2D6*5	délétion		pas d'activité
CYP2D6*17	1023C>T, 1661G>C, 2850C>T, 4180G>C	CYP2D6.17	Baisse activité enzymatique

CYP2D6\*1 → CYP2D6\*113 [www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm](http://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp2d6.htm)

# Médicaments métabolisés par le CYP 2D6

[Tamoxifen](#)

Beta Bloquants:

[carvedilol](#)

[S-metoprolol](#)

[propafenone](#)

[timolol](#)

Antidépresseurs:

[amitriptyline](#)

[clomipramine](#)

[desipramine](#)

[fluoxetine](#)

[imipramine](#)

[paroxetine](#)

[venlafaxine](#)

Antipsychotiques:

[haloperidol](#)

[perphenazine](#)

[risperidone→9-OH](#)

[thioridazine](#)

[zuclopentixol](#)

[alprenolol](#)

[amphetamine](#)

[aripiprazole](#)

[atomoxetine](#)

[chlorpheniramine](#)

[chlorpromazine](#)

[clonidine](#)

[codeine \(→O-desMe\)](#)

[debrisoquine](#)

[dexfenfluramine](#)

[dextromethorphan](#)

[donepezil](#)

[duloxetine](#)

[encainide](#)

[flecainide](#)

[fluvoxamine](#)

[lidocaine](#)

[metoclopramide](#)

[methoxyamphetamine](#)

[mexiletine](#)

[minaprine](#)

[nebivolol](#)

[nortriptyline](#)

[ondansetron](#)

[oxycodone](#)

[perhexiline](#)

[phenacetin](#)

[phenformin](#)

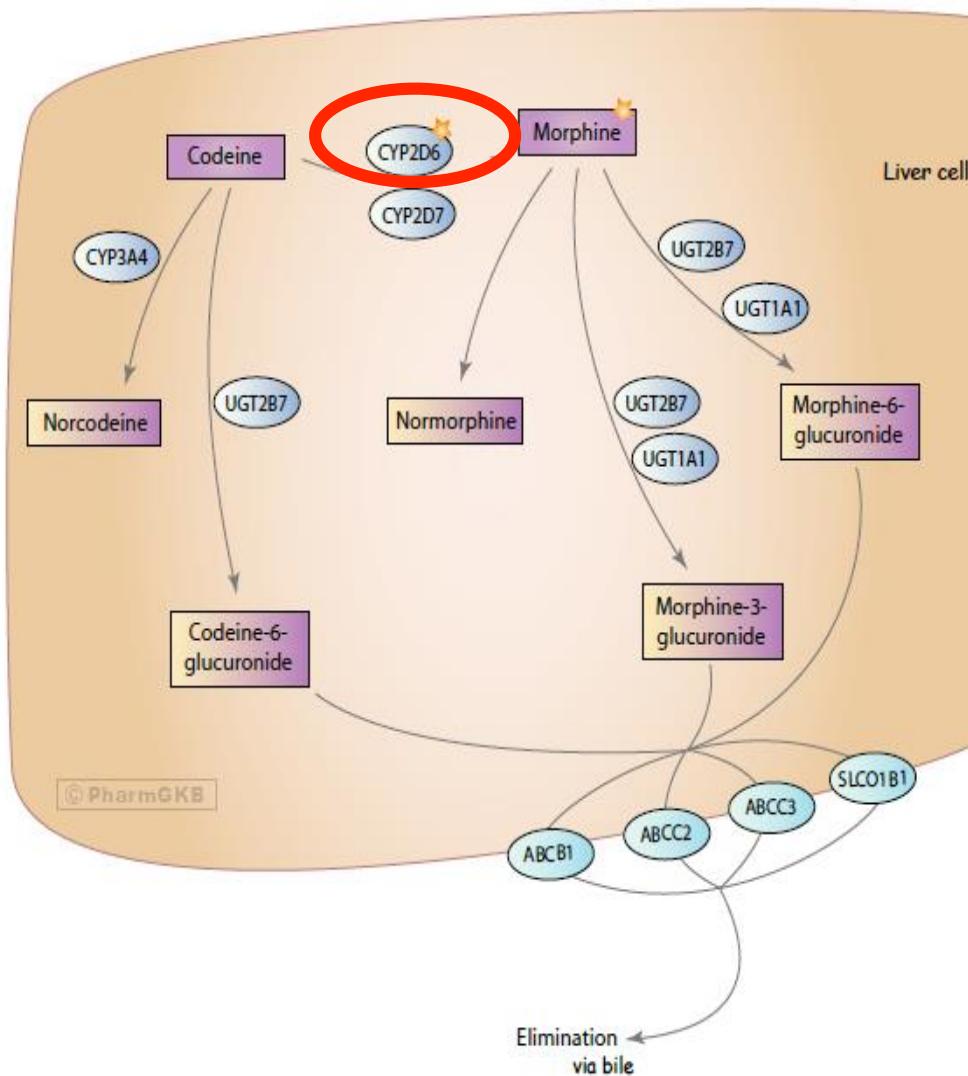
[promethazine](#)

[propranolol](#)

[sparteine](#)

[tramadol](#)

# Polymorphisme du CYP 2D6 et Codéine



⇒ Moindre effet antalgique si métaboliseur lent

Mr X 62 ans est traité par polychimiothérapie pour une leucémie.

Hospitalisé pour fatigue, dyspnée, toux et fièvre persistante

LBA: présence de levure

traitement: ceftriaxone, ciprofloxacine, voriconazole et codéine 25mg 3x/jours pour sa toux persistante

