

# Pharmacogénétique : une nouvelle discipline du laboratoire médical entre pharmacologie et génétique

**Nicolas Picard**, *MCU-PH, HDR*  
Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance,  
Hôpital Dupuytren, CHU Limoges

Inserm UMR-850, Université de Limoges

[nicolas.picard@unilim.fr](mailto:nicolas.picard@unilim.fr)

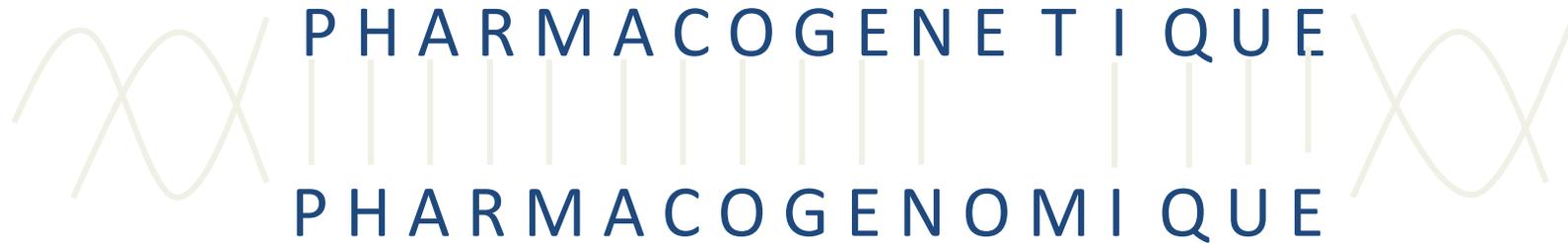
# Pharmacogénétique (PGt) : définition

- ***“The study of variations in DNA sequence as related to drug response”***<sup>1,2</sup>
  - *“drug” = “medicinal products, medicine and pharmaceutical products (including vaccines and other biological products)”*
  - *“Drug response”* incluant *“the processes of drug absorption and disposition (=pharmacocinétique), and drug effects (effets recherchés et indésirables)”*
- En pratique → **discipline génétique ayant pour objet de (i) prédire la réponse/non-réponse à un médicament donné ; (ii) d’individualiser la dose du médicament ; (iii) d’éviter ses effets indésirables**

<sup>1</sup>EMA : European Medicines Agency ICH Topic E15;

<sup>2</sup>Food and Drug Administration ; Guidance for industry E15

# Pharmacogénomique (PGx) ?



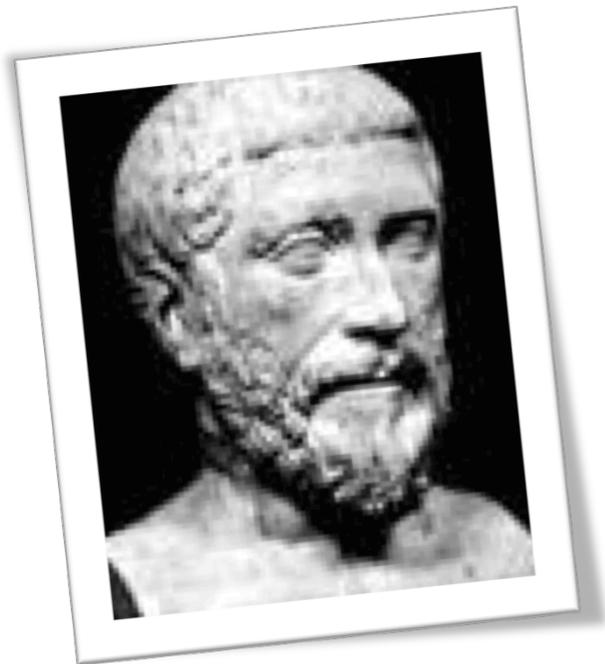
- *“The study of variations of DNA and RNA characteristics as related to drug response”<sup>1, 2</sup>*
  - PGx : **différences d’expression génique** (associées à une maladie) pouvant influencer la réponse à un M. (oncologie moléculaire)
  - PGx : référence aux techniques d’étude globale du génome (Next Generation Sequencing, biopuces ...)

<sup>1</sup>EMA : European Medicines Agency ICH Topic E15;

<sup>2</sup>Food and Drug Administration ; Guidance for industry E15

# Pharmacogénétique : une discipline récente ?

- Pythagore (510 av. J-C) à propos du **favisme** :  
« *ce qui peut être nourriture pour certains, peut être poison violent pour d'autres* »

