

Unité de Recherche
"Génétique Cardiovasculaire"

Profil génétique et thérapeutique personnalisée

Prof. Gérard Siest

Académie Lorraine des Sciences

15 octobre 2009

Nancy-Université
 Université
Henri Poincaré



La thérapie personnalisée vise à :

- adapter à chaque individu la bonne dose d'un médicament actif;
- éviter d'avoir des sous-dosages et à l'inverse des surdosages et des toxicités parfois graves;
- mieux contrôler les interactions médicamenteuses.



La pharmacogénétique est l'étude de la variabilité de la réponse des médicaments due à l'hérédité.

La pharmacogénomique est l'étude de la variabilité individuelle de la réponse des gènes à l'effet des médicaments.



Pharmacogénétique Pharmacogénomique

Ces deux termes sont souvent confondus.

Pharmacogénétique est le terme le plus ancien, souvent lié au métabolisme des médicaments.

Pharmacogénomique est liée au progrès des connaissances sur le génome humain et souvent liée à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.



Les grandes étapes en génétique humaine

Après Darwin, la découverte de la génétique avec Mendel et la découverte de l'ADN et la transmission du caractère génétique chez le pneumocoque par Avery :

1953 Découverte de la double hélice (James Watson, Francis Crick...)

1975 Séquençage de l'ADN (Frederick Sanger)

1980

1988 Décision d'attaquer la cartographie du génome humain

1990 USA > 5 milliards de Dollars (J. Watson, F. Collins)

Grande Bretagne

Italie

HUGO France (D. Cohen, J. Weissenbach)

Canada


Japon

1990 Craig Venter (ABI séquençage) → EST

1991 étiquette de séquences exprimées

2001 - Publication simultanée dans *Nature* et *Science* des articles de 2 équipes concurrentes F. Collins et C. Venter

- Conférence de presse Bill Clinton et Tony Blair



« Today we are learning the language in which God created life. It will revolutionize the diagnosis, prevention and treatment of most, if not all human diseases. »

- William J. Clinton, President, United States, June 26, 2000



Les travaux français en génétique humaine

- 1984 CEPH Jean Dausset
- 1988 Cartographie physique – Daniel Cohen en collaboration avec l'AFM
- 1989 AFM - Téléthon > Genethon
- 1990 Jean Weissenbach – microsattellites
- 1992 Publication dans *Nature* et conférence de presse
- 1993 Daniel Cohen – Cartographie physique quasi complète
- 1993 Passage de Craig Venter à Evry au Genethon

Fin du soutien de l'AFM et du Téléthon et pas de soutien du gouvernement



Daniel Cohen

C.E.P.H.



Jean Weissenbach

Genoscope

Frédéric Dardel et Renaud Leblond

MAIN BASSE

SUR LE

GÉNOME



Document

Anne Carrière



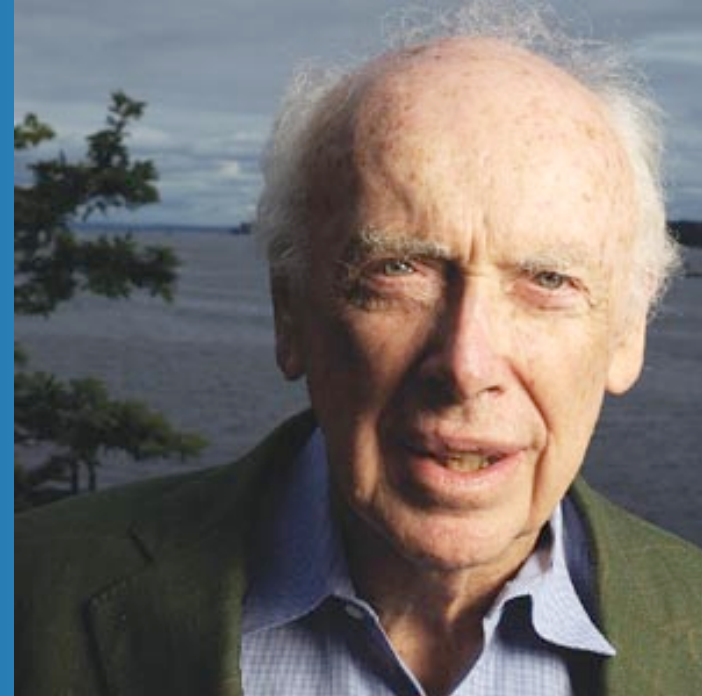


Craig Venter

J. Craig Venter Institute

CYP 2D6 fonctionnel

<http://huref.jcvi.org/>



James Watson

Prix Nobel de Médecine 1962

CYP 2D6 muté peu actif

www.jimwatsonsequence.cshl.edu



➤ Coût de séquençage d'un ADN personnel

Craig Venter ou James Watson

300.000 USD

➤ Coût actuel de séquençage (Illumina)

avec interprétation

48.000 USD

➤ Coût espéré...

1000 USD?

Ne pas confondre avec screening par puce ADN



Instruments de génotypage complet du génome en 2009

Roche – 454

ABI/Solid

Illumina Solexa

Helicos



Jeudi 8 janvier 2009

Tests génétiques : gare aux arnaques

*La multiplication des tests proposés
sur internet interpelle les spécialistes.*

L'Est Républicain, 8 janvier 2009



Direct to consumer testing Profil génétique individuel sur internet

- Est-ce utile pour la santé ?
- Danger en court-circuitant les professionnels de santé, médecins, biologistes
- Qualité et standardisation
- Interprétation complexe et difficile
- Compétition avec laboratoires hospitaliers et privés
- Conséquences
 - Changement de comportement
 - Anxiété



"ACCORDING TO YOUR GENOME PROFILE, YOU SHOULD BE DOING A LITTLE BETTER."



Pharmacogénomique

Vers une thérapie personnalisée

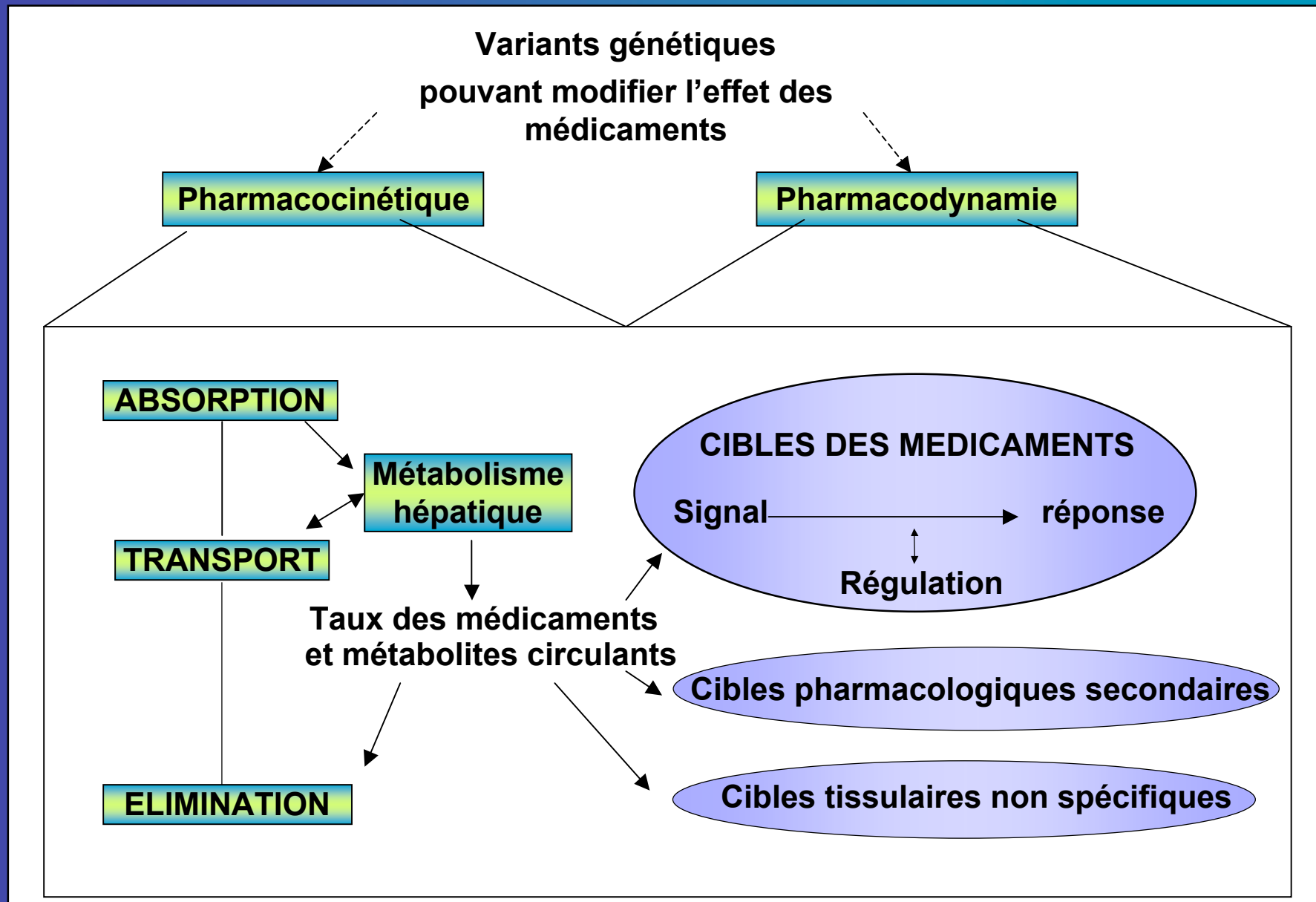
- Certains patients méritent d'être génotypés avant l'administration d'un médicament.
- Allons-nous vers un génome scan complet pour chacun ?
- La pharmacogénétique avait démarré bien avant sur la base du phénotypage puis du génotypage d'une ou de quelques mutations.