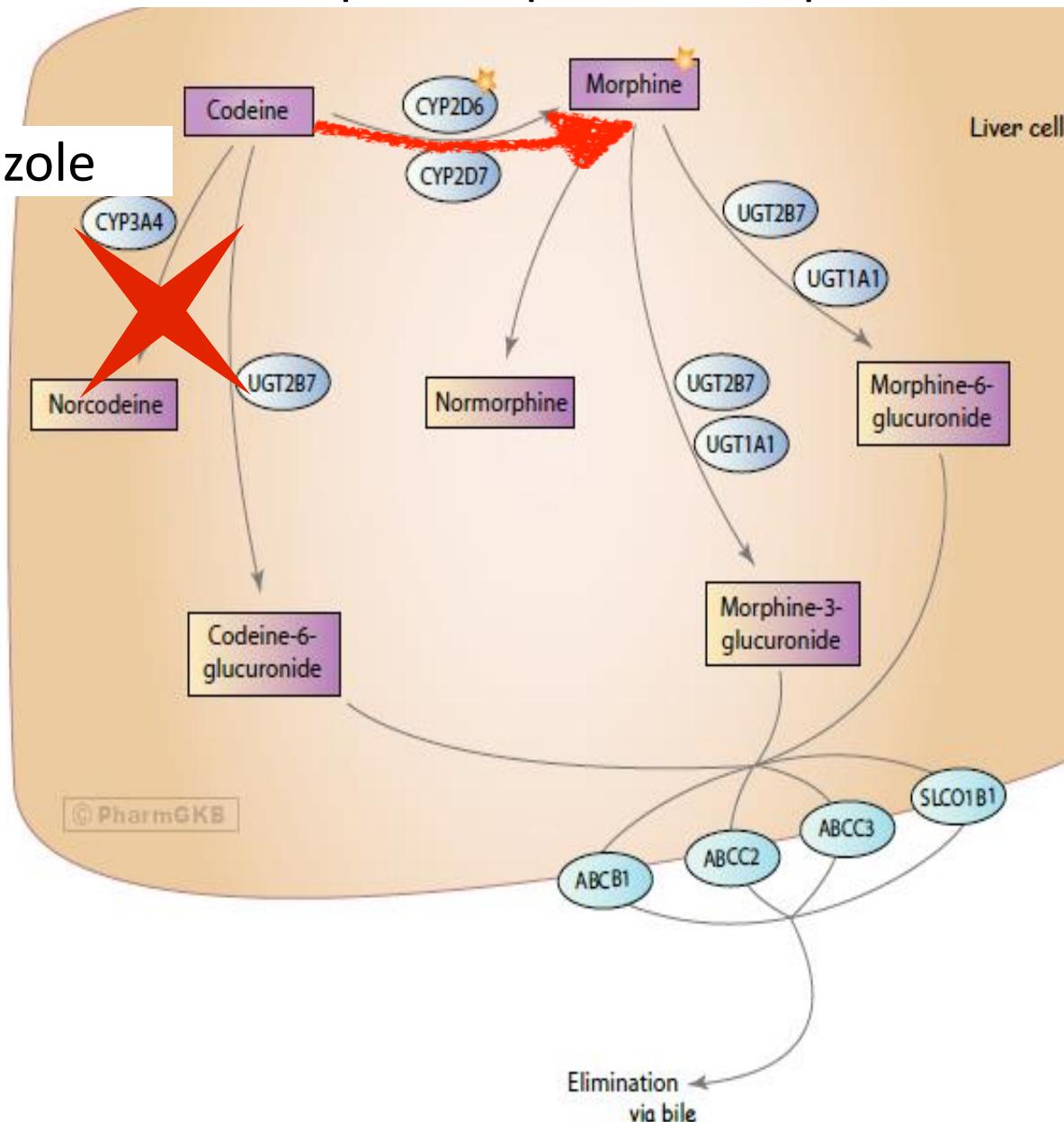
à J4: coma glasgow 6, intubé, ventilé

ttt: naloxone: il respire à nouveau normalement

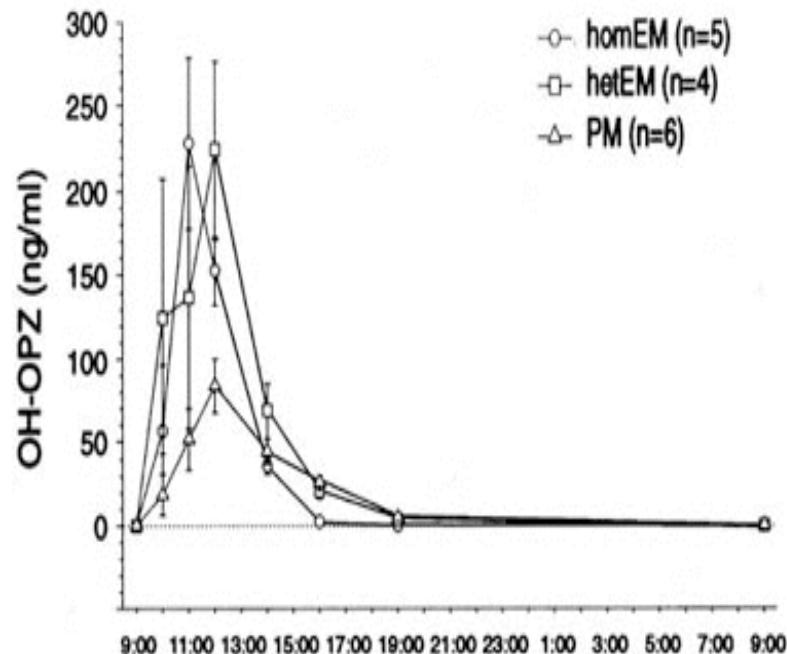
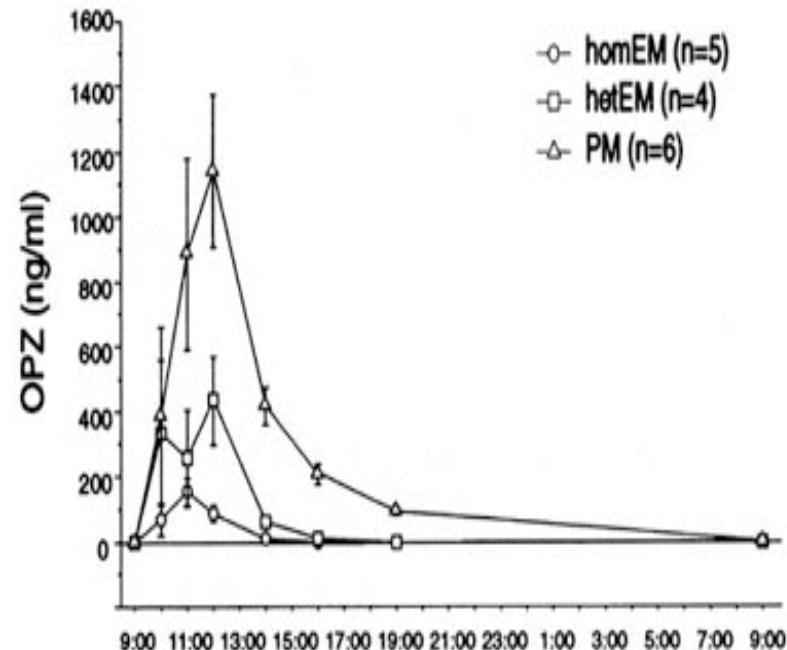
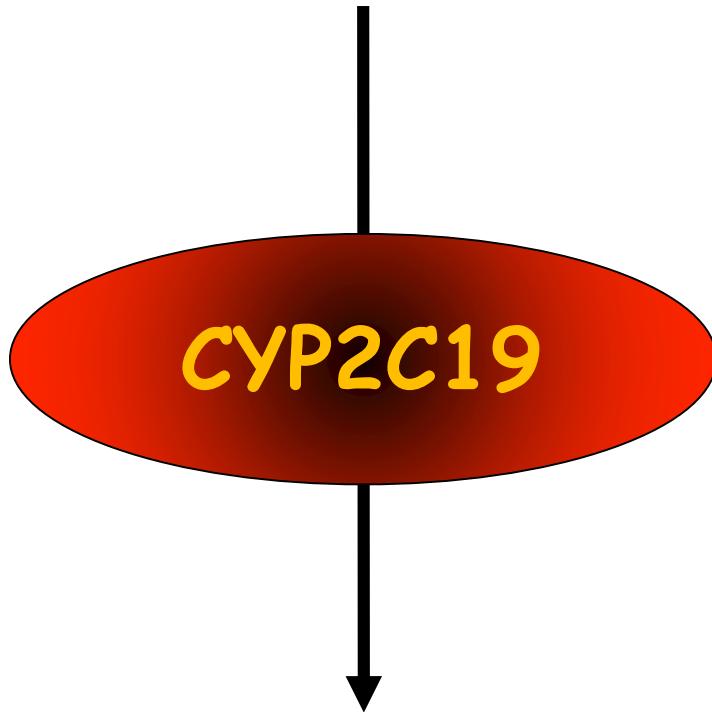
Hypothèses ???

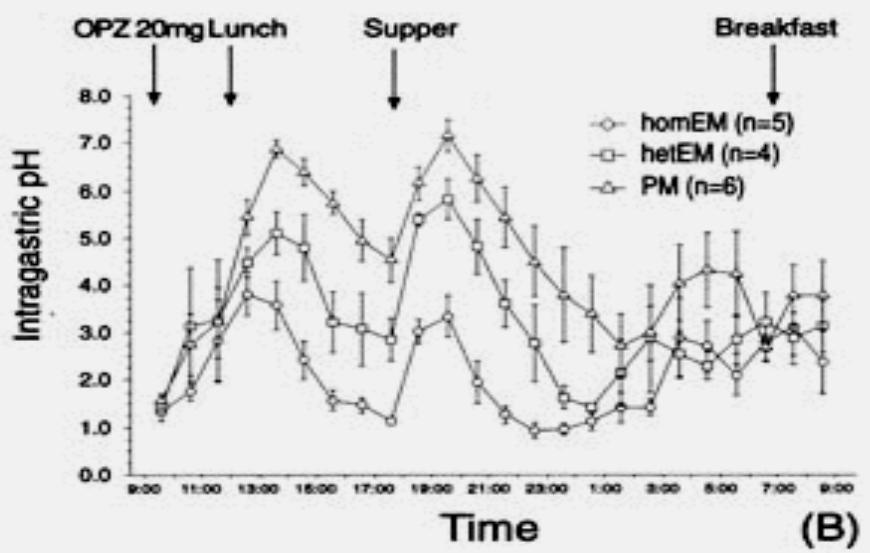
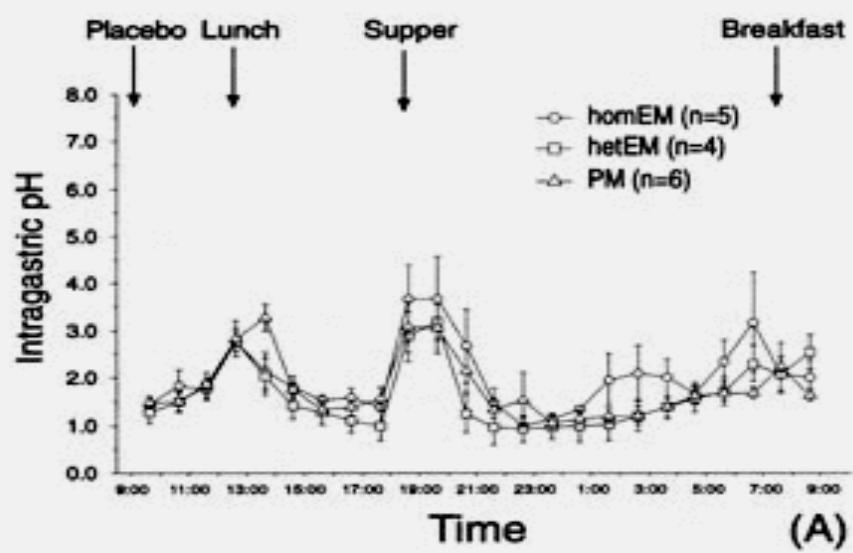
# Métaboliseur rapide => plusieurs copies du CYP 2D6

voriconazole

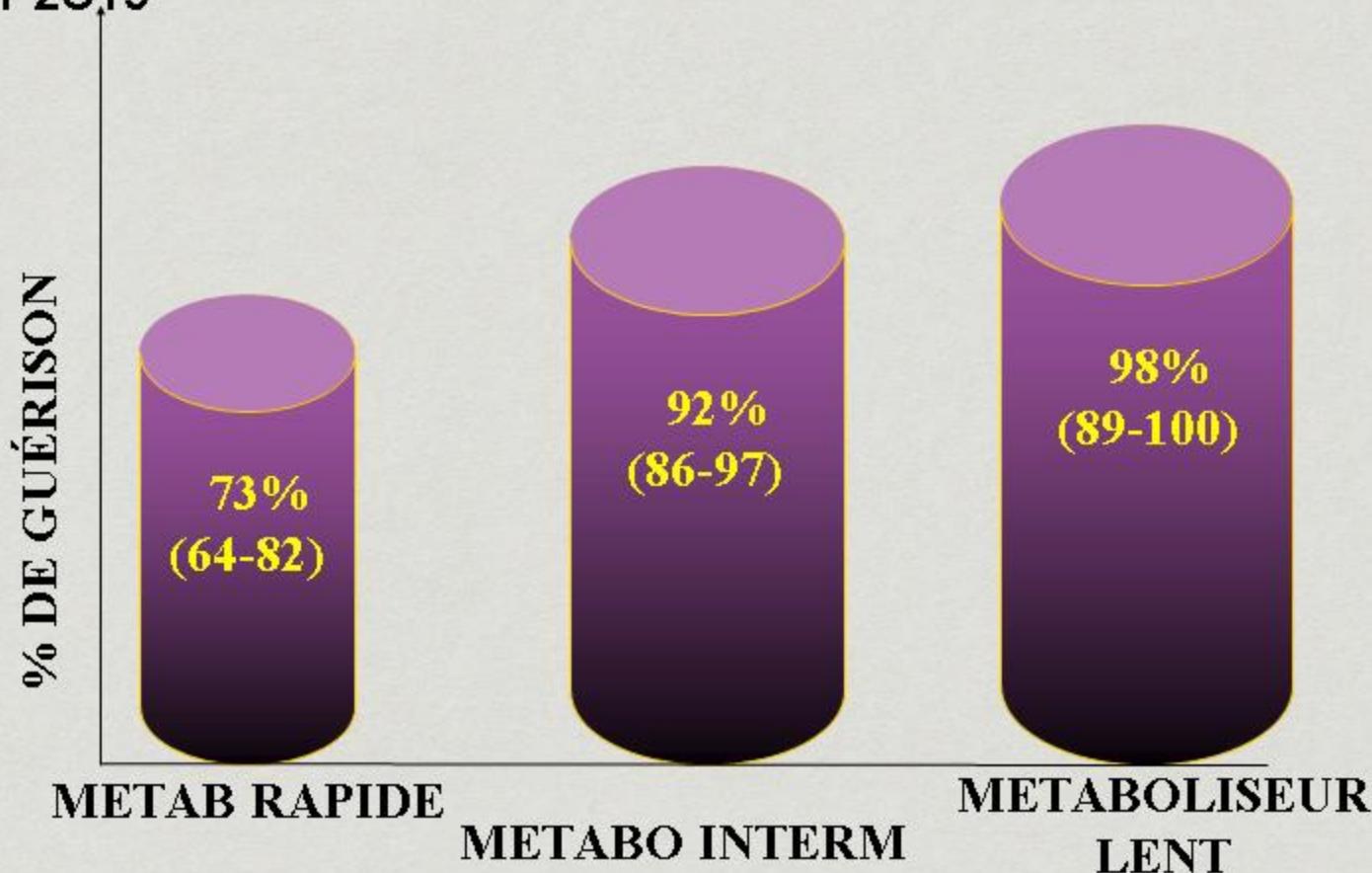


# OMEPRAZOLE





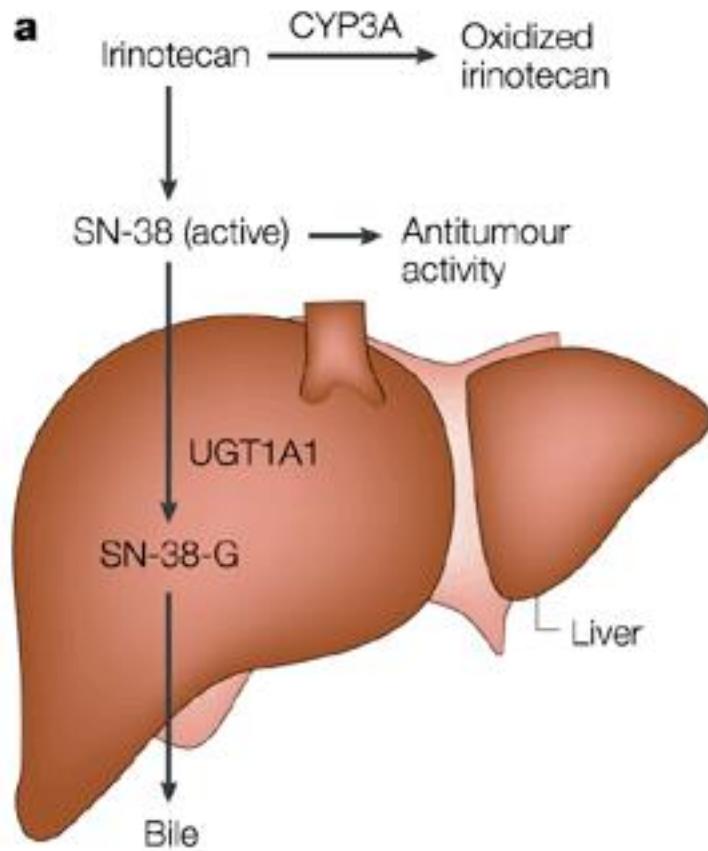
RÉPONSE AU TRAITEMENT OMÉPRAZOLE (OU  
PANTOPRAZOLE) + AMOXICILLINE + CLARITHROMYCINE ET  
CYP2C19