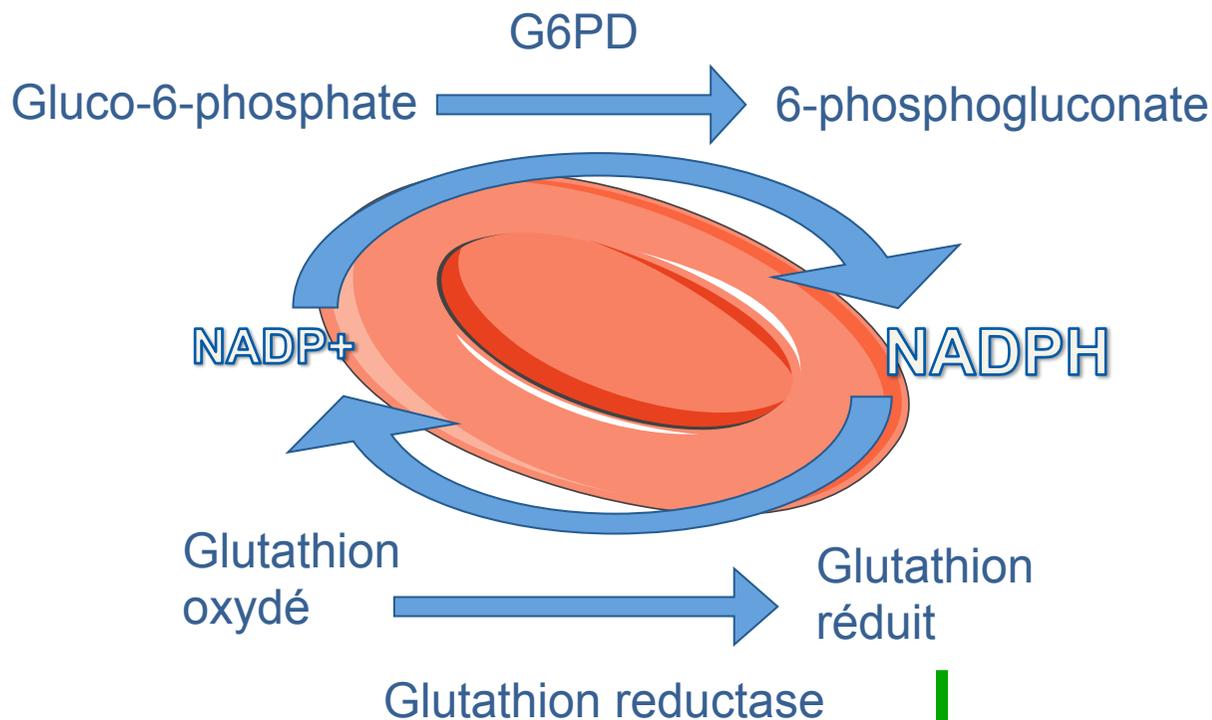


# Du favisme à la pharmacogénétique



- **Seconde guerre mondiale** : crises hémolytiques (soldats Noirs-Américains sous **primaquine**)
- **1956** : identification mécanisme de toxicité :
  - déficit en **glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD)**
  - Anémies à la primaquine reliées aux anémies « faviques »
- **1986** : Identification du polymorphisme du gène *G6PD*  
→ première description de prédisposition génétique à une anomalie de réponse à un médicament = pharmacogénétique

# Favisme = déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase



## Médicaments

Anti-paludéens (amino-8 quinoléine; quinine)

Phénicolés

Quinolones 1<sup>ère</sup> gén. et

Fluoroquinolones

Sulfamides

Vitamine C

Sulfonamides

Phénacétine

## Aliments

Fèves

Boisson contenant de la quinine (Schweppes, Tonics, Gini)