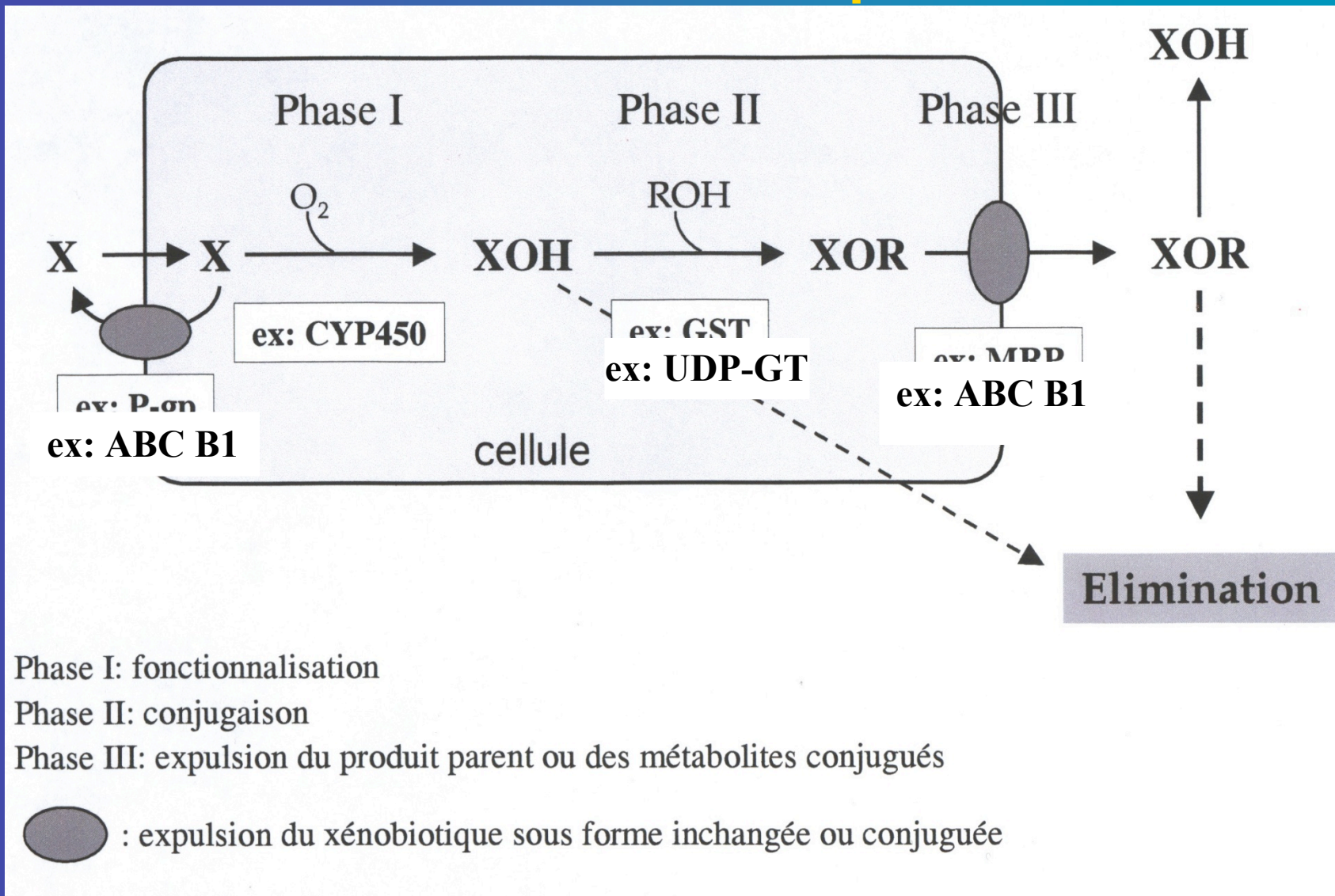
DU: Quelques exemples de médicaments importants nécessitant un profil génétique

- Warfarin – CYP 2C9
- Clopidogrel – CYP 2C19
- Abacavir – HLA-27
- Irinotecan – UDPGT 1A
- Psychotropes – CYP 2D6

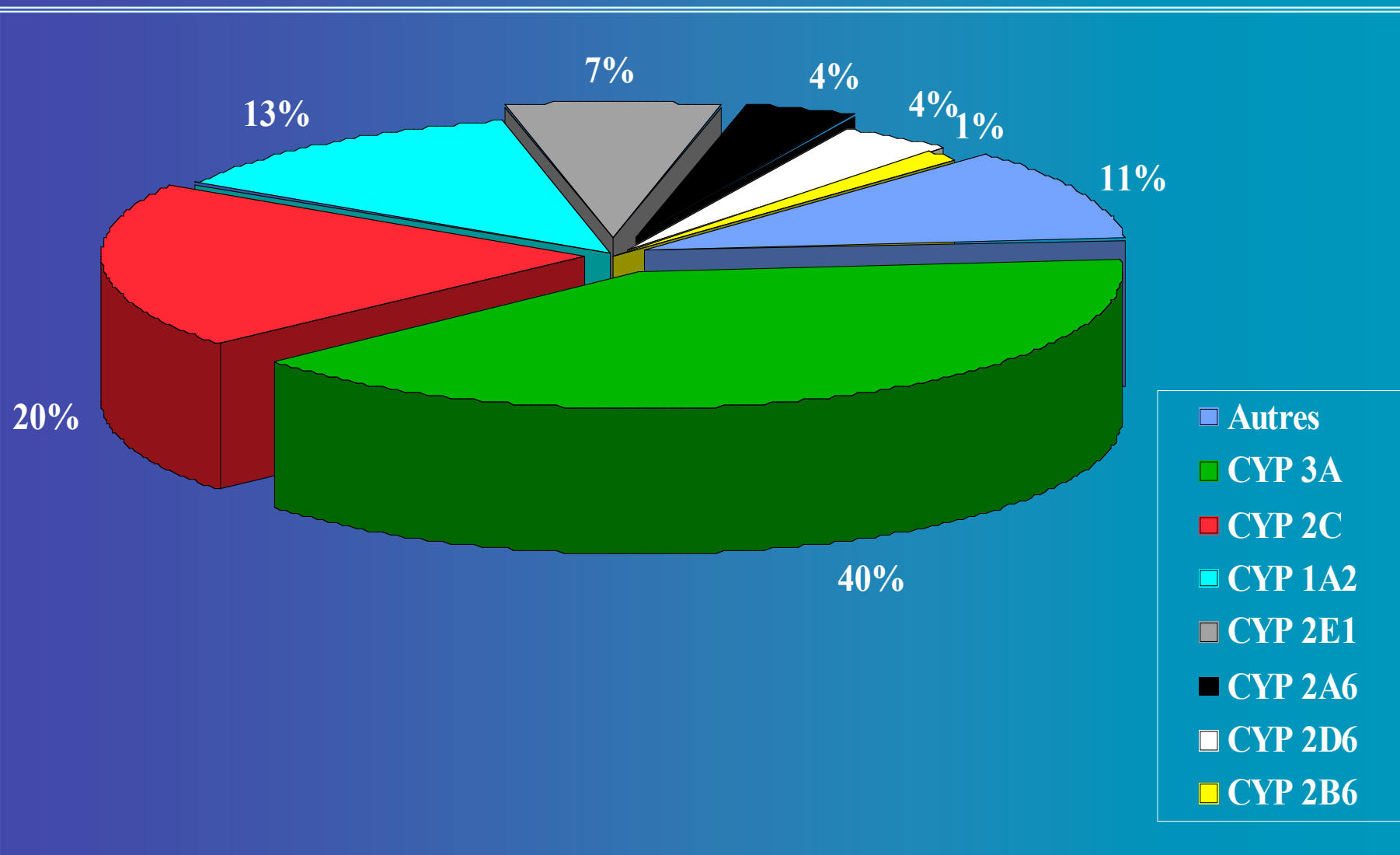
Pharmacocinétique et pharmacodynamie sont toutes deux sensibles aux variations d'origine génétique



Les 3 phases du métabolisme d'un médicament ou d'un xénobiotique



Contribution relative des différentes familles de cytochromes P 450 au niveau hépatique



Drugs Metabolized Through the CYP2D6 Pathway

Alprenolol

Amiodarone

Amphetamine

Aprindine

Bisoprolol

Budesonide

Bufuralol

Bupranolol

Captopril

Carvedilol

Cinnarizine

Clonidine

Debrisoquine

Dexfenfluramine

Dextrometorphan

Diltiazem

Encainide

Ethinylestradiol

Fenfluramine

Flecainide

Flunarizine

Guanoxan

Indapamide

Labetalol

Lidocaine

Metoprolol

Mexiletine

N propylajmaline

Nicotine

Nicardipine

Nifedipine

Nimodipine

Nitrendipine

Perhexiline †

Phenformin †

Pindolol

Procainamide

Propafenone

Propranolol

Sparteine

Timolol

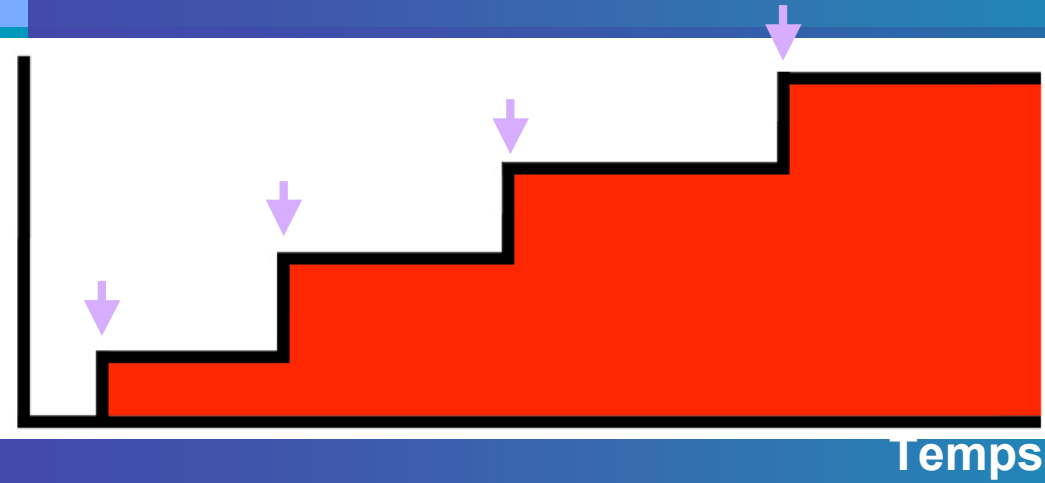
Functional consequences of the CYP2D6 gene mutations (2)