FURUTA ET AL, CLIN PHARMACOL THER 2001

# Irinotécan – UGT1A1

- Inhibiteur de topoisomérase I
- Colorectal avancé
- + 5-FU +Ac Folinique (FOLFIRI) ± bévacizumab
  - + 5-FU +Ac Folinique ±cétuximab
  - + 5-FU +Ac Folinique + oxaliplatine (FOLFOX)
- UGT 1A1



## Eléments de pharmacovigilance

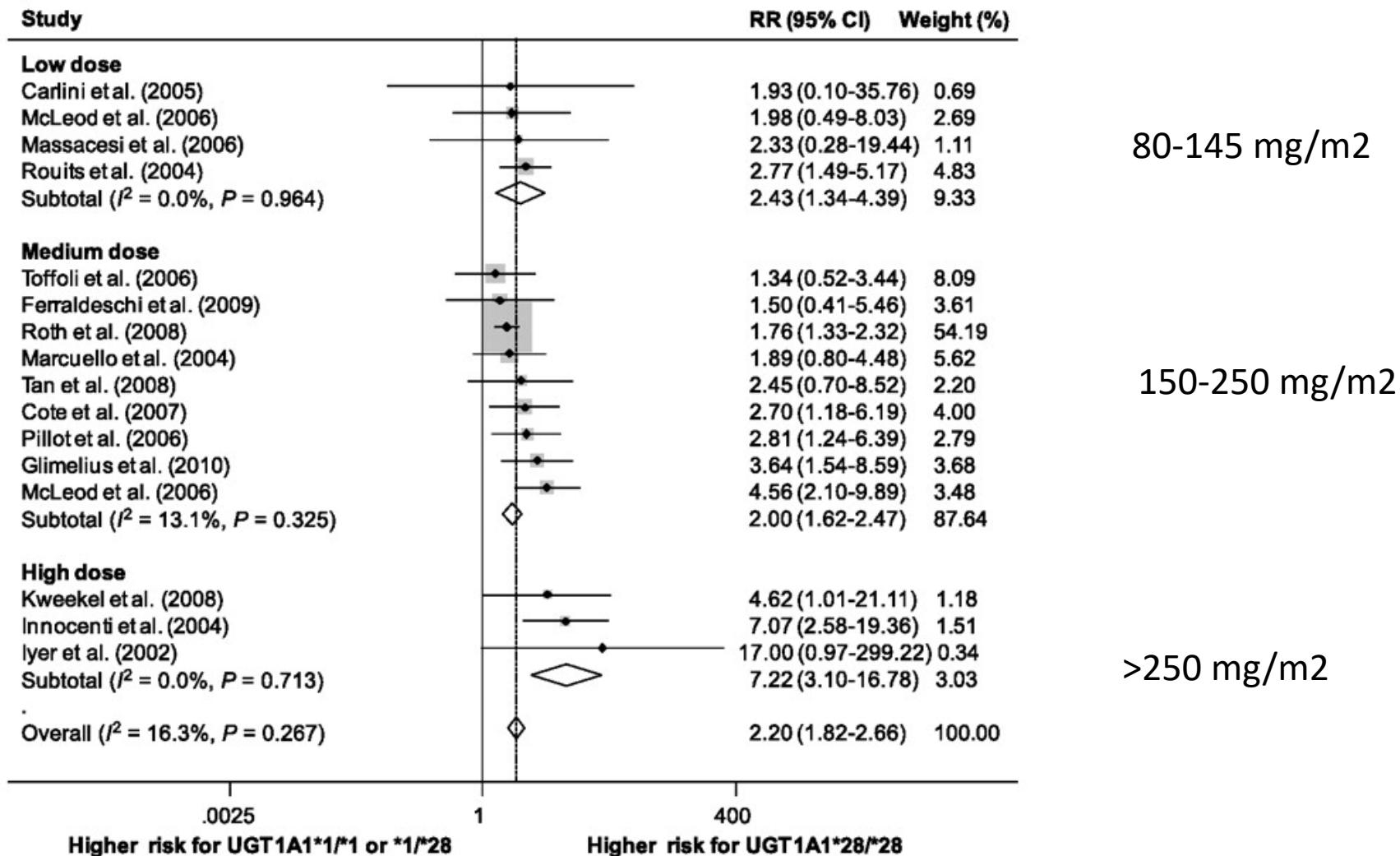
- Apparition d'effets indésirables chez des patients ayant reçu une chimiothérapie comportant de l'irinotécan
- Base nationale des CRPV entre 1995 et février 2013
  - 745 notifications imputables à l'irinotécan (50cas/an)
  - 69% cas graves
  - 35 décès (3 en 2010, 4 en 2011, 10 en 2012)

Toxicité	Grade 3-4
Neutropénie	+++
Diarrhée	+++

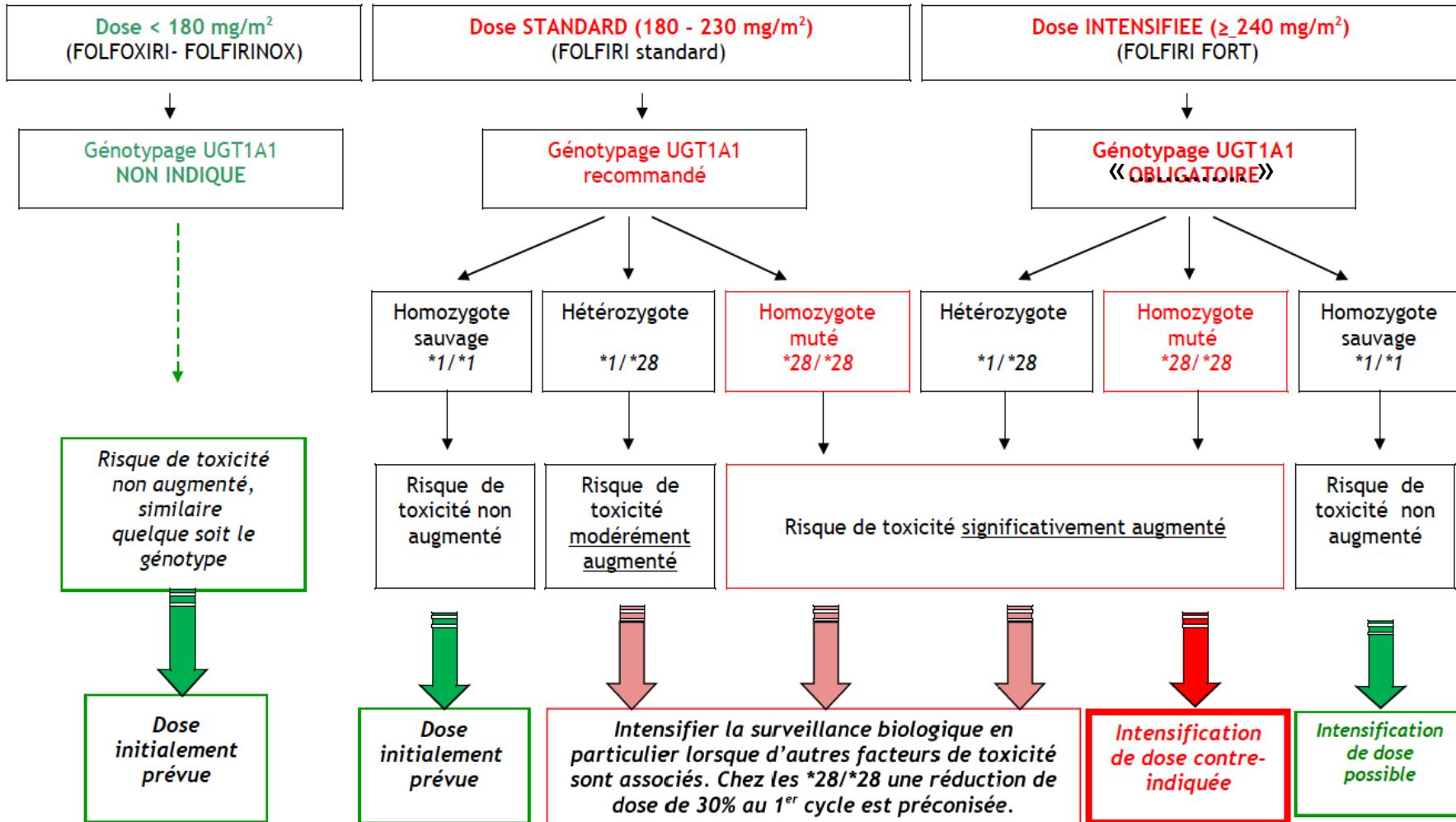
**Hypothèse pharmacogénétique ???**

## Variants UGT 1A1

Dénomination commune	Niveau d'expression	Activité enzymatique	Conséquence clinique
<i>UGT1A1*1</i>	100 %	100 %	Aucune
<i>UGT1A1*6</i>	Inchangé	Réduite	Sd Gilbert
<i>UGT1A1*27</i>	Inchangé	Réduite	Sd Gilbert
<i>UGT1A1*28</i>	Réduit	Réduite	Sd Gilbert
<i>UGT1A1*36</i>	Augmenté	Conservée	Aucune
<i>UGT1A1*37</i>	Réduit	Conservée	Sd Gilbert
<i>UGT1A1*60</i>	Réduit	Conservée	Sd Gilbert
<i>UGT1A1*93</i>	Réduit	Conservée	Sd Gilbert

**A**

Méta-analyse sur 1998 patients: augmentation du risque de **neutropénie de grade 3-4** plus élevé chez les patients \*28/\*28 vs autres génotypes





Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



Cliquez ici pour effectuer une recherche

L'ANSM **S'informer** Décisions Activités Dossiers Publications Services Déclarer un effet indésirable

Accueil > S'informer > Points d'information > Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine)   
Point d'Information