Déficit en G6PD

~~EFFET ANTIOXYDANT~~

POTENTIEL OXYDANT

HEMOLYSE

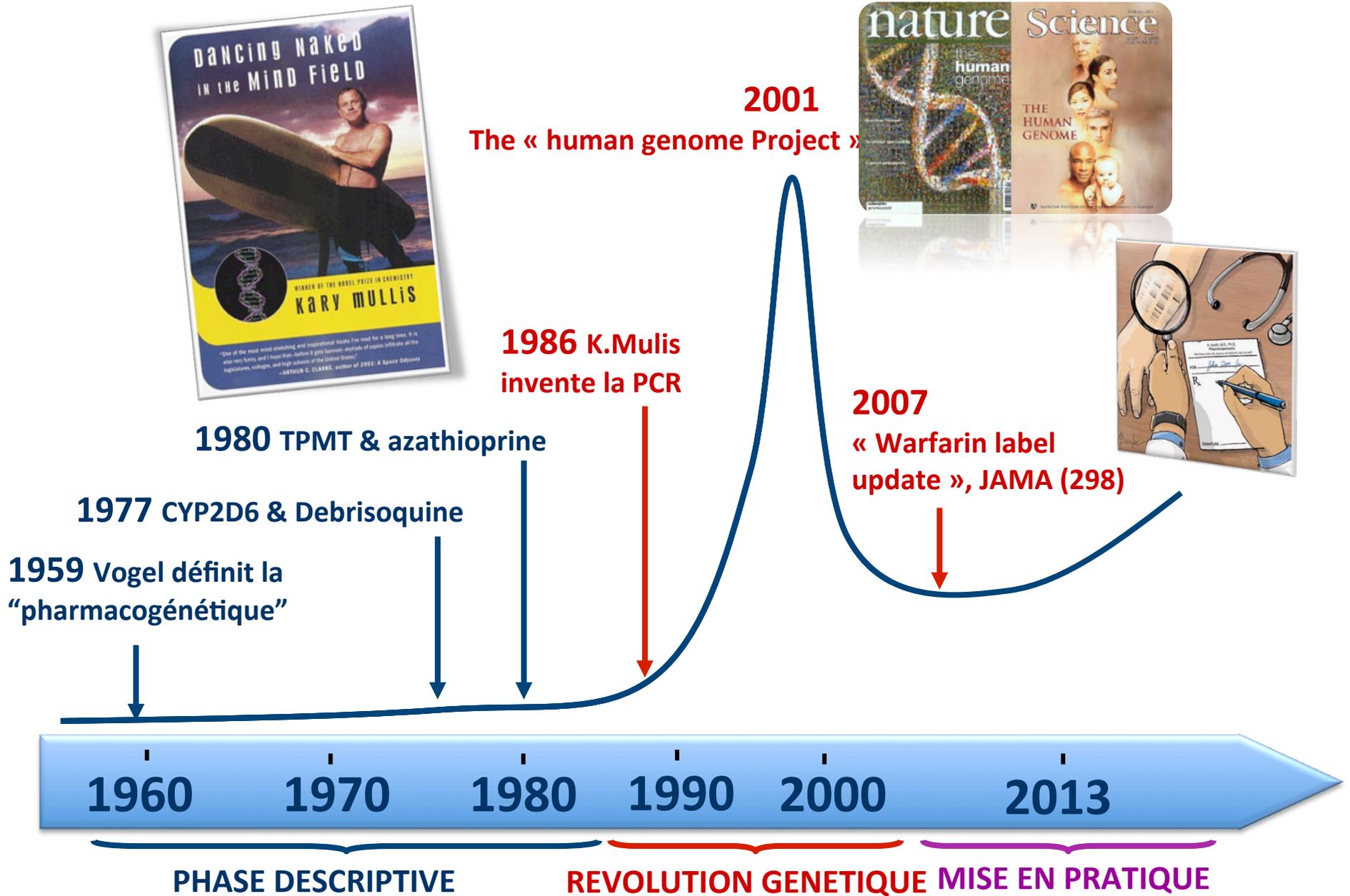
# Les débuts de la pharmacogénétique

- Plusieurs exemples vont suivre ...

|                         |   |                                      |
|-------------------------|---|--------------------------------------|
| Primaquine/hémolyse     | Déficit G6PD                            | <i>Science</i><br>124:484, 1956      |
| Isoniazide/neuropathies | Acétyleurs lents                        | <i>Am Rev Tuberc</i><br>70:266, 1954 |
| Suxamethonium/apnée     | cholinesterase<br>plasmatisque atypique | <i>Lancet</i><br>211: 576, 1956      |

- 1959, Friedrich Vogel définit le terme « pharmacogénétique = bases héréditaires de la variabilité des effets des M. »
- Discipline purement descriptive !  
(pas de connaissance des gènes et de leurs variations)

# Evolution de la pharmacogénétique





SEARCH

Search the FDA Archive

- Home
- Food
- Drugs
- Medical Devices
- Radiation-Emitting Products
- Vaccines, Blood & Biologics
- Animal & Veterinary
- Cosmetics
- Tobacco Products

## Drugs

Home > Drugs > Science & Research (Drugs) > Additional Research Areas



### Science & Research (Drugs)

#### Additional Research Areas

#### Genomics

[Overview of the Genomics Group](#)

[Presentations on Genomics](#)

[Publications on Genomics](#)

### Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labels may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure and clinical response variability
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes

The table below lists FDA-approved drugs with pharmacogenomic information in their labels. Some, but not all, of the labels include specific actions to be taken based on genetic information. Relevant sections of the label with such information are noted in the last column of the table. Biomarkers may include gene variants, functional deficiencies, expression changes, chromosomal abnormalities, and others. Microbial variants that influence sensitivity to anti-infectives are not included in the table. Please note that the table columns can be sorted.

Pharmacogenomic information can appear in different sections of the label. For more information on the relevance of information in various parts of the drug label (e.g. Indications and Usage, Dosage and Administration, Boxed Warning, etc.), please go to the relevant [labeling guidance](#). For information on the FDA's initiative to improve prescription drug labels, visit the [FDA/CDER Learn website](#).

### Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

| Drug                      | Therapeutic Area | Biomarker    | Label Sections  |
|---------------------------|------------------|--------------|---|
| Abacavir                  | Antivirals       | HLA-B*5701   | Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information                  |
| Ado-Trastuzumab Emtansine | Oncology         | ERBB2 (HER2) | Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies |

PGt

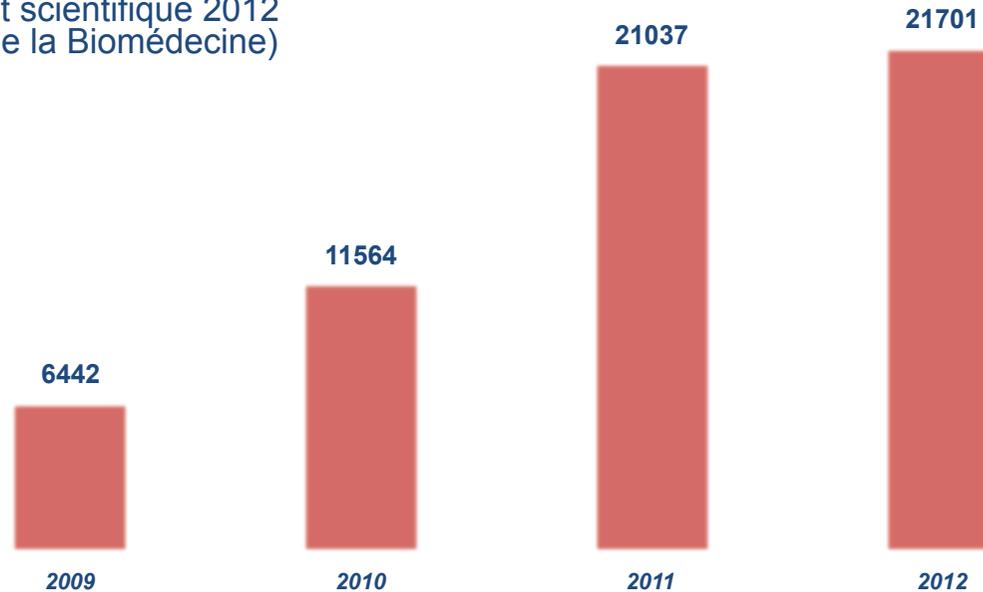
Oncologie Moléculaire

The table below lists FDA-approved drugs with pharmacogenomic information in their labels. §



# Evolution récente de l'activité de pharmacogénétique de routine en France

Rapport médical et scientifique 2012  
de l'Agence de la Biomédecine)