| Allele | Nucleotide change | Effect | Predicted enzyme activity |
|--------|---|---|---------------------------|
| *15 | T138ins | Frameshift | None |
| *17 | C1023T , G1661C, C2850T, G4180C | T107I ; R296C; S486T | Reduced |
| *19 | G1661C, 2539-2542delAACT , C2850T, G4180C | Frameshift | None |
| *20 | G1661C, 1973insG , C1978T, T1979C, C2850T, G4180C | Frameshift | None |
| *25 | C3198G | R343G | Unknown |
| *26 | T3277C | I369T | Unknown |
| *29 | G1659A , G1661C, C2850T, G3183A , G4180C | V136M ; R296C; V338M ; S486T | Reduced |
| *30 | G1661C, 1855-1863ins(TTTCGCCCC) repeat , C2850T, G4180C | 174_175insFRP ; R296C; S486T | Unknown |
| *31 | G1661C, C2850T, G4042A , G4180C | R296C; R440H ; S486T | Unknown |
| *35 | C-1584G, G31A , G1661C, C2850T, G4180C | V11M ; R296C; S486T | Normal |
| *36 | C100T , C1039T, G1661C, G4180C, gene conversion to CYP2D7 in exon 9 | P34S ; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T | Reduced |
| *40 | C1023T , G1661C, 1863ins(TTT CGC CCC)2 ; C2850T, G4180C | T107I ; 174_175ins(FRP)2 ; R296C; S486T | None |
| *41 | C-1584G , G1661C, C2850T , G4180C | R296C ; S486T | Reduced |

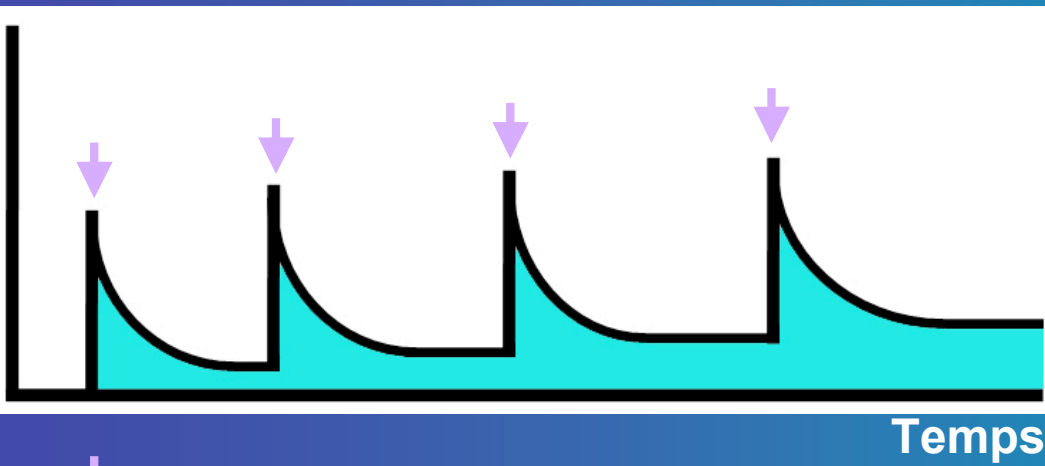
CYP 2D6 gene duplications

| Allele | Nucleotide change | Effect | Predicted enzyme activity |
|--------|--|--------|---------------------------|
| *1XN | Duplicated active *1 genes (n is not determined-range 2-13) | | Increased |
| *4XN | Duplicated inactive *4 genes (n is not determined) | | None |
| *10XN | Duplicated partially active *10 genes (n is not determined) | | Reduced |
| *17XN | Duplicated partially active *17 genes (n is not determined) | | Reduced |
| *35XN | Duplicated active *35 genes (n is not determined) | | Increased |
| *41XN | Duplicated partially active *41 genes (n is not determined) | | Reduced |

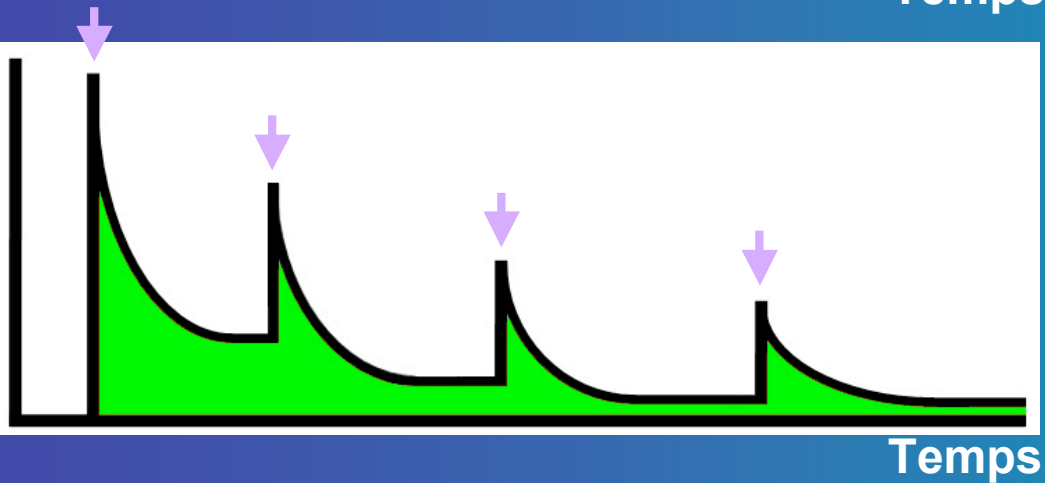
Niveau plasmatique du médicament



Métaboliseur lent



Métaboliseur rapide



Métaboliseur ultra-rapide

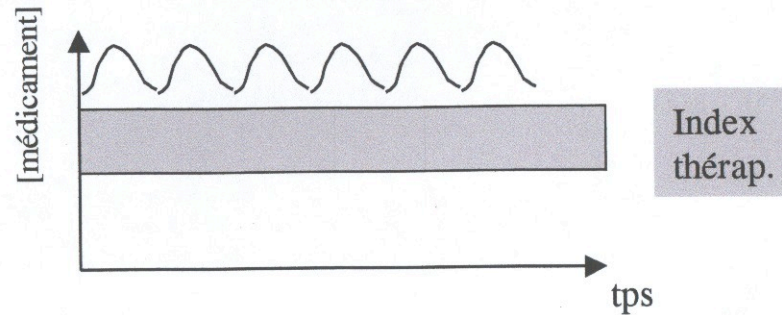
Pharmacogénétique, toxicité et inefficacité

Phénotype

Effet sur [médicament]