**S'informer**

> Actualité

▼ **Points d'information**

> Points d'information

 précédent

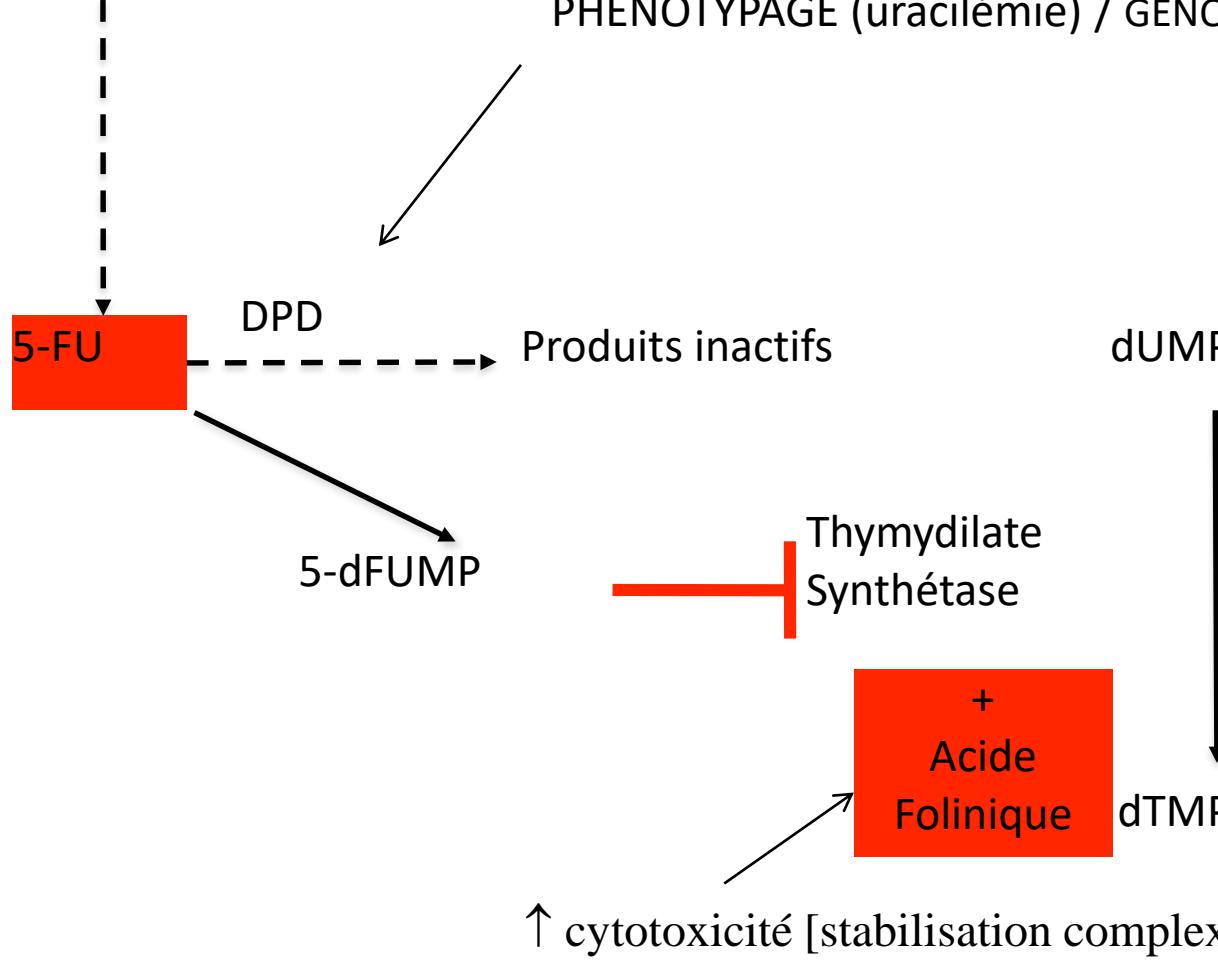
**Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'Information**

08/02/2018

PTC  
Med

## Capécitabine

Polymorphisme de la dihydropyrimidine deshydrogénase :  
PHENOTYPAGE (uracilémie) / GENOTYPAGE



**Contre indication** (capécitabine, 5-FU) : Chez les patients présentant une absence complète d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

⇒ dosage uracilémie (HAS, ANSM, Inca 12/2018)

# **transporteurs**

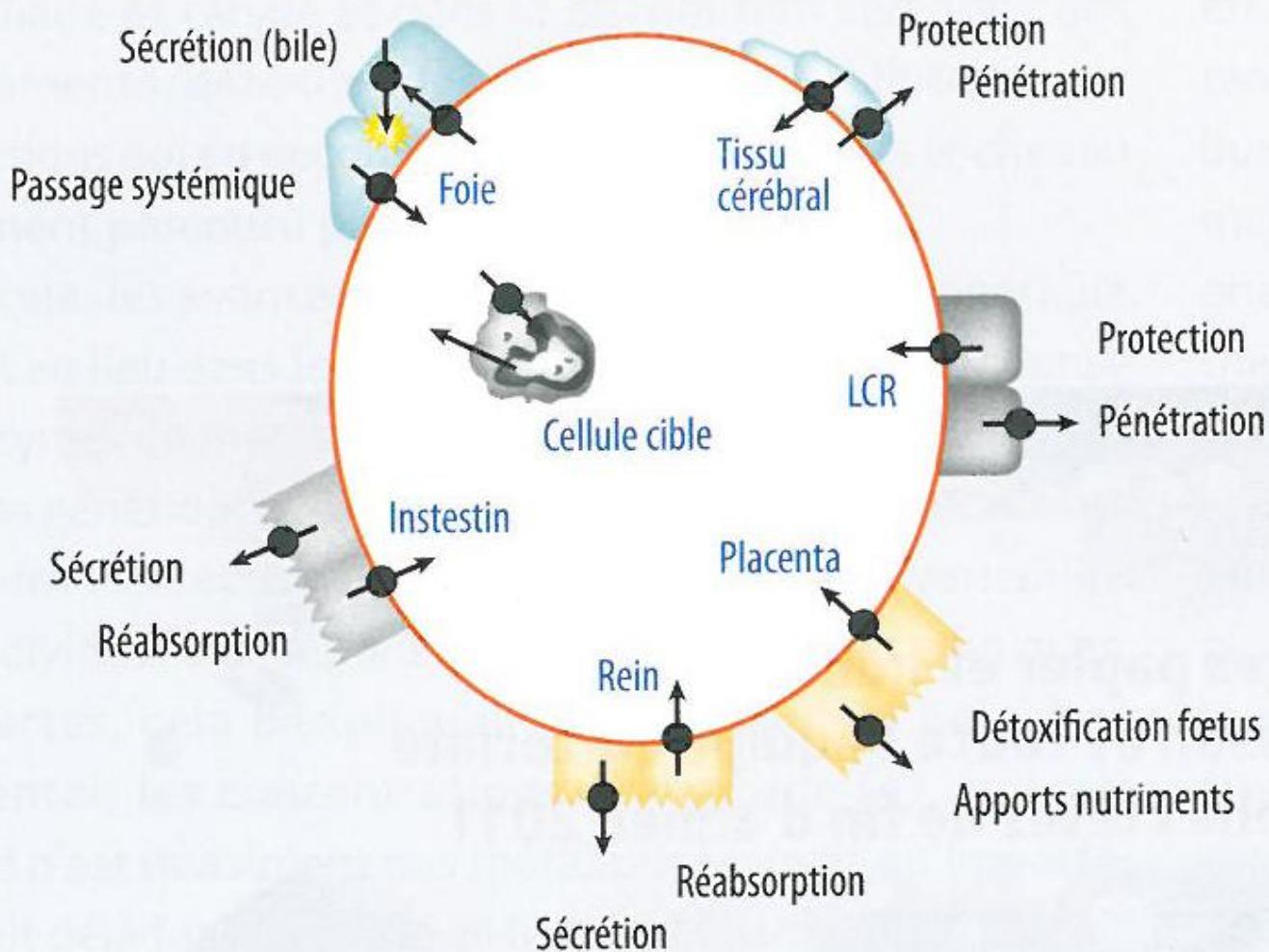


Figure 1. Principales localisations et fonctions des transporteurs impliqués en pharmacologie.

Un patient de 48 ans avec des antécédents coronariens est traité par atorvastatine 40 mg et développe rapidement des douleurs musculaires. Son père âgé de 65 ans présente les mêmes symptômes après 2 semaines de traitement avec la même statine. L'atorvastatine a été arrêté dans les 2 cas et les symptômes ont disparu. Une base génétique à cette myopathie a été envisagée et le génotypage a montré que les 2 patients étaient porteurs du polymorphisme rs4363657 du gène SLC01B1 qui code pour le transporteur OATP1B1