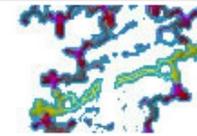


nombre d'analyses réalisées

# pharmacoGENETIQUE

- Recherche de variations de la séquence du génome
  - variations connues, répertoriées dans des bases de données publiques

dbSNP  
Short Genetic Variations



The screenshot displays the NCBI dbSNP search interface. At the top, the search bar contains 'rs12913832'. Below the search bar, the results are displayed in a list format. The first result is 'rs60078917 has merged into rs12913832 [Homo sapiens]'. The second result is 'rs12913832 [Homo sapiens]'. Each result includes a sequence viewer showing the DNA sequence 'CGAGGCCAGTTTCATTTGAGCATTAA[A/G]TGTCAAGTTCTGCACGCTATCATCA' and various annotations such as MAF/MinorAlleleCount, HGVS Names, and ID. On the right side, there are sections for 'Filter your results', 'Find related data', 'Search details', and 'Recent activity'. The 'Filter your results' section shows 'All (2)' selected. The 'Find related data' section has a 'Database' dropdown menu. The 'Search details' section shows the search query 'rs12913832[All Fields]'. The 'Recent activity' section shows a search for 'rs12913832 (2)'.

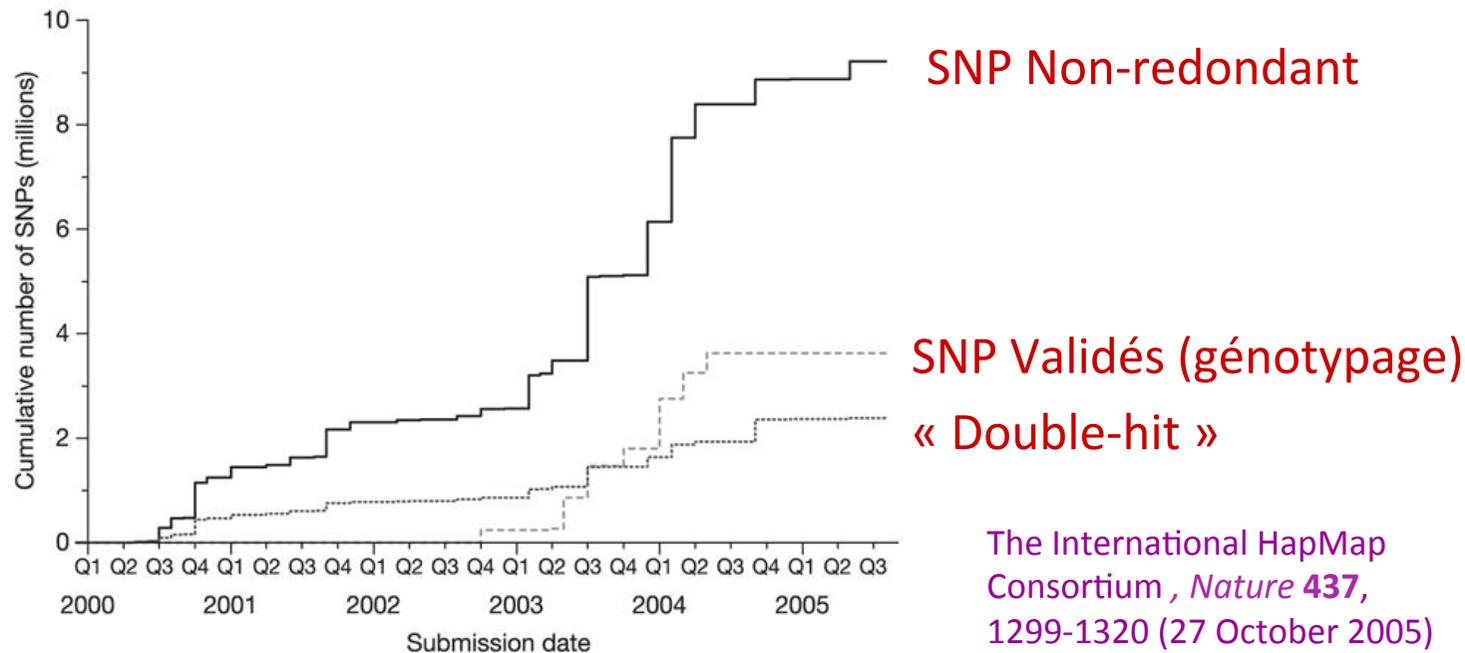
# Les variations du génome

- **Mutations (pathogènes)**
  - Rares (présentes chez  $\ll 1\%$  des individus)
  - Forte pénétrance
  - Associées à la pathologie et utiles au diagnostic
  - Conséquences thérapeutiques
- **Polymorphismes (variations neutres)**
  - Présentes chez  $> 1\%$  des individus
  - Non pathogènes (caractéristiques individuelles)
  - Cartographie du génome
  - Dans certains cas :  
**susceptibilité aux médicaments !**