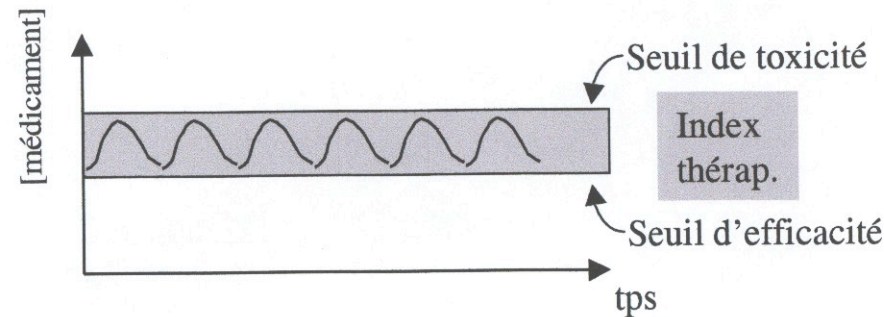
Conséquence clinique

métaboliseur
faible



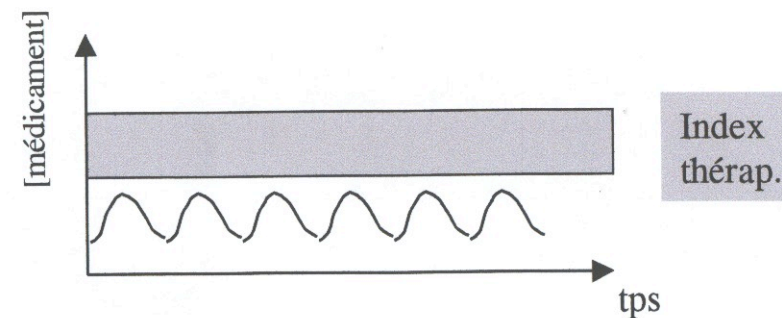
- toxicité
- effets adverses

métaboliseur
efficace



- efficacité
thérapeutique

métaboliseur
ultrarapide

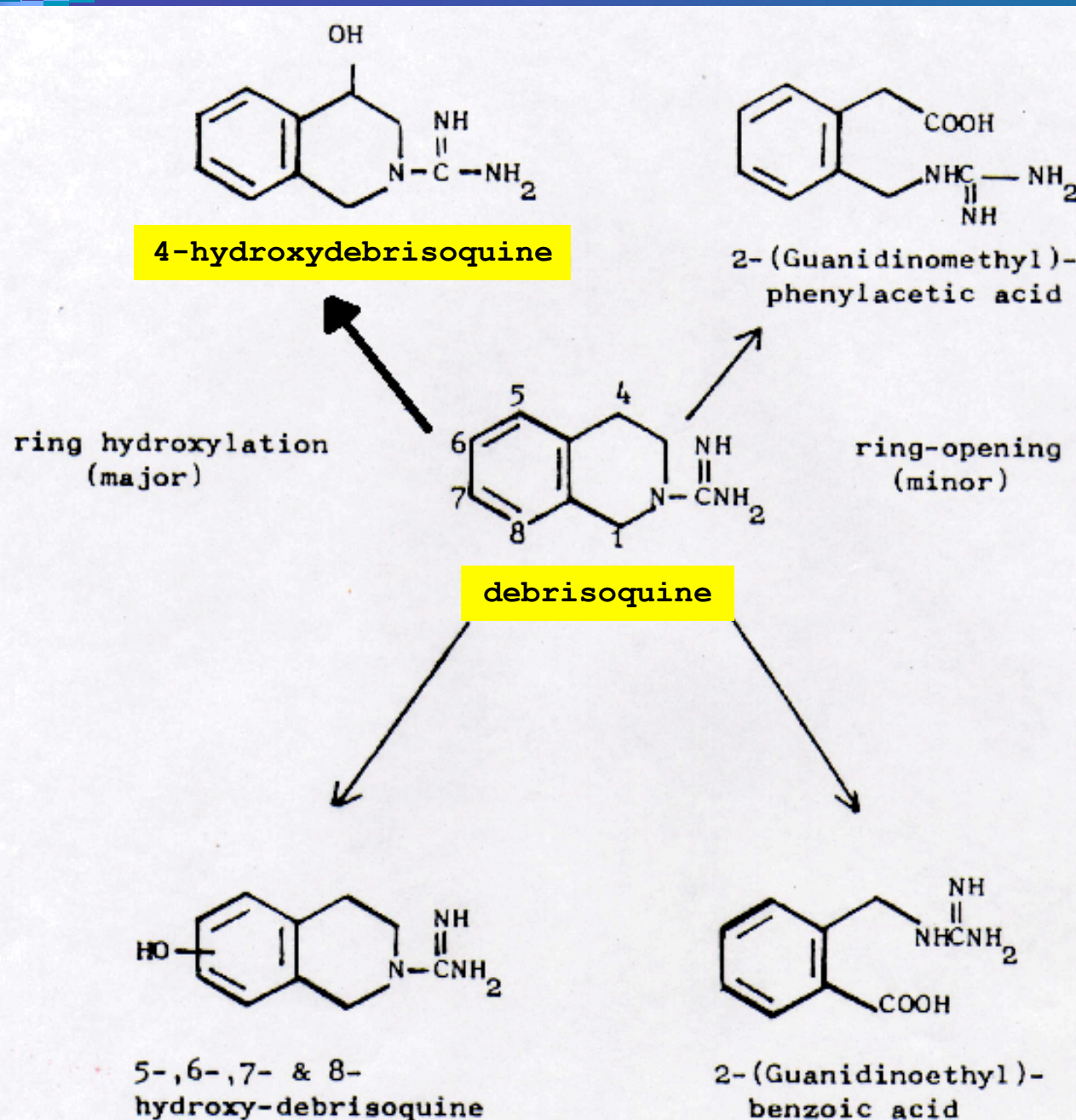


- inefficacité
thérapeutique

Le test à la débrisoquine

La **DEBRISOQUINE** est transformée dans le foie en **4-hydroxydébrisoquine** par CYP2D6. Ces deux composés sont ensuite éliminés dans l'urine.

La mesure des concentrations de ces deux composés permet de calculer un rapport métabolique et de classer les sujets en métaboliseurs faibles, efficaces et ultrarapides.



2C19

| Allèle | Changement de nucléotide | Activité prédite de l'enzyme |
|--------|--------------------------|------------------------------|
| *1 | Aucune | Normale |
| *2 | G681A | Aucune |
| *3 | G636A | Aucune |