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 21, 2008

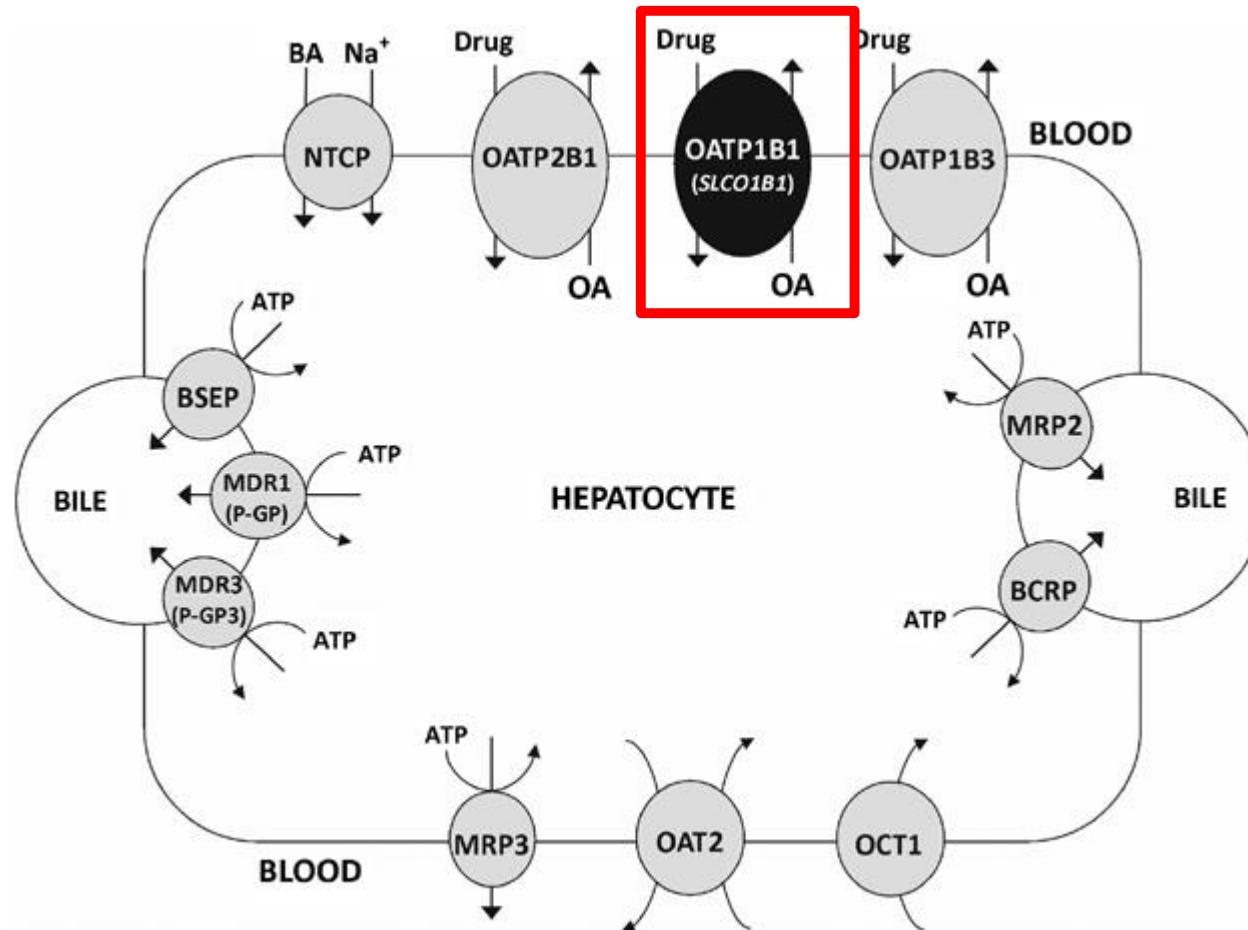
VOL. 359 NO. 8

## SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study

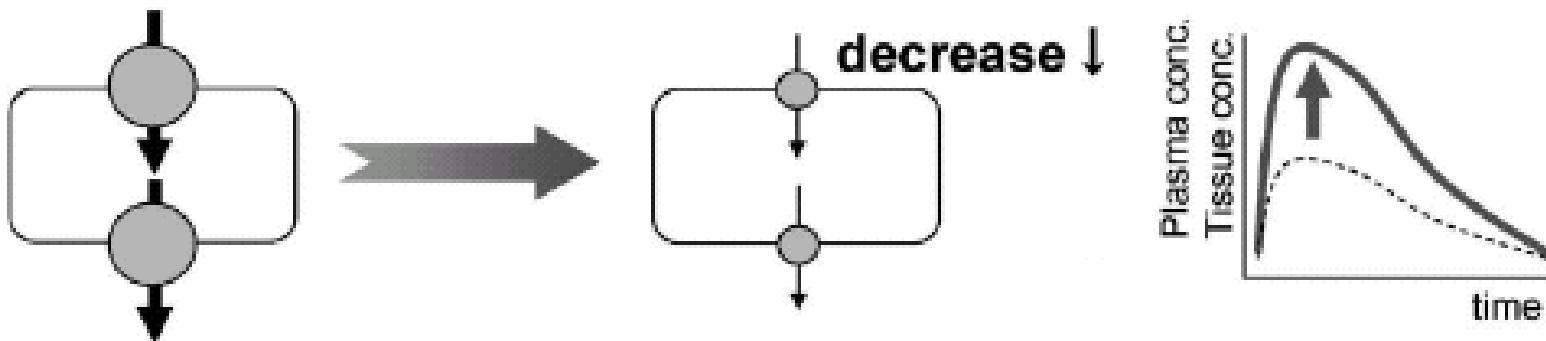
The SEARCH Collaborative Group\*

**Table 2.** Genomic Regions Associated with Myopathy in the Genomewide Association Study.\*

Chromosome	SNP	Position	P Value for Genotypic Test (2 df)		Risk-Allele Frequency		P Value for Hardy-Weinberg Equilibrium among Controls	Odds Ratio (95% CI) per Risk Allele	Odds Ratio for Heterozygotes	Odds Ratio for Homozygotes	Gene		
			Cases	Controls	Risk Allele	Other Allele							
<b>Strong evidence of association</b>													
12p12	rs4363657	21259989	4.1×10 <sup>-9</sup>	2.5×10 <sup>-8</sup>	C	T	0.46	0.13	1.8×10 <sup>-1</sup>	4.3 (2.5–7.2)	4.4	17.4	SLCO1B1



*Pharmacogenomics J.* 2010;10:1-11.



# **métabolisme et cible**

JEUNE FEMME DE 18 ANS, EN BONNE SANTÉ, SANS

TRAITEMENT CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

PROGRAMMÉE

=> ANTICOAGULANT ORAL

MUTATION A1075C

INR

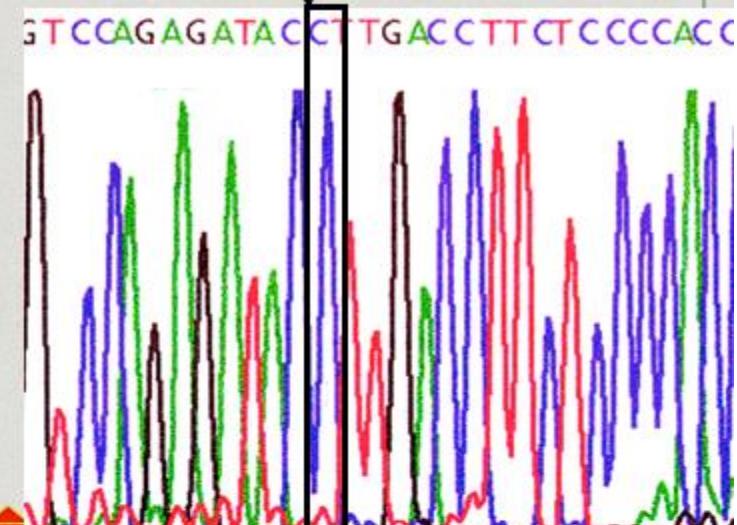
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1

D0 D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10

TEMPS  
(JOURS)

4 4 4 0,5 0,5 0,5 0,5  
ACENOCOUUMAROL  
(MG/J)

VERSTUYFT ET AL, PHARMACOGENETICS 2000

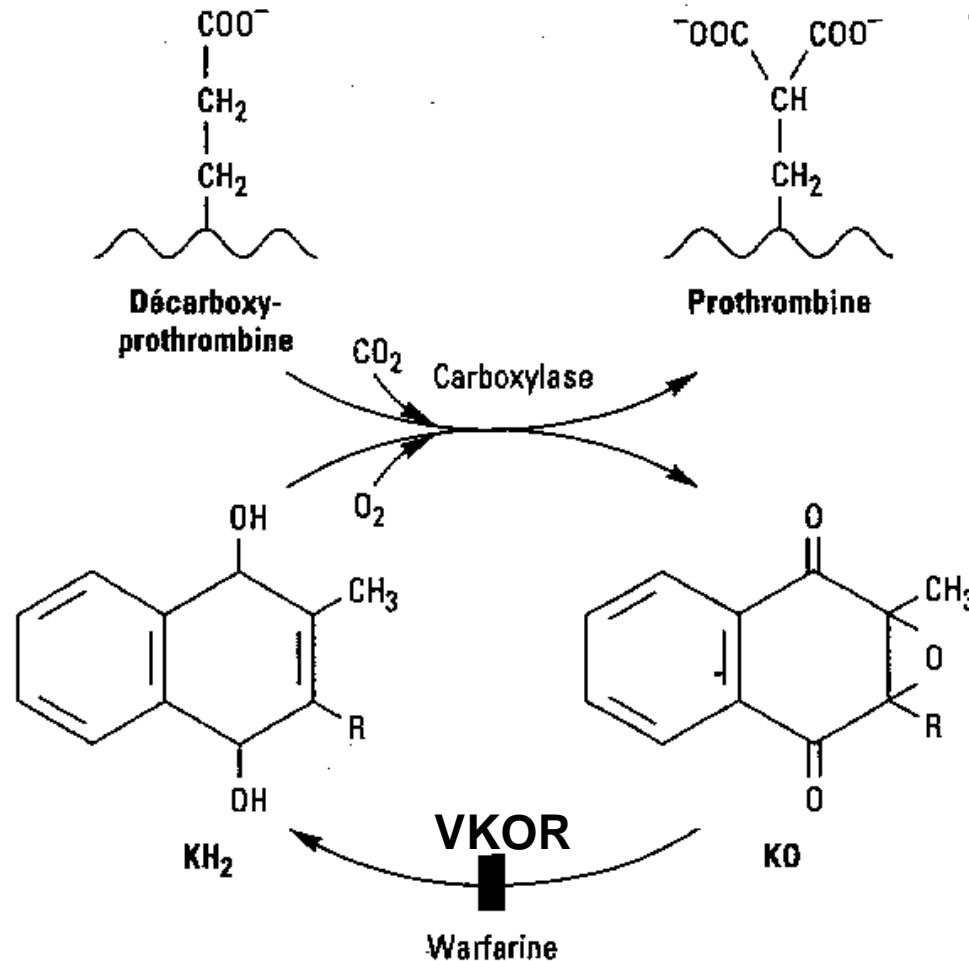


# Modifiant des paramètres PHARMACODYNAMIQUES

moins d'exemples, mais en développement

**AntiVitamines K et VKOR(Vitamin K epoxide reductase complex ) -gène**

**VKORC1**



## ORAL ANTICOAGULANTS

CYP2C9 CLEARANCE CYP2C9



VKOR

OXIDIZED VITAMIN K

REDUCED VITAMIN K

CO<sub>2</sub>

O<sub>2</sub>

HYPOFUNCTIONAL  
F. II, VII, IX, X

VITAMIN K  
DEPENDENT  
CARBOXYLASE

FUNCTIONAL  
F. II, VII, IX, X

## Mentions légales warfarine (FDA 2010)

Table 5: Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes<sup>†</sup>

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

**VKROC1 1639 G→A : augmentation de l'effet pharmacodynamique anticoagulant**

**CYP2C9\*1 : sauvage**

**CYP2C9 \*2 ou CYP2C9\*3 : ↓ métabolisme AntiVitamines K ⇒ risque hémorragique si posologie non diminuée**

> [Warfarin Dosing](#)

> [Clinical Trial](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:

Patient:

[Version 2.26](#)

Build : May 15, 2011

## Required Patient Information

Age:  Sex: [-Select-](#) Ethnicity: [-Select-](#)

Race: [-Select-](#)

Weight:  lbs or  kgs

Height: ( feet and  inches) or ( cms)

Smokes: [-Select-](#) Liver Disease: [-Select-](#)

Indication: [-Select-](#)

Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: [-Select-](#)

Any azole (eg. Fluconazole): [-Select-](#)

Sulfamethoxazole/Septa/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: [-Select-](#)

## Genetic Information

[VKORC1-1639/3673](#): Not available/pending

[CYP4F2 V433M](#): Not available/pending

[GGCX rs11676382](#): Not available/pending

[CYP2C9\\*2](#): Not available/pending

[CYP2C9\\*3](#): Not available/pending

[CYP2C9\\*5](#): Not available/pending

[CYP2C9\\*6](#): Not available/pending

[Accept Terms of Use](#)

> [ESTIMATE WARFARIN DOSE](#)