# Single Nucleotide Polymorphisms

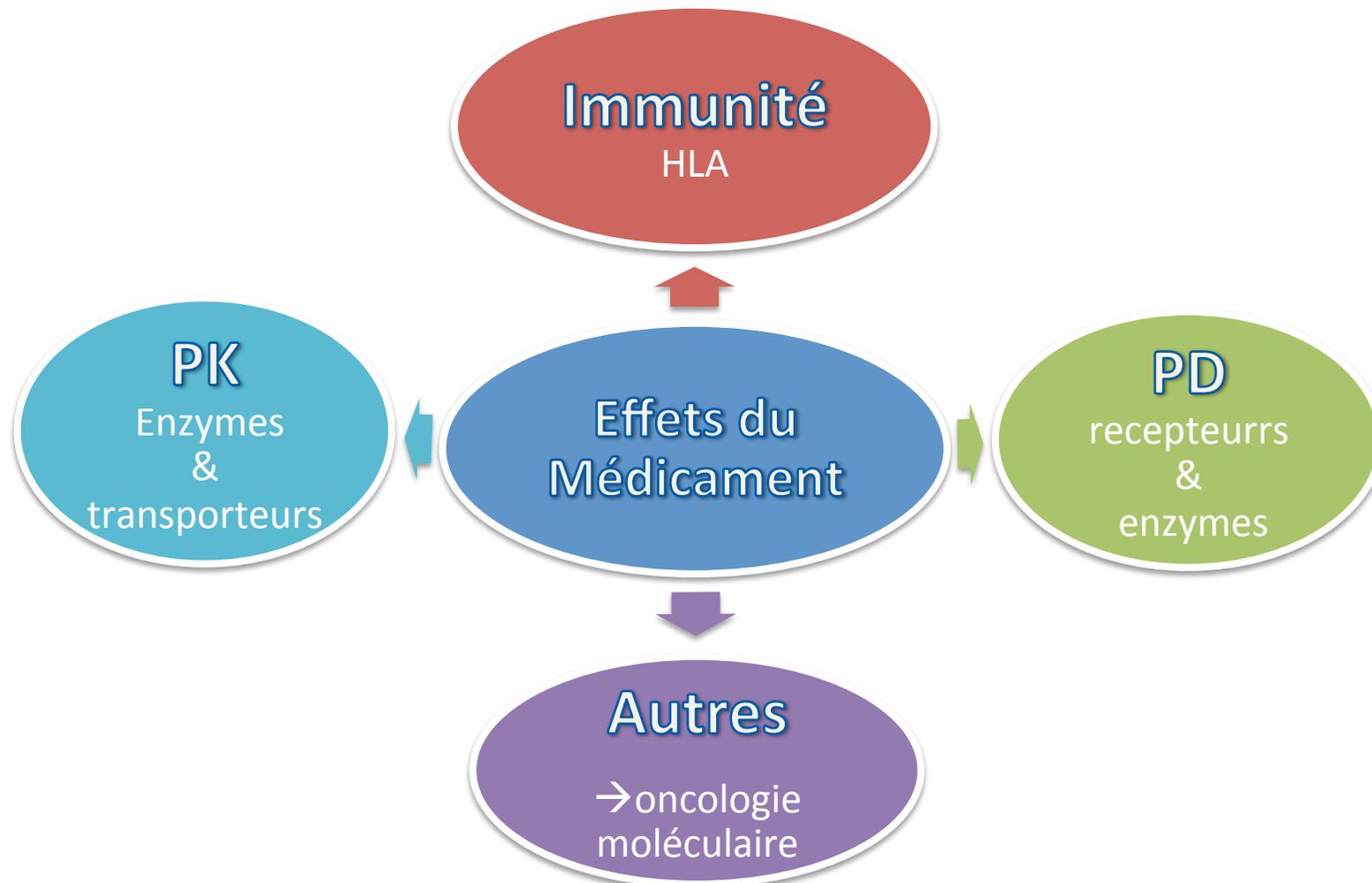
- SNP (« SNIp ») : différences concernant un base unique de la séquence du génome
- Très fréquent (1 SNP pour 100 à 1000 bases)



- La plupart n'ont pas de conséquence sur les protéines

# PHARMACOGÉNÉTIQUE

- Gènes d'intérêt (« pharmacogènes »)



# Enzymes de biotransformation des M.

- 59% des médicaments à l'origine d'effets indésirables sont métabolisés par des **enzymes polymorphes** (versus 7-22% des autres médicaments sélectionnés au hasard)

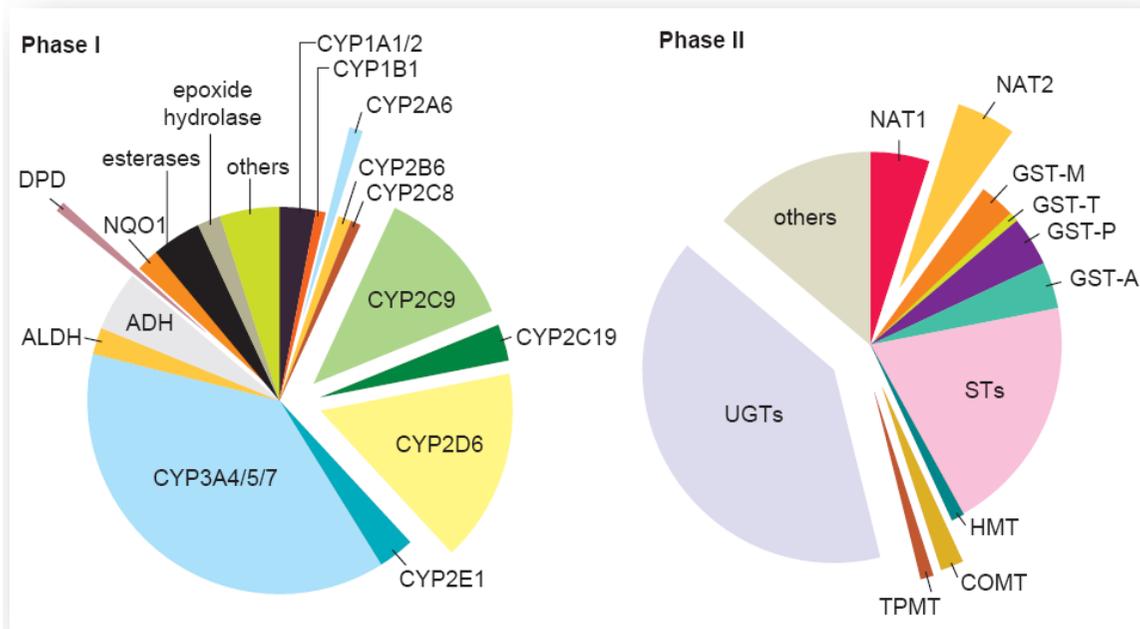
## Exemples d'enzymes polymorphes

### Phase I

Cytochromes P450  
Monoamine oxidase  
Alcohol dehydrogenase  
Aldehyde dehydrogenase  
Dopamine B-hydroxylase