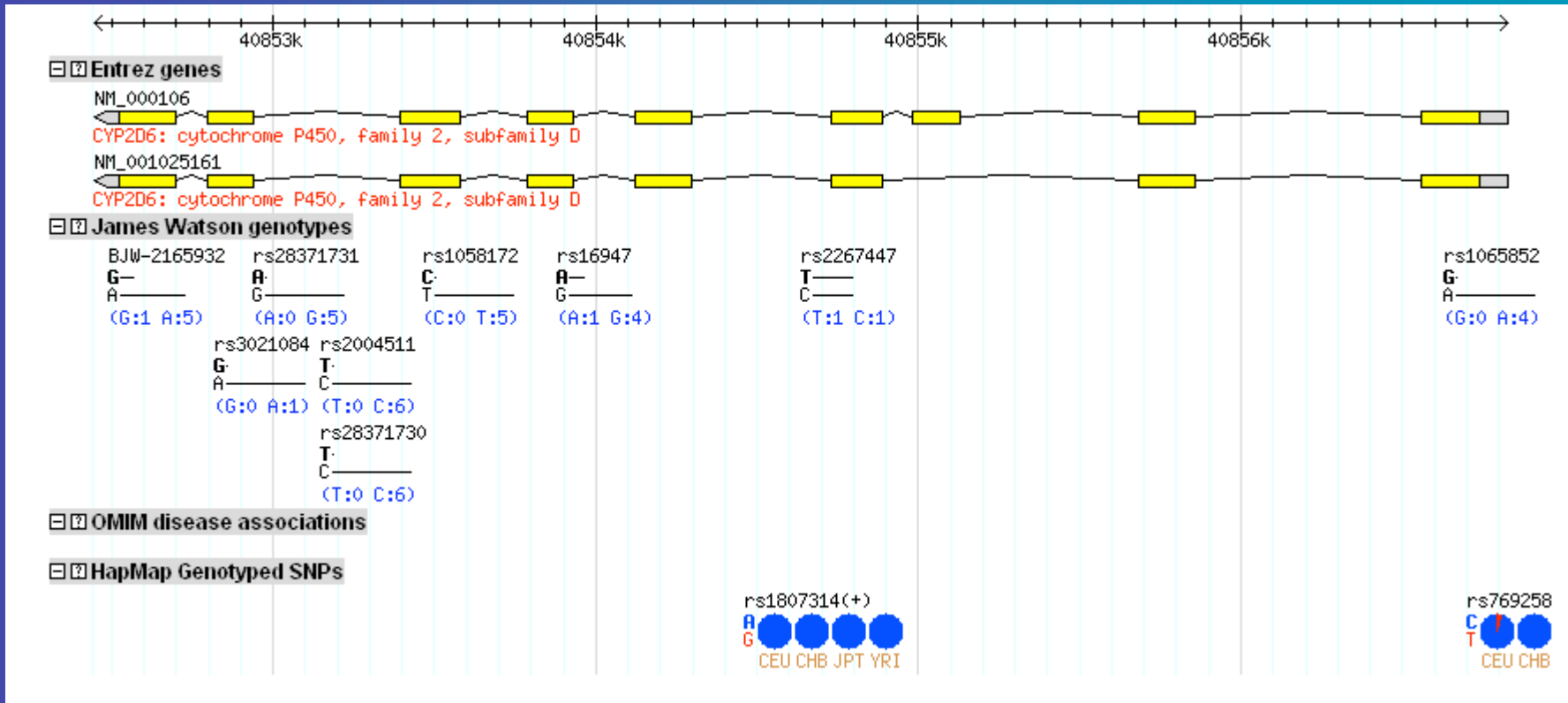
2D6

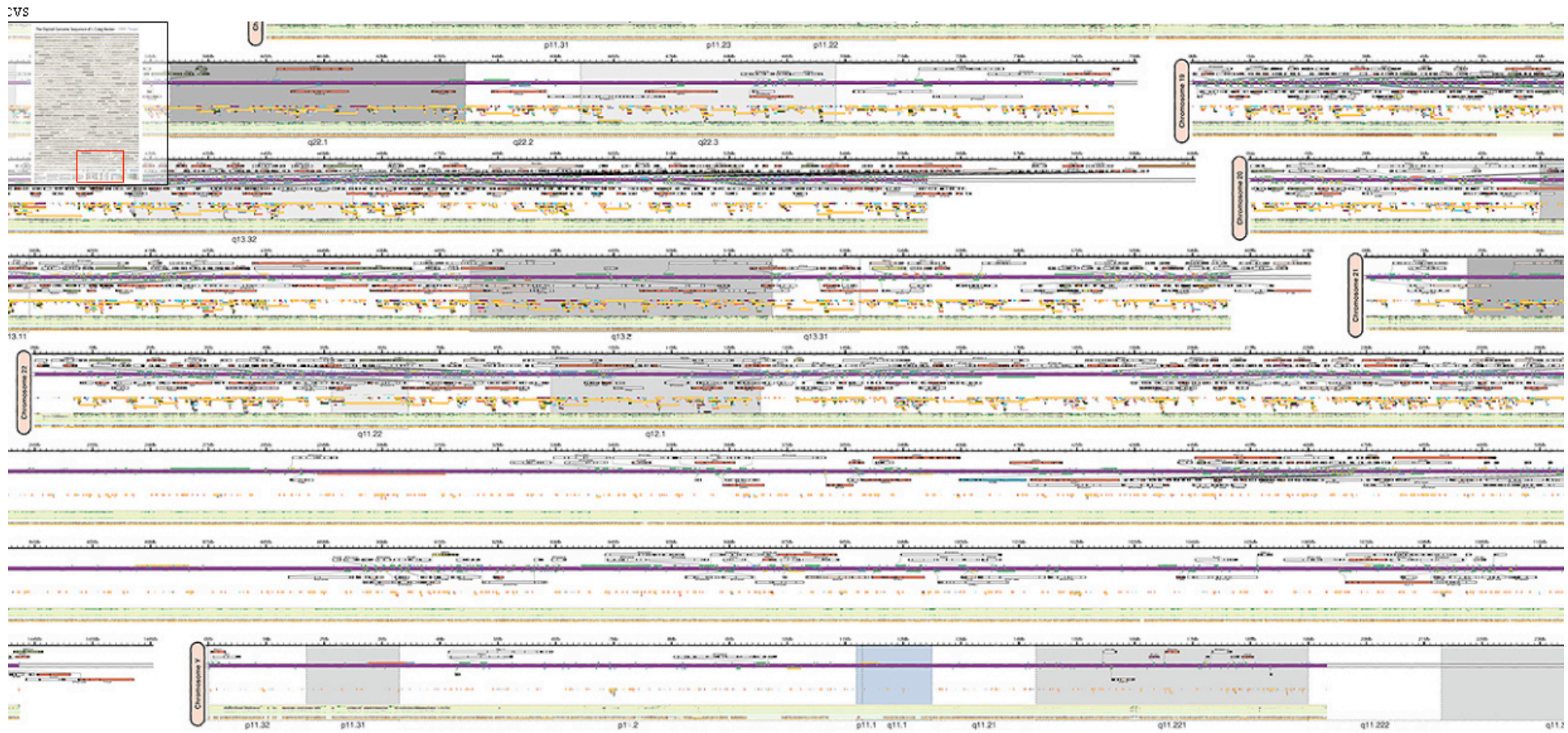
| Allèle | Changement de nucléotide | Activité prédite de l'enzyme |
|---------|--|------------------------------|
| *1 | Aucune | Normale |
| *2ABD | -1584G , C1039T, G1661C, C2850T , G4180C | Normale |
| *3 | 2549A del | Aucune |
| *4ABDJK | C100T, C1039T, G1661C, G1846A , C2850T, G4180C | Aucune |
| *5 | Gène CYP2D6 entièrement effacé | Aucune |
| *6ABC | 1707T del , G1976A, G4180C | Aucune |
| *7 | A2935C | Aucune |
| *8 | G1661C, G1758T , C2850T, G4180C | Aucune |
| *9 | 2613-2615delAGA | Réduite |
| *10AB | C100T , C1039T, G1661C, G4180C | Réduite |
| *11 | G883C , G1661C, C2850T, G4180C | Aucune |
| *14A | C100T, G1758A , C2850T, G4180C | Aucune |
| *14B | G1661C, G1758A , C2850T, G4180C | Inconnu |
| *15 | T138ins | Aucune |
| *17 | C1023T , G1661C, C2850T , G4180C | Réduite |
| *19 | G1661C, 2539-2542delAACT , C2850T, G4180C | Aucune |
| *20 | G1661C, 1973insG , C1978T, T1979C, C2850T, G4180C | Aucune |
| *25 | C3198G | Inconnu |
| *26 | T3277C | Inconnu |
| *29 | G1659A , G1661C, C2850T, G3183A , G4180C | Réduite |
| *30 | G1661C, 1855-1863 ins(TTTCGCCCC) répétition , C2850T, G4180C | Inconnu |
| *31 | G1661C, C2850T, G4042A , G4180C | Inconnu |
| *35 | -1584C, G31A , G1661C, C2850T, G4180C | Normale |
| *36 | C100T, C1039T, G1661C, G4180C, conversion du gène en CYP2D7 en exon 9 | Réduite |
| *40 | C1023T , G1661C, 1863insTTT CGC CCC 2; C2850T, G4180C | Aucune |
| *41 | -1584C , G1661C, C2850T , G4180C | Réduite |
| *1XN | gènes *1 actifs en double (n n'est pas déterminé - gamme 2-13) | Augmentée |
| *2XN | gènes *2 actifs en double (n n'est pas déterminé - gamme 2-13) | Augmentée |
| *3XN | gènes *3 actifs en double (n n'est pas déterminé) | Aucune |
| *10XN | gènes *10 partiellement actifs en double (n n'est pas déterminé) | Réduite |
| *17XN | gènes *17 partiellement actifs en double (n n'est pas déterminé) | Réduite |
| *35XN | gènes *35 actifs en double (n n'est pas déterminé) | Augmentée |
| *41XN | gènes *41 partiellement actifs en double (n n'est pas déterminé) | Réduite |

29 mutations, 7 duplications
33 allèles



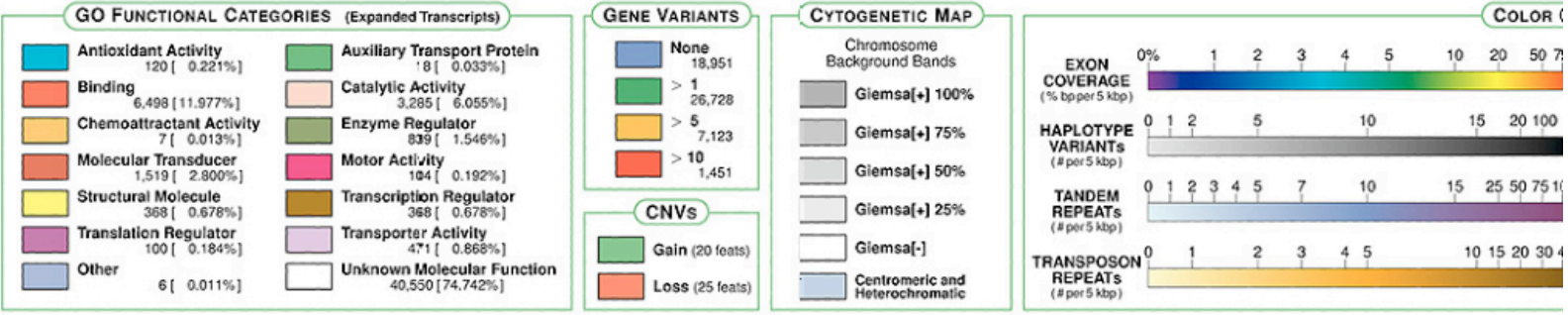
James Watson



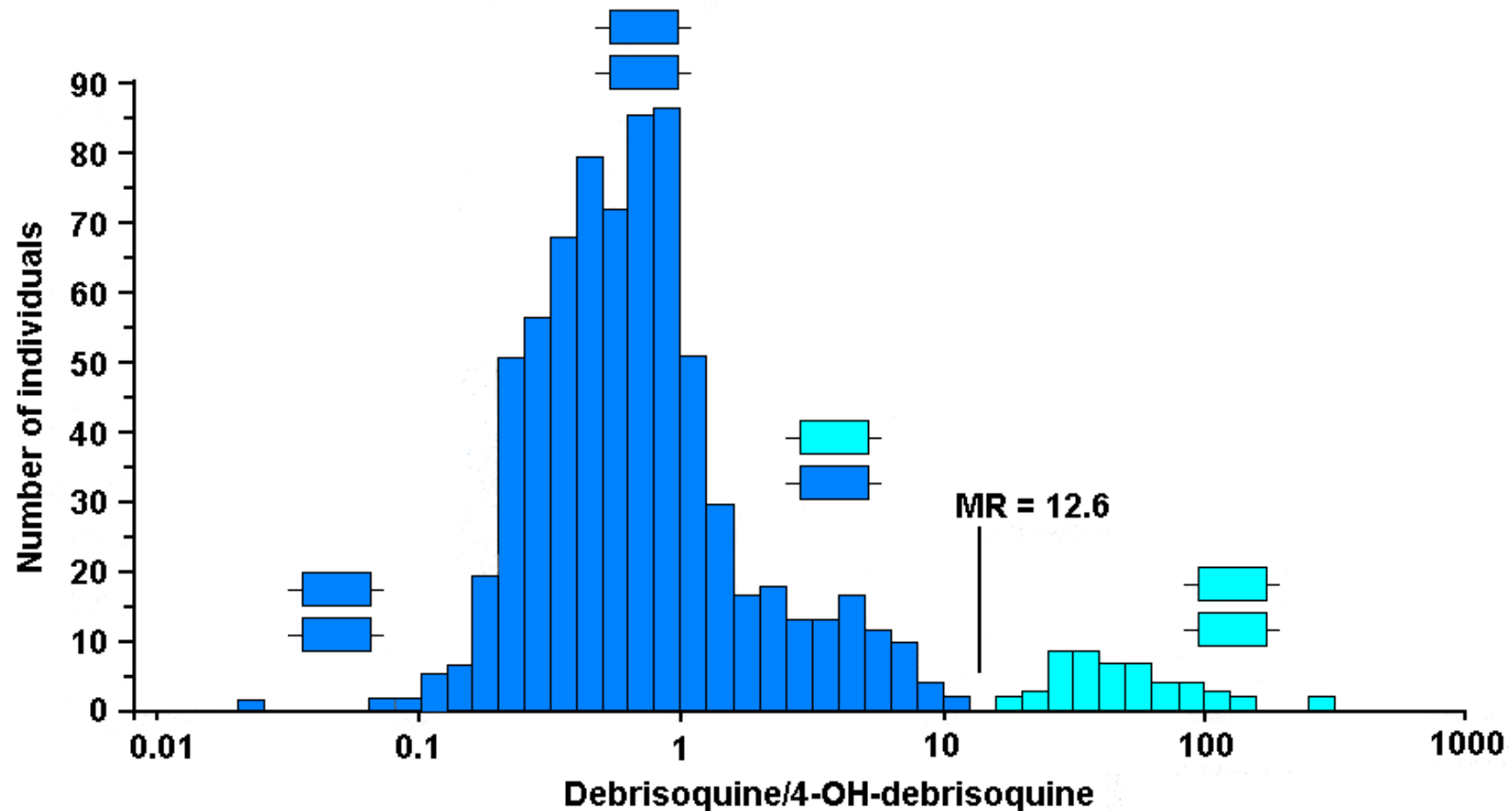


the variation features defined for all the
y scale gradient.

display count densities for homozygous
nucleotide (MNPs), insertion/deletion
is of variation. The last two gradients
n repeats and transposon repeats respec-
tively produced using a 5 kb sliding window.
[2ps"]
fftools/GFF2PS.html), a genome annota-
ture Formatted records
/formats/GFF) to a PostScript output
s 16,743 (2000).