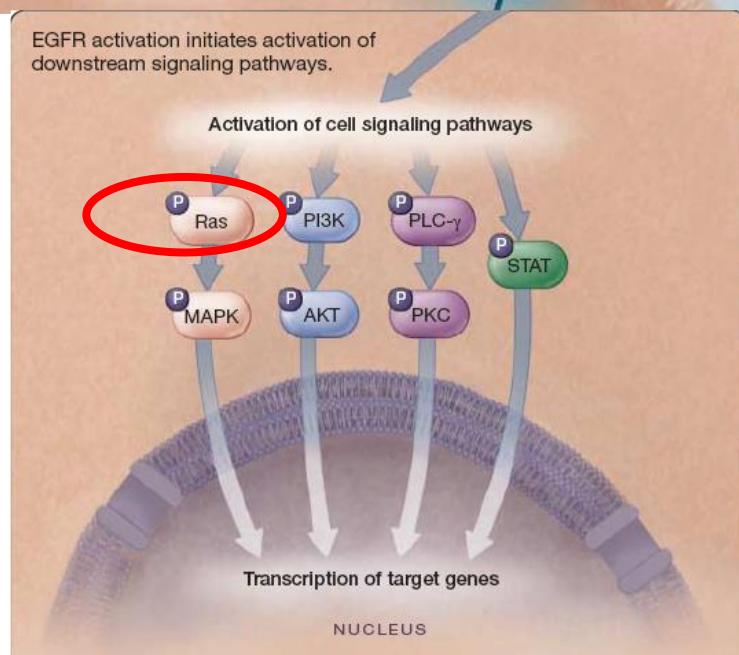
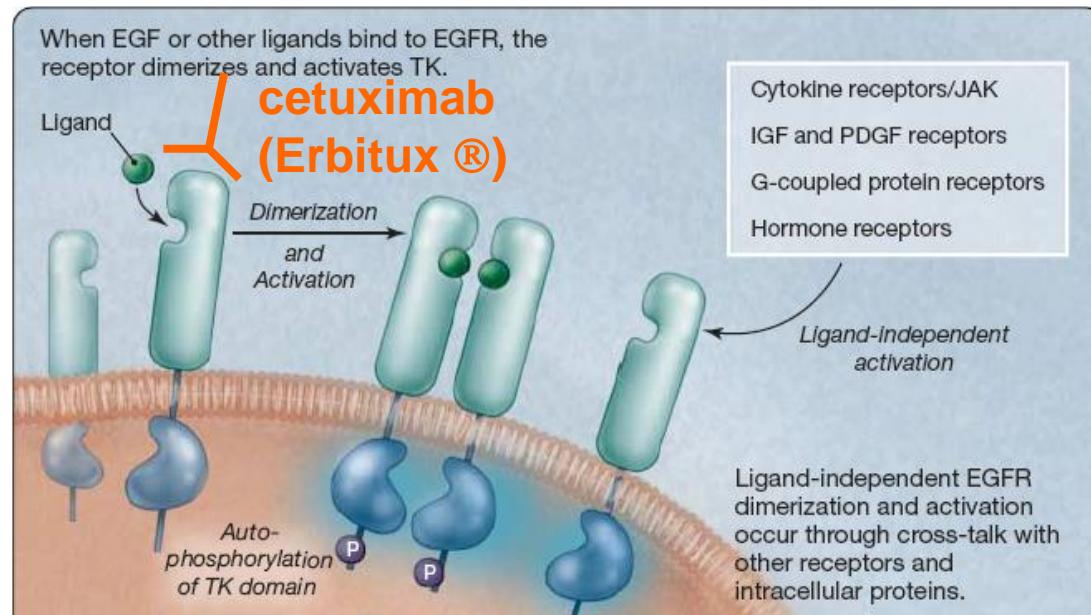
# **Cibles**

# cétixumab (Erbilux\*)

- Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)
- Indication : cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) avec gènes K RAS et N RAS de type sauvage

## DC INDICATIONS (début page)

Erbilux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :



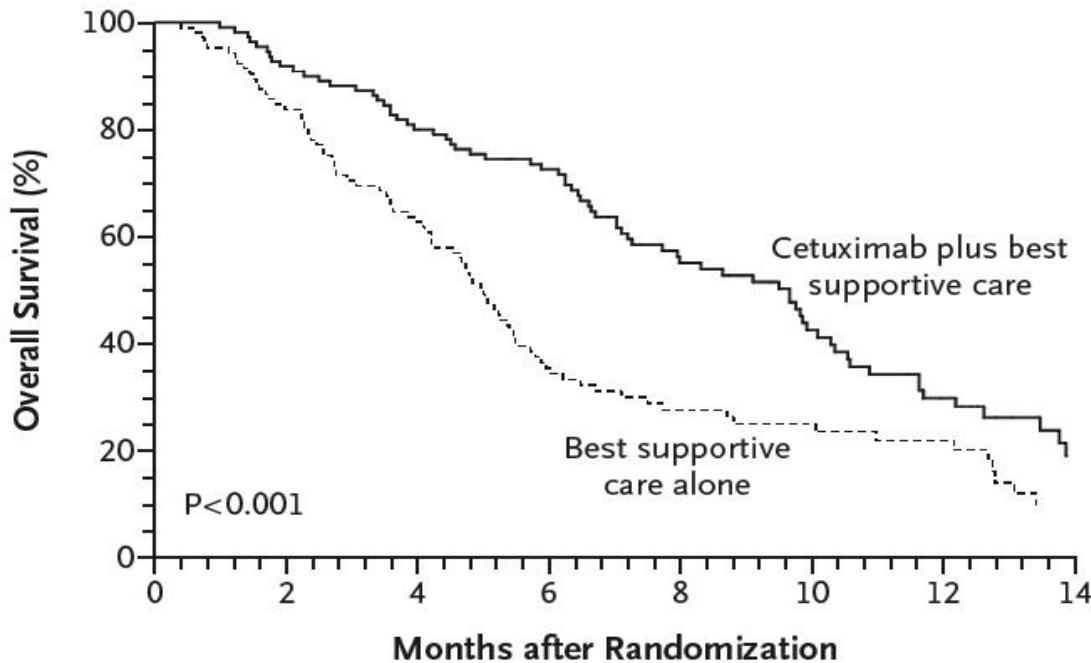
## Mutations activatrices tumorales K-ras

Karamouzis JAMA 2007

# Réponse au cetuximab dans le cancer du colon métastatique

## K-ras sauvage (non-muté)

### B Wild-type *K-ras*

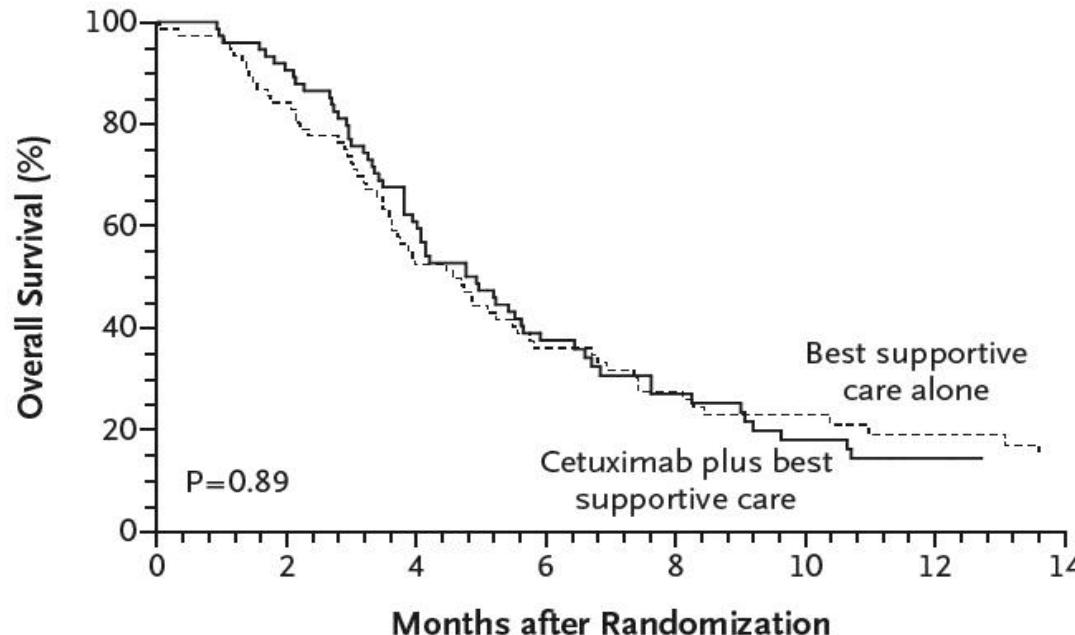


#### No. at Risk

Cetuximab plus best supportive care	110	101	88	75	48	31	19	8
Best supportive care alone	105	88	65	34	23	17	12	5