### Phase II

N-acetyltransferases (NAT1 et 2)  
Thiopurine methyltransferase (TPMT)  
Sulfotransferase (Sult1A1)  
UDP-glucuronosyltransferases (UGT)



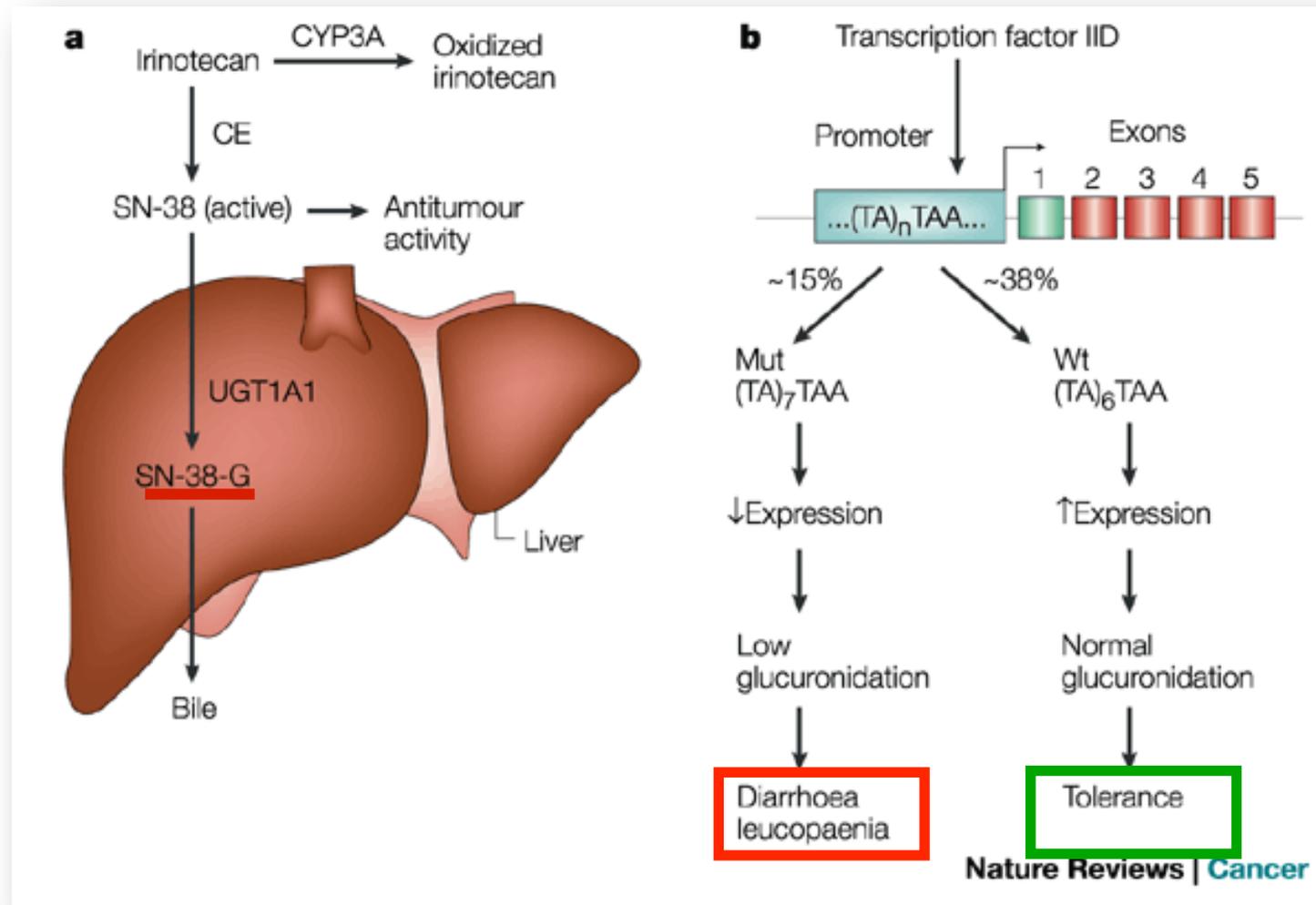
*Huang SM, et col. Toxicology Mechanisms and Methods. 2006;(16) 89-99. ;  
Evans et Relling. Science 1999 286(5439):487-91*

## Exemple d'application de routine

- Déficit de glucuronoconjugaison (UGT1A1) (Syndrome de « Gilbert ») et Irinotécan



# Elimination de l'irinotécan et pharmacogénétique



Relling & Dervieux *Nature Reviews Cancer* 1, 99-108 (November 2001)

# UGT1A1\*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Dose Matters

Janelle M. Hoskins, Richard M. Goldberg, Pingping Qu, Joseph G. Ibrahim, Howard L. McLeod

J Natl Cancer Inst 2007;99:1290–5

- Allèle *UGT1A1*\*28 associé à un risque de neutropénie majeure seulement pour les doses > à 150 mg/m<sup>2</sup>

## Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

*Giuseppe Toffoli, Erika Cecchin, Giampiero Gasparini, Mario D'Andrea, Giuseppe Azzarello, Umberto Basso, Enrico Mini, Sergio Pessa, Elena De Mattia, Giovanni Lo Re, Angela Buonadonna, Stefania Nobili, Paolo De Paoli, and Federico Innocenti*