Génotypes de CYP2D6 et métabolisme de la débrisoquine. Application thérapeutique pour les antidépresseurs



Dose de nortriptyline
proposée 500 mg

100-150 mg
'Normal dose'

10-20 mg

Frueh & al. Pharmacogenomics 2004, 5(5):571-579



Phénotypage au Centre de Médecine Préventive 1990

| Nombre de sujets | Métaboliseurs inefficaces | |
|------------------|---------------------------|--|
|------------------|---------------------------|--|

| | | |
|--------------|-----|------|
| Total : 3065 | 250 | 8.2% |
|--------------|-----|------|

| | | |
|---------------|-----|------|
| Hommes : 1526 | 136 | 8.8% |
|---------------|-----|------|

| | | |
|---------------|-----|------|
| Femmes : 1539 | 114 | 7.4% |
|---------------|-----|------|

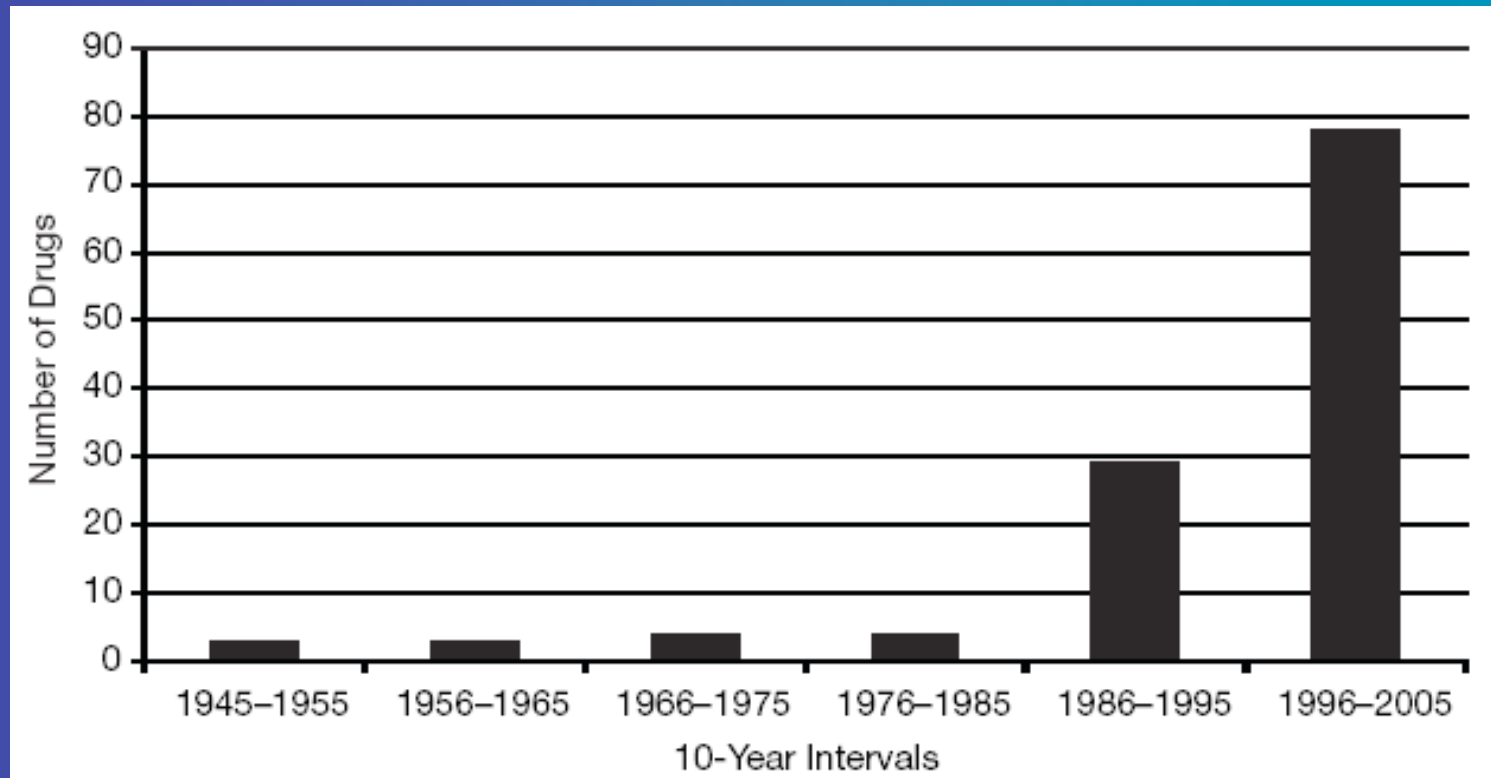


Formation et information

En 2006, sur les 26 millions de patients américains recevant des médicaments, 24% soit 8,8 millions prenaient des médicaments ayant une information de type pharmacogénétique sur les **notices**.

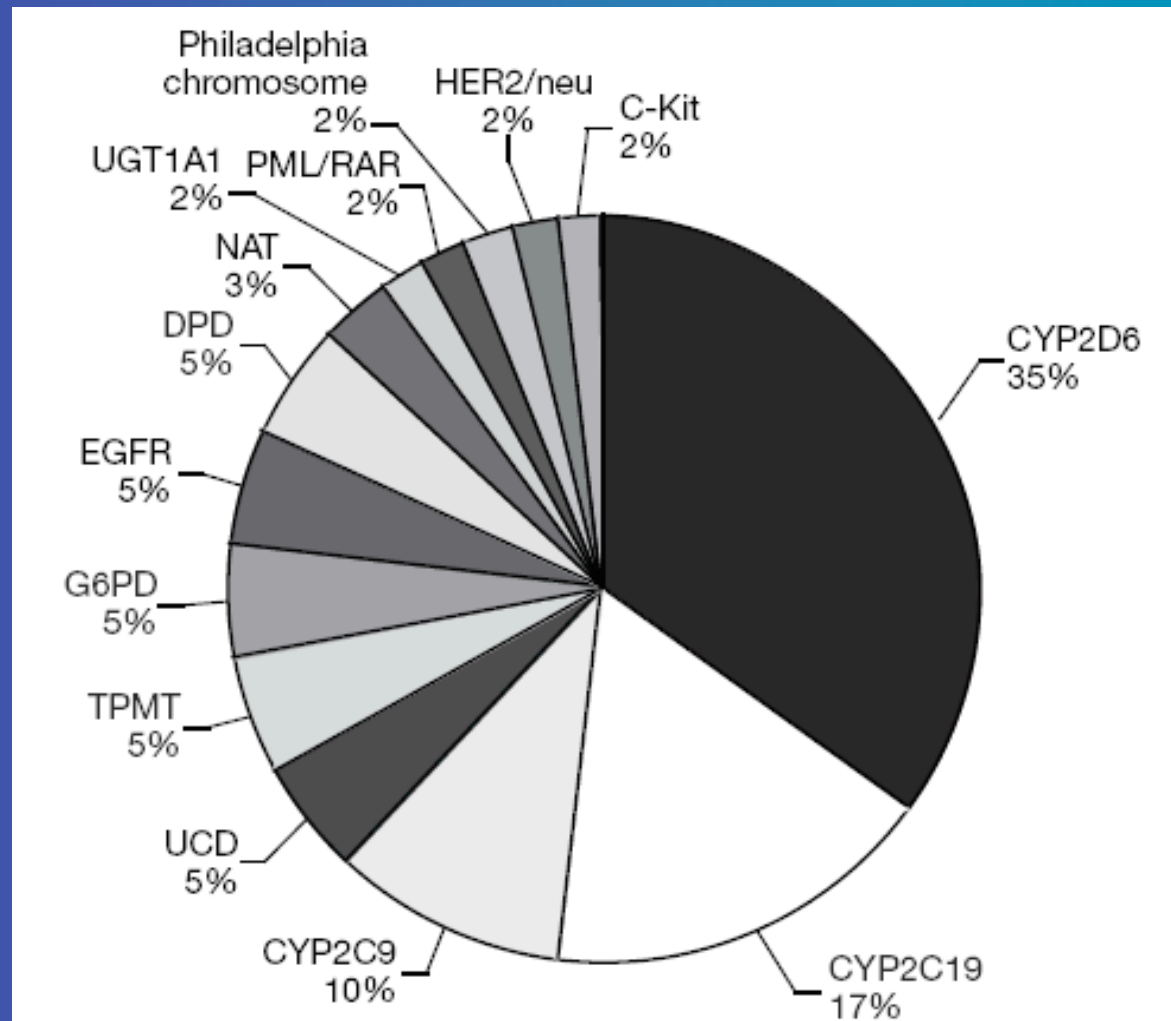
- 5,5 millions pour CYP 2D6
- 4,4 millions pour CYP 2C19
- 1,4 millions pour CYP 2C9
- Quelques milliers pour UDP-GT 1A1

Number of drugs that were approved with pharmacogenomic information in their drug labels during each 10-year period from 1945–2005



FRUEH F & al. Pharmacotherapy 2008, 28(8):992-998

Pharmacogenomic biomarkers identified in drug labels with human genomic information