# Réponse au cetuximab dans le cancer du colon métastatique K-ras muté

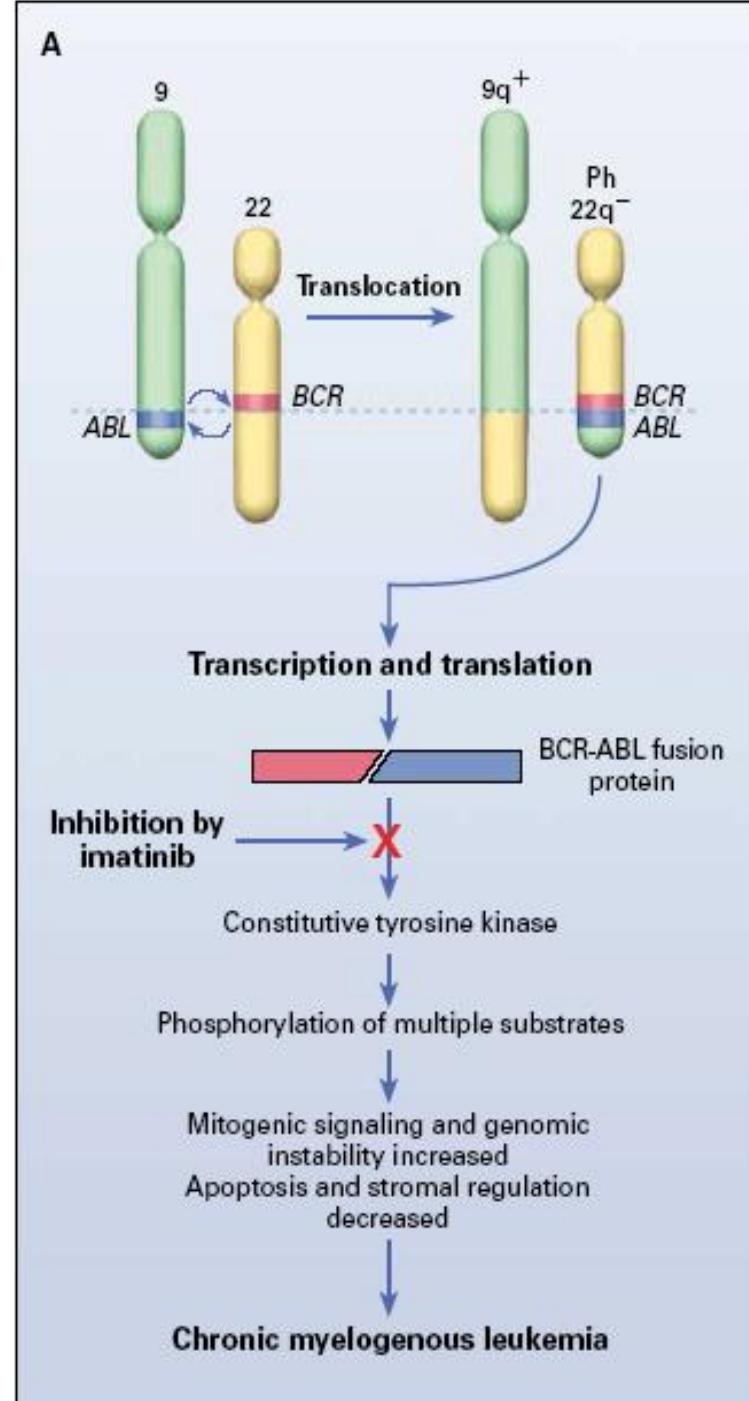
## A Mutated K-ras



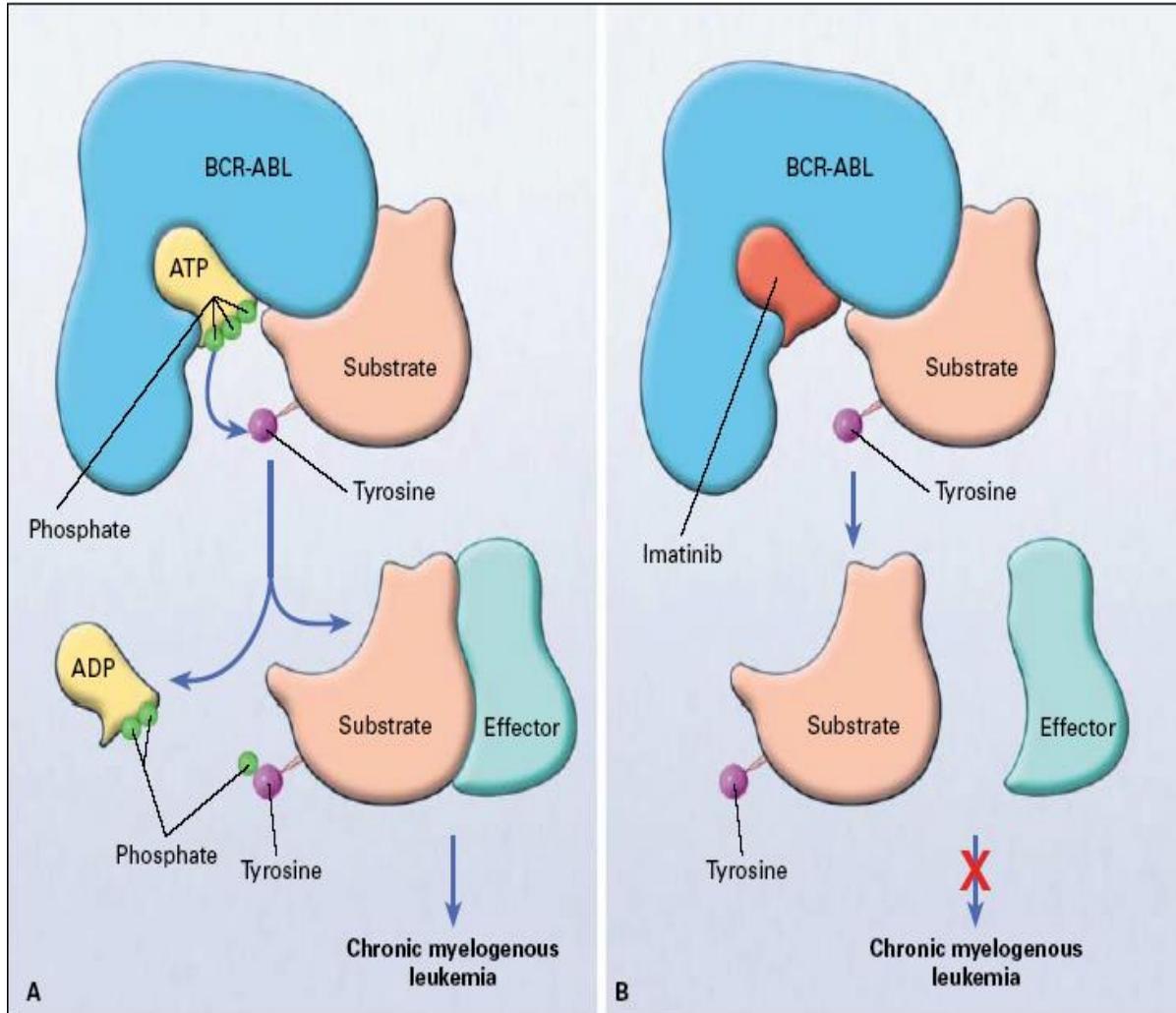
### No. at Risk

Cetuximab plus best supportive care	75	67	45	26	15	10	7	4
Best supportive care alone	76	64	39	26	19	12	10	7

# LMC et inhibiteurs de tyrosine kinase



# imatinib



**Table 3. BCR-ABL Point Mutations Associated with Imatinib Resistance in Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia.**

Nucleotide Change*	Amino Acid Change†	Proposed Mechanism of Resistance	Cases‡	Source
no. detected/no. tested				
A1094G	M244V (M263V)	Impairs conformational change (?)	1/32 1/66	Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
G1113A	G250E (G269E)	Impairs conformational change	2/28 2/32	Branford et al. <sup>121</sup> Shah et al. <sup>119</sup>
A1119G	Q252R (Q271R)	Impairs conformational change	1/32	Shah et al. <sup>119</sup>
G1120C/T	Q252H (Q271H)	Impairs conformational change	6/32 1/66	Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
T1121C	Y253H (Y272H)	Impairs conformational change	2/8 1/28 2/32 4/66	von Bubnoff et al. <sup>116</sup> Branford et al. <sup>121</sup> Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
A1122T	Y253F (Y272F)	Impairs conformational change	3/32 1/66	Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
G1127A	E255K (E274K)	Impairs conformational change	1/12 2/8 4/28 6/9 10/32 3/66	Barthe et al. <sup>90</sup> von Bubnoff et al. <sup>116</sup> Branford et al. <sup>121</sup> Hofmann et al. <sup>122</sup> Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
A1128T	E255V (E274V)	Impairs conformational change	1/8 1/66	von Bubnoff et al. <sup>116</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
T1495C	F311L (F330L)	Unknown	1/24	Roche-Lestienne et al. <sup>118</sup>
C1308T	T315I (T334I)	Affects imatinib binding	2/8 10/32 3/28 1/9 3/24 6/66	von Bubnoff et al. <sup>116</sup> Shah et al. <sup>119</sup> Branford et al. <sup>121</sup> Hofmann et al. <sup>122</sup> Roche-Lestienne et al. <sup>118</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
C1315G	F317L (F336L)	Affects imatinib binding	1/28 3/32	Branford et al. <sup>121</sup> Shah et al. <sup>119</sup>
T1392C	M343T (M362T)	Unknown	1/32	Shah et al. <sup>119</sup>
T1416C	M351T (M370T)	Impairs conformational change	2/28 10/32 1/24 4/66	Branford et al. <sup>121</sup> Shah et al. <sup>119</sup> Roche-Lestienne et al. <sup>118</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
A1428G	E355G (E374G)	Impairs conformational change	1/32 1/66	Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>
T1439G	F359V (F378V)	Affects imatinib binding (?)	2/32	Shah et al. <sup>119</sup>
G1499A	V379I (V398I)	Impairs conformational change (?)	1/32	Shah et al. <sup>119</sup>
T1508C	F382L (F401L)	Unknown	1/32	Shah et al. <sup>119</sup>
T1523A	L387M (L406M)	Impairs conformational change (?)	1/32	Shah et al. <sup>119</sup>
A1551G	H396R (H415R)	Impairs conformational change (?)	3/32 1/66	Shah et al. <sup>119</sup> Hochhaus et al. <sup>120</sup>

Mutations de résistance à l'imatinib affectant la protéine de fusion BCR-ABL

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

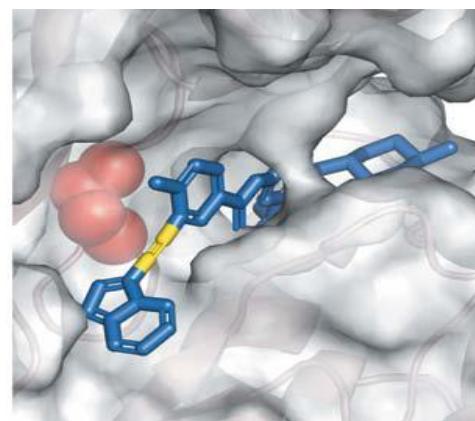
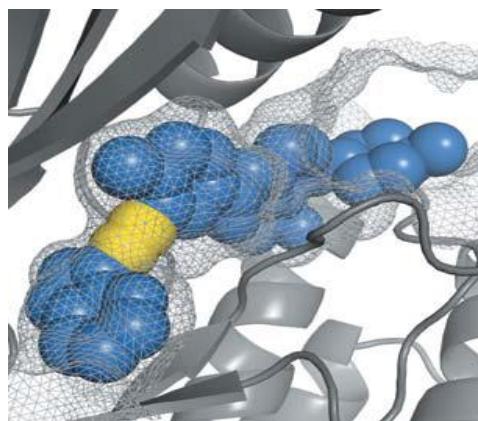
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 29, 2012

VOL. 367 NO. 22

## Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias

Jorge E. Cortes, M.D., Hagop Kantarjian, M.D., Neil P. Shah, M.D., Ph.D., Dale Bixby, M.D., Ph.D.,  
Michael J. Mauro, M.D., Ian Flinn, M.D., Ph.D., Thomas O'Hare, Ph.D., Simin Hu, Ph.D.,  
Narayana I. Narasimhan, Ph.D., Victor M. Rivera, Ph.D., Tim Clackson, Ph.D., Christopher D. Turner, M.D.,  
Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., Brian J. Druker, M.D., Michael W.N. Deininger, M.D., Ph.D., and Moshe Talpaz, M.D.



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 29, 2012

VOL. 367 NO. 22

## Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias

Jorge E. Cortes, M.D., Hagop Kantarjian, M.D., Neil P. Shah, M.D., Ph.D., Dale Bixby, M.D., Ph.D., Michael J. Mauro, M.D., Ian Flinn, M.D., Ph.D., Thomas O'Hare, Ph.D., Simin Hu, Ph.D.,

Narayana I. Narasimhan, Ph.D., Victor M. Rivera, Ph.D., Tim Clackson, Ph.D., Christopher D. Turner, M.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., Brian J. Druker, M.D., Michael W.N. Deininger, M.D., Ph.D., and Moshe Talpaz, M.D.

**Table 4. Response to Ponatinib Treatment.\***

Variable	Chronic-Phase CML (N=43)			
	All Patients (N=43)†	T315I Mutation (N=12)	Other Mutation (N=15)	No Mutation (N=13)
Median follow-up (range) — wk	73 (7-140)			
Patients remaining in the study — no. (%)	33 (77)			
Complete hematologic response — no. (%)	42 (98)¶	12 (100)	14 (93)	13 (100)
Major hematologic response — no. (%)	NA	NA	NA	NA
Major cytogenetic response — no. (%)	31 (72)¶	11 (92)	10 (67)	8 (62)
Complete cytogenetic response	27 (63)	9 (75)	10 (67)	6 (46)
Partial cytogenetic response	4 (9)	2 (17)	0	2 (15)
Major molecular response — no. (%)**	19 (44)	8 (67)	8 (53)	2 (15)
Molecular response 4	9 (21)	3 (25)	6 (40)	0
Molecular response 4.5	3 (7)	0	3 (20)	0

**et dans la vraie vie ...**

# DONNÉES PHARMACOGENETIQUES INTRODUITES DANS LES AMM PAR LA FDA ET EMA

## GÉNÉTIQUE SOMATIQUE (TUMEURS)

Drug	Gene	information	
Gefitinib	EGFR	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Mutation activatrice d'EGFR
Erlotinib	EGFR	Non répondeur Test non obligatoire	Pas d'expression tumorale d'EGFR
<b>Cetuximab</b>	EGFR	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'EGFR
Panitumumab	EGFR	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'EGFR
Trastuzumab	HER2	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'HER2
tamoxifene	ER	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'ER
anastrozole	ER	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'ER
Exemestane	ER	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'ER
Letrozole	ER	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Pas d'expression tumorale d'ER
<b>Cetuximab</b>	K-RAS	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Mutations activatrices K-RAS
Panitumumab	K-RAS	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Mutations activatrices K-RAS
Imatinib	c-Kit	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Mutations activatrices c-Kit
Tretinoïne	PML/RAR	Non répondeur <b>Test obligatoire avant traitement</b>	Présence du gene de fusion