*J Clin Oncol 2010*

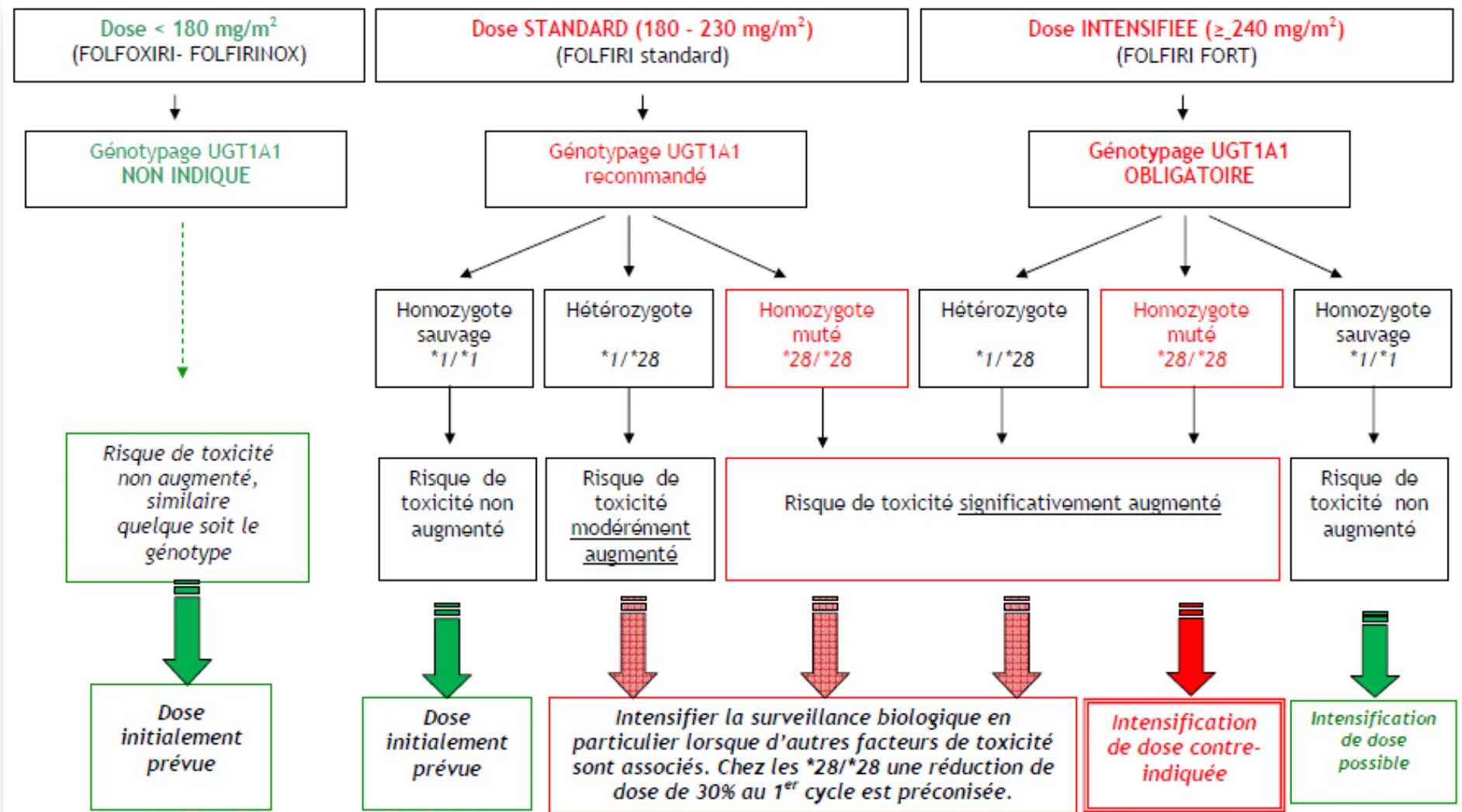
- Réévaluation de la DMT d'irinotecan du FOLFIRI en fonction du génotype :