FRUEH F & al. Pharmacotherapy 2008, 28(8):992-998



Biologics with associated pharmacogenomics information

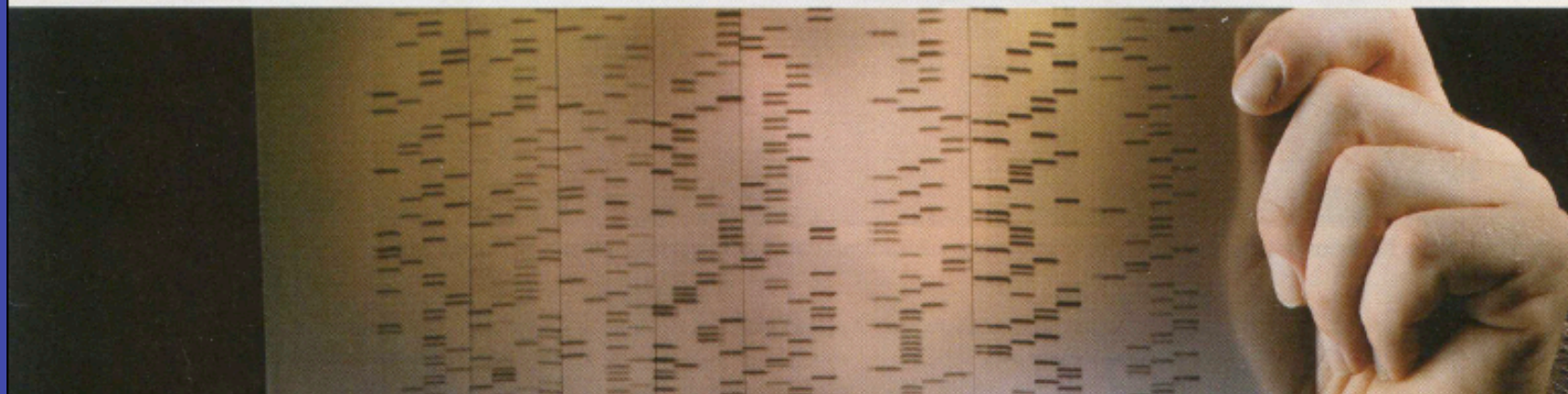
| Biologics with literature information | Biologics with literature and label information |
|---------------------------------------|---|
| Anakinra (IL-1R antagonist) | Cetuximab |
| Oprelvekin (IL-11) | Trastuzumab Panitumumab Rasburicase |
| Infliximab (anti-TNF antibody) | h-Peg-interferon- α 2b |
| Etanercept (TNF-Fc fusion protein) | Peg-interferon- α 2a |
| Adalimumab (anti-TNF antibody) | |
| Rituximab (anti-CD20) | |
| Interferon- β -1a | |
| Interferon- β -1b | |
| Asparaginase | |

IL-1R, interleukin-1 receptor; TNF, tumor necrosis factor.

LACANA E & al. Clin Pharmacol Ther 2007, 82(4):466-471

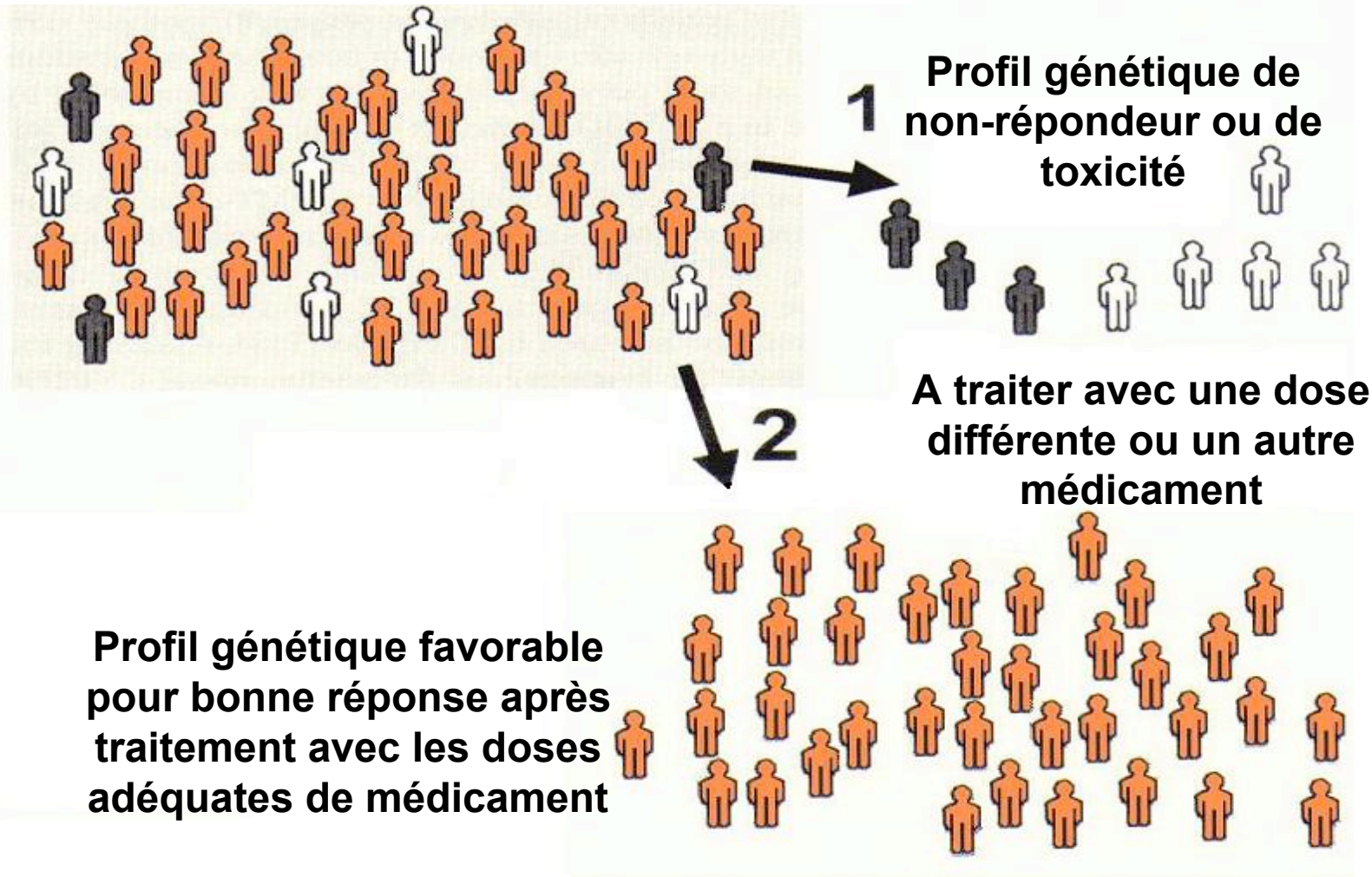
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES VERS DES MÉDICAMENTS SUR MESURE

Innovation en berne, pression sur les prix, perte de brevets sur les grands médicaments de masse, les «big pharmas» revoient leur modèle de développement et misent sur des traitements plus personnalisés. Une approche où s'engouffrent les entreprises de biotechnologies. Le salon Eurobio 2008 qui ouvre ses portes le 7 octobre à Paris devrait confirmer cet engouement.



Intérêt potentiel de la pharmacogénomique

Patients avec le même diagnostic





Pharmacogénétique – Thérapie Personnalisée

Les clés pour l'implantation de ces concepts

- **Formation des cliniciens, pharmaciens et de tous les acteurs de santé.**
- **Réalisation de grands essais cliniques prospectifs, comprenant des données de pharmacogénomique et de résultats de pharmaco-économie.**
- **Développement d'examens de laboratoire simples et peu coûteux.**
- **Proposition de recommandations cliniques spécifiques.**
- **Création d'un centre administratif et de régulations européennes et internationales, incluant les aspects éthiques.**



DU de Thérapie Personnalisée et Pharmacogénétique:

Objet de la formation

Enseignement théorique et pratique de thérapie adaptée au statut génétique de chaque individu



DU: Objectifs pédagogiques

- Rappeler le devenir des médicaments dans l'organisme.
- Lister les principaux polymorphismes des gènes susceptibles de modifier la pharmacocinétique et la réponse pharmacologique aux médicaments.
- Lister les médicaments ayant une information de ce type dans les bases de données ou sur les notices, et à surveiller chez les pharmaciens d'officine.
- Utiliser les systèmes informatiques pour retrouver des informations utiles.
- Apprendre les ajustements et les décisions thérapeutiques pour les médicaments anti-cancéreux, cardiovasculaires, anti-infectieux et ceux agissant sur les maladies neurologiques.
- Montrer l'aspect positif de la génétique et les gènes de protection.
- Connaître les problèmes d'éthique et les limites de l'information génétique.
- Se documenter sur l'évolution des techniques de génotypage.
- Avoir les connaissances de base sur l'organisation des biobanques.
- Intégrer ces informations dans une stratégie de médecine translationnelle et de thérapie personnalisée.

Nancy, une école en pharmacogénétique et pharmacogénomique

- 3 enseignements coordonnés prévus
- Travaux du Centre du Médicament
- Travaux du Centre de Médecine Préventive
- Travaux de l'équipe « Génétique Cardiovasculaire »
- Travaux des autres équipes participantes
- Le DEA et le réseau Sarre-Lorraine-Luxembourg-Belgique

DU Thérapie Personnalisée - Pharmacogénétique

**PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS
(including ApoE Polymorphism)**

**From the Nancy group and
Team "Génétique Cardiovasculaire"**

186 PUBLICATIONS 1986 - 2009

1. DECOLIN D, BATT AM, ZIEGLER JM, SIEST G
*Interactions of **perhexiline** maleate and arylalkylamine derivatives with cytochrome P-450 and in vitro hydroxylation*
Biochem Pharmacol 1986, 35:2301-2307
2. ZHIRI A, WELLMAN-BEDNAWSKA M, SIEST G
ELISA of 6-beta-hydroxycortisol in human urine: diurnal variations and effects of anti-epileptic therapy
Clin Chim Acta 1986, 157:267-276
3. VINCENT-VIRY M, LA DU BN, LEPAGE L, MIKSTACKI T
Distribution des différents phénotypes de la paraoxonase dans une population française
Ann Biol Clin 1986, 44:233-238



Pharmacogénomique et thérapeutique personnalisée

**Le bon médicament, à la bonne
personne au bon moment, avec la bonne
dose compte tenu de son patrimoine
génétique et de son environnement.**



M/S 2000

médecine/sciences 2000 ; 16 : 1232-5

L'utilisation des tests génétiques par les assureurs

Marie-Angèle Hermitte

M.A. Hermitte : Chrs-CRDP, 12, place du
Panthéon, 75005 Paris, France.