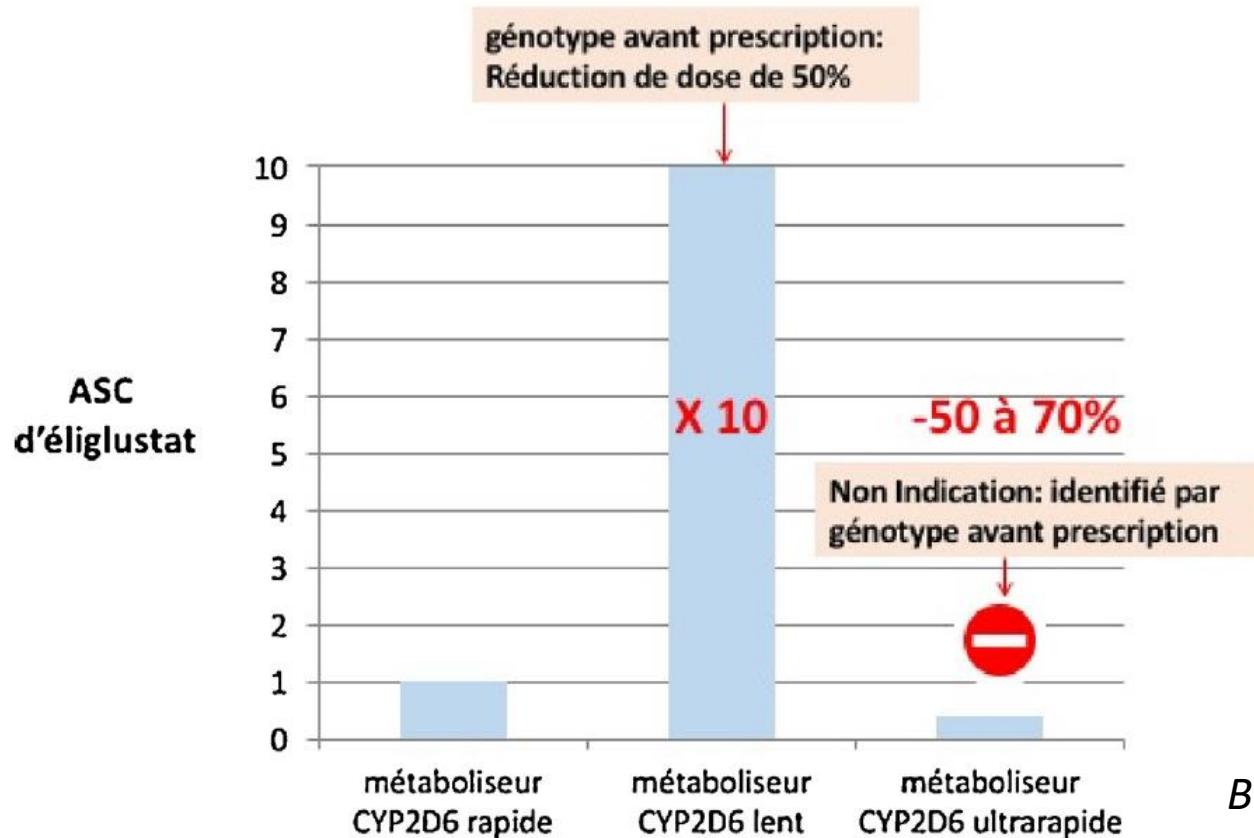
DONNÉES PHARMACOGENÉTIQUES INTRODUITES  
DANS LES AMM PAR LA FDA ET EMA

GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE

	RCP
Abacavir (HLA B57*01)	<b>Indication</b> : obligatoire avant traitement
5-FU , capécitabine (DPD)	<b>Contre indication</b> (capécitabine, 5FU ): Chez les patients présentant une absence complète d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) <b>Mise en garde et précaution d'emploi</b> <b>Recommandations HAS, INCA, ANSM (12/2018) : dosage uracilémie avant traitement</b>
6-MP, azathioprine (TPMT)	<b>Mise en garde et précaution d'emploi</b>
Irinotecan (UGT1A1)	<b>Pharmacodynamie</b>
tacrolimus (CYP3A5)	/
AVK (VKORC1, CYP2C9)	<b>Pharmacocinétique (acenocoumarol)</b>
Codéine (CYP 2D6)	<b>Mise en garde et précaution d'emploi , contre indication (chez les sujets connus pour être métaboliseur ultrarapide)</b>
Antidép, antipsy (CYP2D6)	<b>Pharmacocinétique, interactions (aripiprazole, rispéridon, duloxétine, fluvoxamine, venlafaxine)</b>
Résistance clopidogrel(CYP2C19)	<b>Pharmacocinétique</b>
efavirenz (CYP2B6)	<b>Pharmacocinétique</b>
éliglustat (CYP 2D6)	<b>Indication</b> : obligatoire avant traitement

## éliglustat (CERDELGA)

- CYP 2D6, test **obligatoire** avant initiation du traitement (36 en 2021)
- Maladie de Gaucher, rare (déficit enzyme lysosomale = bêta – glucocérébrosidase)
- Traitement : enzymothérapie substitutive par voie IV
- 2015 : éliglustat ( per os) → réduction du substrat de l'enzyme

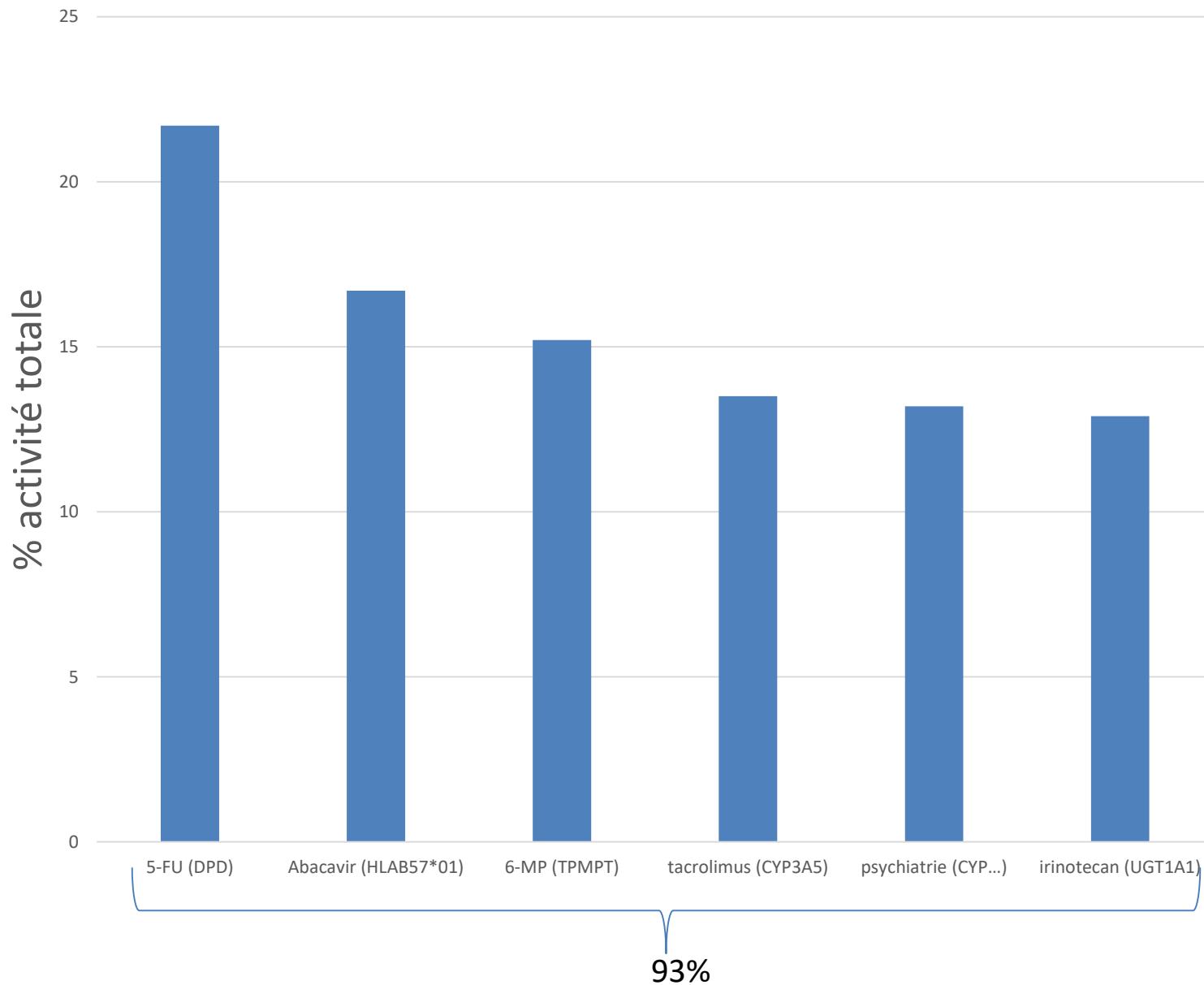


# Évolution de l'activité de pharmacogénétique en France (génétique constitutionnelle)

	2010	2014	2016	2021
Nombre d'analyses	10 800	19 596	20 147	24196

93% des analyses = 6 médicaments ou classe thérapeutique

# 2021



# Pharmacogénétique en routine clinique

Dossier patient  
électronique



Logiciel prescription  
Utilisant données  
pharmacogénétique



Sequencage  
génome entier



- Coût financier : fréquence variant allélique faible en général  
dépister +++++ patients pour détecteur 1 patient à risque
- Cohérence des résultats entre les études (SNPs)
- Niveau de preuve des tests pharmacogénétiques faible

# Hiérarchie de l'information pharmacogénétique

Découverte de SNP

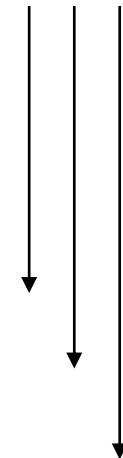
SNP dans exon/régulation

SNP candidat

Retentissement Pharmacocinétique

Retentissement Pharmacodynamique

Retentissement critère clinique



⇒ peu d'essai randomisé testant l'intérêt d'un choix thérapeutique basé sur un test génétique versus l'attitude standard

- **Valeurs prédictives** des tests génotypiques

⇒ idéal si valeurs prédictives positive (VPP) = 100 % et négative (VPN) = 100 %

⇒ Réalité :

VPP = 100 % et VPN médiocre : +

test positif : risque EI  $\approx$  100%

test négatif : risque EI tout de même

VPP et VPN médiocre ( $< 80\%$ ): +++

ORIGINAL ARTICLE

## HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

Simon Mallal, M.B., B.S., Elizabeth Phillips, M.D., Giampiero Carosi, M.D.,  
Jean-Michel Molina, M.D., Cassy Workman, M.B., B.S., Janez Tomažič, M.D.,  
Eva Jägel-Guedes, M.D., Sorin Rugina, M.D., Oleg Kozyrev, M.D.,  
Juan Flores Cid, M.D., Phillip Hay, M.B., B.S., David Nolan, M.B., B.S.,  
Sara Hughes, M.Sc., Arlene Hughes, Ph.D., Susanna Ryan, Ph.D.,  
Nicholas Fitch, Ph.D., Daren Thorborn, Ph.D., and Alastair Benbow, M.B., B.S.,  
for the PREDICT-1 Study Team\*

### Méthode:

Patients n'ayant jamais reçu d'abacavir  
randomisation , aveugle en 2 groupes : suivi standard de la toxicité  
médicamenteuse ou « screening » HLA avec exclusion des sujets porteurs de HLA-  
B\*5701

### Résultats :

VPN = 100 %

≈ 1 patient sur 2 ayant HLA-B\*5701 fait un AIA