➤ UGT1A1 \*1/\*1: 370 mg/m<sup>2</sup>

➤ UGT1A1 \*1/\*28: 310 mg/m<sup>2</sup>

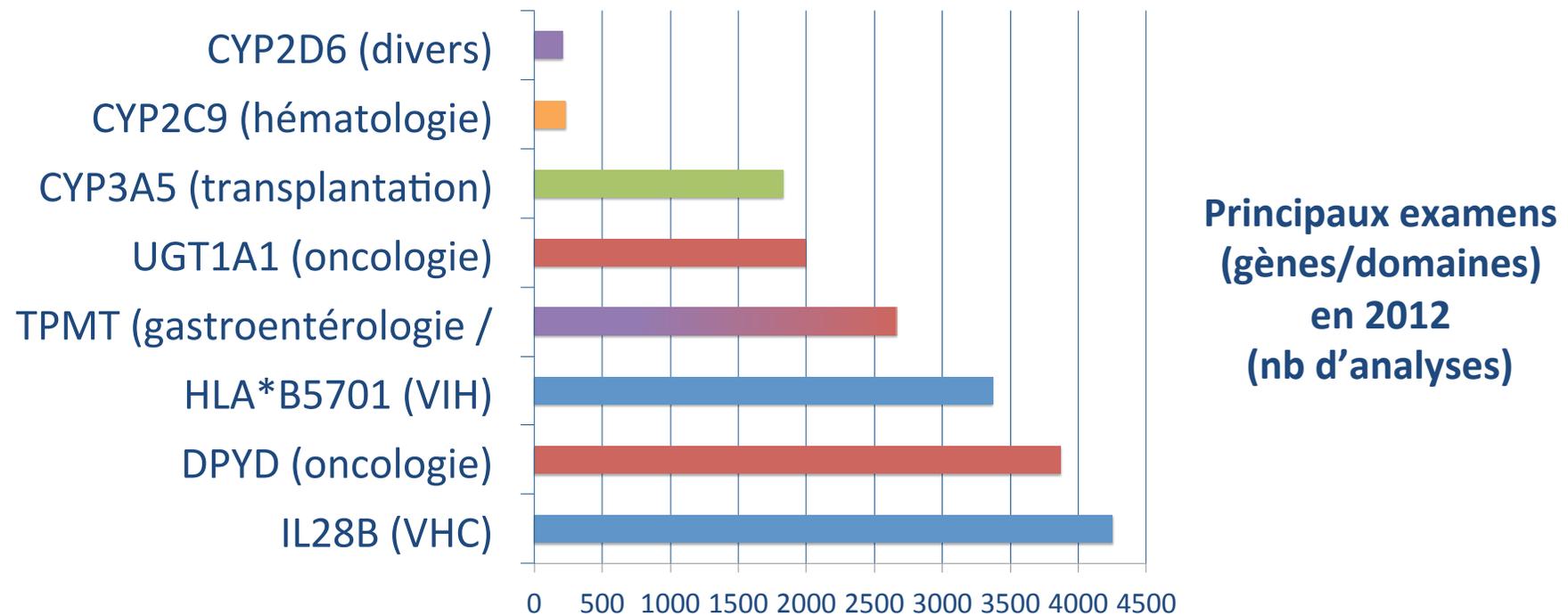
**au lieu de 180 mg/m<sup>2</sup>**

# Arbre décisionnel proposé par le RNPGx et le GPCO



# La pharmacogénétique au sein des laboratoires médicaux

- Selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine, en 2012, **44 laboratoires** proposaient une activité de pharmacogénétique en France
- 114 examens (génotype/indication) disponibles



# Pharmacogénétique en pratique

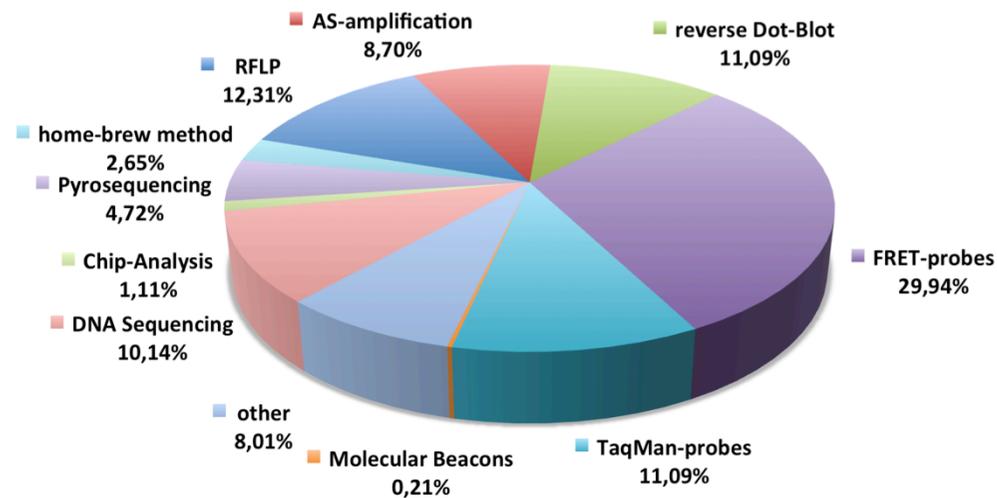
- **Matrices les plus courantes**

- Leucocytes du sang périphérique (attention à l'anticoagulant)
- Ecouvillon buccal, salive (cellules épithéliales +/- leucocytes)
- Sang séché sur buvard
- (Biopsies en oncologie moléculaire)



# Les techniques utilisées

- Méthodes conventionnelles de génotypage à partir d'ADN génomique



*Données du programme ECAT 2013 FV1 (biologie moléculaire) (<http://www.dgkl-rfb.de>)*

*NB. Pharmacogénétique + hématologie + oncologie moléculaire)*

- PCR temps réel particulièrement adapté au délai de rendu de résultat nécessaire et aux variations recherchés (variations ponctuelles ciblées)

# Conclusion

- Discipline de **biologie moléculaire et de pharmacologie clinique** aujourd'hui bien implantée dans les laboratoires des **centres hospitaliers** (Pharmacologie, Biochimie-génétique moléculaire) ou de **lutte contre le cancer**
- Structuration en réseau (RNPGx), adossée à l'ANPGM, l'Agence de la Biomédecine et Orphanet



orphanet Langues : FR EN ES DE IT PT NL

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins *Les maladies rares sont rares, mais les malades nombreux* Accueil Aide Nous contacter

Inserm

Maladies rares Médicaments orphelins Centres experts Tests diagnostiques Recherche et essais cliniques Associations Professionnels et institutions Autres informations

Recherche Rechercher par signe Classifications Gènes Encyclopédie pour tout public Encyclopédie pour professionnels Orphanet Urgences

Accueil » Maladies rares » Recherche Sélectionner une langue Imprimer Fourni par Google Traduire

RECHERCHE SIMPLE

UGT1A1 (\*) Champ obligatoire

Nom de maladie → OK

Nom de gène

OMIM

CIM-10

Numéro Orphanet

AUTRE(S) OPTION(S)

> Liste alphabétique

:: 8 terme(s) correspondant(s)

[Jaunisse hyperbillrubinémique néonatale transitoire](#)

[Susceptibilité aux effets indésirables graves de l'irinotécan](#)

[Susceptibilité à l'ictère dans le traitement par le raltegravir](#)

[Syndrome de Crigler-Najjar type 1](#)

[Syndrome de Crigler-Najjar type 2](#)

[Syndrome de Gilbert](#)

[Toxicité de l'irinotécan](#)

[Toxicité du raltegravir](#)