Médecine/Sciences 2000, 16:1232-1235

DU Thérapie Personnalisée - Pharmacogénétique

PHARMACOGENOMIC



PHARMACOGENETIC

Médicaments dont le métabolisme est lié à celui de la débrisoquine (1)

| Médicament - Spécialité | | Emploi thérapeutique | Effets secondaires possibles chez les "hydroxylateurs faibles" | |
|-------------------------|--|------------------------|--|-----|
| Phenformine | Insoral | Antidiabétique | Acidose lactique | † |
| Guanosan | Encavar, Envarèse | Antihypertenseur | Hypertension, Orthostatique | |
| Perhexiline | Pexid | Antagoniste du calcium | Neuropathie périphérique, cirrhose | † † |
| Phénacétine | Ascéine, Cequinyll fort, Compralgyl Nevral Vit B1, B6 | Analgésique | Méthémoglobinémie | |
| Spartéine | Spartéine, Spartopan... | Antiarythmique | Effets secondaires renforcés | |

Médicaments dont le métabolisme est lié à celui de la débrisoquine (2)

| | | | | |
|----------------------|--|-----------------------|--|------------|
| Alprénolol | Gubernal, Aptine | Bêta-bloquant | Effets renforcés et prolongés pour certains d'entre eux | 6 |
| Metoprolol | Lopressor, Seloken | | | 127 |
| Propranolol | Betaryl, Avlocardyl | | | 123 |
| Timolol | Betine, Tiacor, Timoptol | | | 131 |
| Bufuralol | | | | 38 |
| Nortriptyline | Motival, Atilen, Psychostyl | Antidépresseur | Effets secondaires renforcés | 158 |
| Amitriptyline | Elavil, Laroxyl, ... | | | 142 |
| Désipramine | Pertofran | | | 19 |

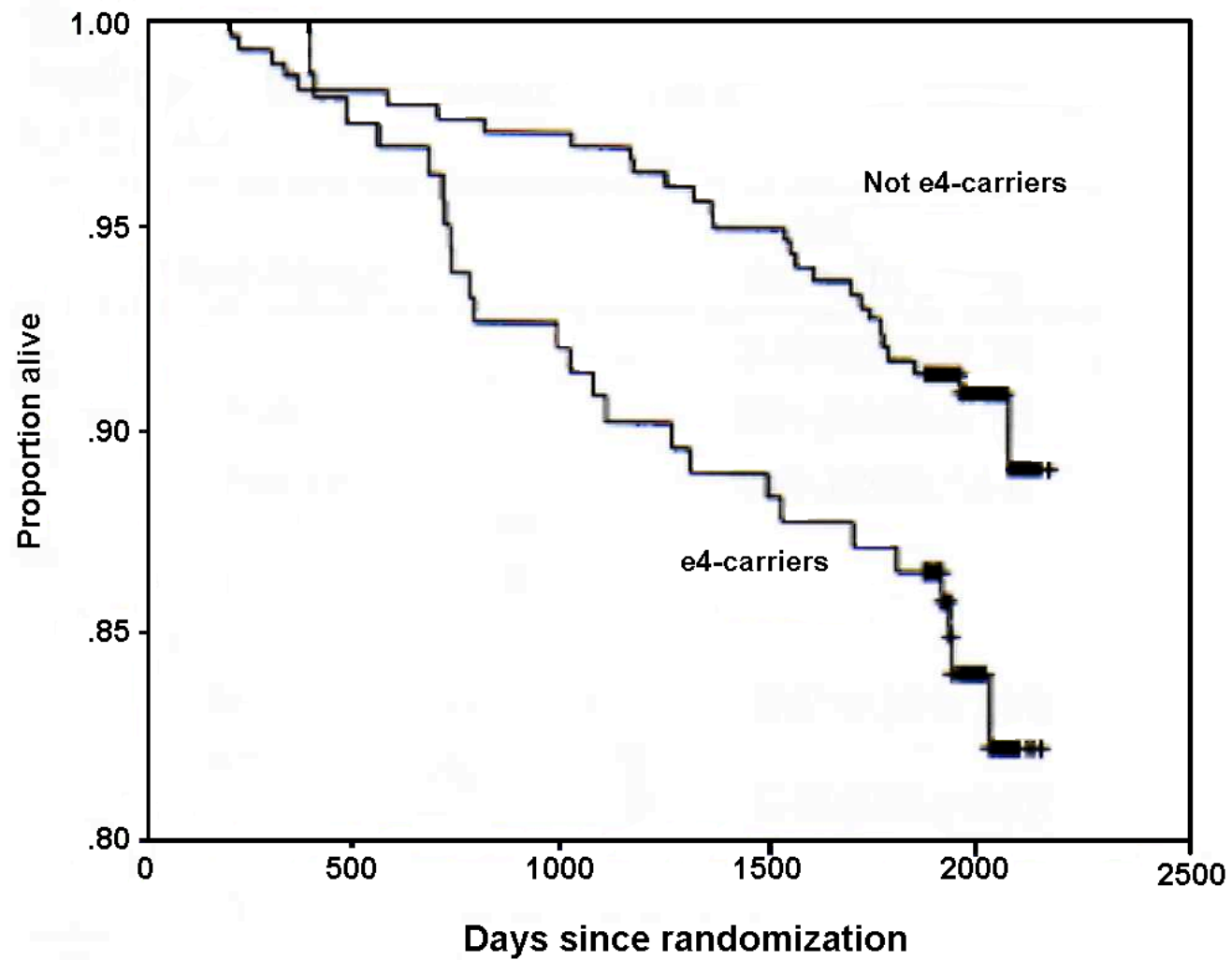
Apo E polymorphism

Changes in Plasma levels of Lipids and Apoproteins by 12 Weeks of Treatment with Pravastatin

| Group | E3/2 | E3/3 | E4/3 |
|--------|------------------------|---------------------|---------------------------|
| TC | -93 ± 35* (-33 ± 10**) | -66 ± 27 (-24 ± 7) | -49 ± 23* (-18 ± 9**) |
| TG | -24 ± 73 (-1 ± 51) | -12 ± 60 (-5 ± 30) | -19 ± 35 (-11 ± 26) |
| LDL-C | -91 ± 27* (-47 ± 8*) | -67 ± 28 (-36 ± 10) | -46 ± 22** (-26 ± 12****) |
| Apo AI | +12 ± 18 (+9 ± 14) | +5 ± 13 (+3 ± 9) | +1 ± 12 (+1 ± 9) |
| Apo B | -60 ± 22* (-40 ± 12*) | -41 ± 20 (-27 ± 10) | -26 ± 21** (-18 ± 14**) |
| Apo E | -2 ± 3.2 (-22 ± 28) | -1 ± 4 (-13 ± 53) | -1.2 ± 1 (-22 ± 16) |

Data presented as changes of absolute amount (mg/dl). Percent changes (mean ± SD) presented in parentheses. Statistical significance by ANOVA (vs. E3/3 subjects).

*p<0.01. **p<0.001. ***p<0.0001.



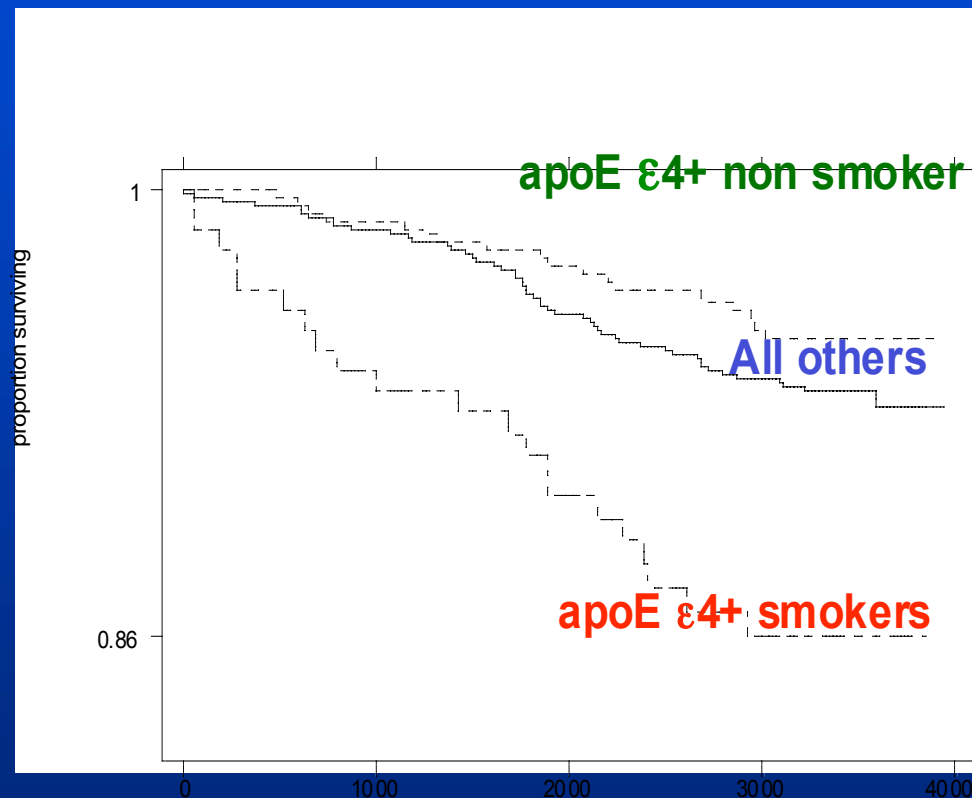
Kaplan-Meier curves for all-cause mortality in MI patients with and without $\epsilon 4$ allele who were treated with placebo.

Gerdes et al., *Circulation*.2000;101:1366-1371

CHD RISK BY APOE GENOTYPE AND SMOKING IN NPHSII

Talmud et al, Pers. Comm.

Kaplan Meier survival plot



Smoking effect only seen in $\epsilon 4+$ men
Suggests particular benefit for smoking cessation in $\epsilon 4+$



Que pensez
vous de votre
ADN sur toile?

